



Universidad de la República
Facultad de Medicina
Ciclo de Metodología Científica II 2021
Grupo 66

Comparación de biomarcadores inflamatorios en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 versus neumonía por otros patógenos

Estudiantes:

Br. Flor de Invierno Baroni
Br. María Eugenia Bartol
Br. Antonella Dapino
Br. Emma Echagüe
Br. María Paula López
Br. Federica Suárez

Orientador: Prof. Adj. Dr. Christian Yic ²

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2021, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Departamento de Emergencia, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones respiratorias bajas son problemas de salud frecuentes, en particular en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2; por lo que resulta oportuno identificar aquellos estudios a priorizar para la correcta evaluación de los pacientes, fundamentalmente para la valoración de severidad y evolución a sepsis respiratoria.

Objetivo y metodología. La presente revisión narrativa tiene como objetivo comparar los biomarcadores en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y pacientes con neumonías por otros patógenos, con el fin de evaluar su utilidad en la valoración de la severidad, particularmente aquellos con sepsis respiratoria. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica mediante numerosos portales de búsqueda, siendo considerados como biomarcadores de interés: leucocitos, linfocitos, neutrófilos, índice neutrófilos/linfocitos, plaquetas, dímero D, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina, interleuquina-6, y troponina I. Se incluyeron tanto artículos de investigaciones originales, como revisiones narrativas, sistemáticas y metanálisis; en los cuales el objeto de estudio fueran pacientes adultos.

Resultados. Se identificaron biomarcadores con similares comportamientos entre ambos grupos de pacientes, que están asociados a una mayor morbimortalidad: neutrófilos, índice neutrófilos/linfocitos, proteína C reactiva, interleuquina-6, troponina I y linfocitos. Por otro lado, otros biomarcadores presentaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a su valor pronóstico como lo son los leucocitos, dímero D y lactato deshidrogenasa. Por último, se obtuvieron datos ambiguos en algunos indicadores: plaquetas, ferritina y procalcitonina. Adicionalmente, se consideró la disponibilidad y costo de los diferentes parámetros.

Conclusión. En base a la evidencia seleccionada y en concordancia con el objetivo del presente trabajo, se logró identificar que todos los parámetros analizados tienen un rol importante en la valoración de la severidad de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y por otros patógenos.

Palabras clave: neumonía, coronavirus-19, SARS-CoV-2, biomarcadores inflamatorios, sepsis.

ABSTRACT

Introduction. Lower respiratory tract infections are frequent health issues, particularly during the pandemic by SARS-CoV-2; therefore it seems suitable to identify tests to prioritize for a correct evaluation, mainly for the evaluation of severity and prognosis to respiratory sepsis.

Objective and Methodology. The following narrative review's objective was to compare biomarkers in patients with SARS-CoV-2 pneumonia and patients with pneumonias by other pathogens, to evaluate their utility in severity assessment, emphasizing in those patients with

respiratory sepsis. A thorough search was carried out in multiple search engines, the biomarkers that were considered were: White blood cells, lymphocytes, neutrophils, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelets, dimer D, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, ferritin, procalcitonin, interleukin-6 and troponin I. In this review, original investigations, narrative and systematic reviews, as well as meta-analysis were included; in which adults were the object of study.

Results. Several biomarkers behaved similarly in both groups, and were associated with a higher morbimortality: neutrophils, neutrophil-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein, interleukin-6 and lymphocytes. Contrariwise, other biomarkers displayed differences between both groups in regards to their prognostic value, such as leukocytes, dimer D and lactate dehydrogenase. Lastly, ambiguous results were identified for some parameters: platelets, ferritin and procalcitonin. Furthermore, availability and costs for the different parameters were considered.

Conclusion. Based on the selected evidence and in agreement with the review's objective, the importance of all the considered parameters in the evaluation of severity in patients with SARS-CoV-2 pneumonia and pneumonia by other pathogens was identified.

Keywords: pneumonia, coronavirus-19, SARS-CoV-2, inflammatory biomarkers, sepsis.

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|---------------------------------|----|
| RESUMEN | 2 |
| ABSTRACT | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| MARCO TEÓRICO | 6 |
| Neumonía | 6 |
| Enfermedad por SARS-CoV-2 | 7 |
| Sepsis y tormenta de citoquinas | 7 |
| Biomarcadores inflamatorios | 9 |
| OBJETIVOS | 11 |
| METODOLOGÍA | 11 |
| RESULTADOS | 12 |
| 1. Biomarcadores hematológicos | 16 |
| Leucocitos | 16 |
| Linfocitos | 17 |
| Neutrófilos | 18 |
| Índice Neutrófilos/Linfocitos | 18 |
| Plaquetas | 19 |
| 2. Perfil de la coagulación | 19 |
| Dímero D | 19 |
| 3. Biomarcadores inflamatorios | 21 |
| Lactato deshidrogenasa | 21 |
| Proteína C Reactiva | 21 |
| Ferritina | 22 |
| Procalcitonina | 22 |
| Interleuquina 6 (IL-6) | 23 |
| Troponina I | 24 |
| DISCUSIÓN | 25 |
| FORTALEZAS Y LIMITACIONES | 27 |
| CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS | 27 |
| FINANCIACIÓN | 28 |
| CONFLICTO DE INTERESES | 28 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 28 |

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estadios de la enfermedad por SARS-CoV-2 | 9 |
| Tabla 1. Resumen de artículos seleccionados | 12 |

INTRODUCCIÓN

La enfermedad Coronavirus – 19 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, surgió en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y rápidamente se extendió por todo el mundo. En enero de 2020 fue declarada una emergencia de salud pública por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y en marzo del mismo año, una pandemia.⁽¹⁾

Debido al gran impacto sobre la situación sanitaria a nivel mundial, grupos científicos han conducido múltiples estudios para comprender mejor la fisiopatología y etiopatogenia de la enfermedad, con el fin de lograr un diagnóstico precoz y prevenir la gravedad de esta, mediante el desarrollo de nuevas y/o mejores opciones terapéuticas. Estos estudios han demostrado que distintos parámetros inflamatorios están asociados con la severidad de la COVID-19, al analizar las diferencias entre pacientes con enfermedad grave y pacientes con enfermedad leve.⁽²⁾

Considerando que las infecciones respiratorias bajas son motivos de consulta frecuentes, en particular en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, resulta oportuno identificar aquellos estudios a priorizar para la correcta evaluación de los pacientes y para la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica. Para individuos con ingreso hospitalario por la COVID-19, varias instituciones en el mundo, incluidas las de Uruguay⁽³⁾, ya han puesto en marcha la petición de estos biomarcadores. Por el contrario, estos mismos elementos no se piden de rutina para otros agentes causales de neumonía⁽⁴⁾, a pesar de que existen varios estudios sobre su utilidad.⁽⁵⁾ En tanto, esta revisión tiene el fin de resumir y comparar la información científica disponible acerca del comportamiento de los parámetros inflamatorios en pacientes con neumonía COVID-19 y neumonía por otros patógenos, que por practicidad se denominará “neumonía no COVID-19” (NNC), así como también relacionarlo con la severidad.

La justificación y relevancia del siguiente trabajo se enmarca en el contexto mundial de la pandemia por SARS-CoV-2, donde los resultados permitirán conocer diferencias y similitudes entre sepsis respiratorias generadas por la COVID-19 y las producidas por otros patógenos, para evaluar si sería pertinente incorporar la solicitud rutinaria de los biomarcadores estudiados. Esto podría ser el punto de partida de otras investigaciones que consideren potenciales tratamientos, tanto para la enfermedad por SARS-CoV-2 como para las de otras etiologías.

Finalmente, el presente trabajo forma parte del curso de Metodología Científica II de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Será presentada a los docentes a cargo, con posibilidad de ser publicada en los medios regionales.

MARCO TEÓRICO

Coronaviridae es una familia de virus ARN, que han sido identificados como agentes causales de infecciones respiratorias e intestinales, tanto en el ser humano (resfrío común, diarrea) como también en otros animales.^(6,7) Se han identificado siete cepas capaces de infectar al ser humano, de origen zoonótico, de las cuales tres han sido centro de pandemias en los últimos 20 años debido a su alto índice de patogenicidad: SARS-CoV (2003), MERS-CoV (2012), SARS-CoV-2 (2019).⁽⁷⁾ La más reciente de estas, y el centro del presente trabajo, es el SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19, identificado en la ciudad de Wuhan, China en diciembre del 2019. En Uruguay se registró el primer caso de COVID-19 el 13 de marzo del 2020, y desde ese mismo día se declaró la emergencia sanitaria.

A nivel mundial, se ha reportado que las infecciones respiratorias bajas de origen comunitario son la principal causa de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).⁽⁸⁻¹⁰⁾ Esta condición provoca altos índices de morbi-mortalidad, reportándose en Uruguay que el 49,7% de los pacientes ingresados a UCI por dicha causa fallecen durante la estadía, y elevándose a un 60% dentro de los siguientes 6 meses.⁽⁹⁾

Neumonía

Neumonía es la infección a nivel del parénquima pulmonar. Su espectro de manifestaciones incluye desde síntomas respiratorios y toxiinfecciosos leves, en la mayoría de los casos, hasta cuadros de severidad, lo cual determina que sea la principal causa de morbimortalidad de origen infeccioso a nivel mundial.⁽¹¹⁾

En cuanto a su fisiopatología, el desarrollo de la neumonía consta de la colonización microbiológica a nivel alveolar y la activación de la respuesta inmune local, principalmente atribuido a la actividad de los macrófagos alveolares y proteínas del surfactante. Si la infección persiste, causa la activación de mecanismos de inflamación sistémica mediante moléculas que inducen el reclutamiento de otros agentes del sistema inmune. Esta serie de fenómenos conducen a la generación de reacciones inflamatorias a nivel del parénquima pulmonar, siendo la principal causa de las manifestaciones clínicas de la neumonía. A modo de ejemplo: la infiltración de células del sistema inmune a nivel alveolar y la consecuente generación de edema, por un lado, impide el intercambio gaseoso causando la hipoxemia característica de estos pacientes en cuadros moderados-severos; y por otro lado, también son la causa de las evidencias imagenológicas en la radiografía de tórax. En conjunto, las características semiológicas e imagenológicas constituyen los pilares diagnósticos de la enfermedad.⁽¹¹⁾ Si la respuesta inflamatoria es excesiva, diseminada y prolongada, puede progresar a sepsis, disfunción orgánica, shock, e incluso muerte.⁽¹¹⁾

Enfermedad por SARS-CoV-2

En el contexto actual de pandemia por el virus SARS-CoV-2, se ha visto que las manifestaciones clínicas de los pacientes infectados presentan una gran heterogeneidad, cuya principal afectación es a nivel pulmonar, a forma de neumonía. A nivel epidemiológico, la población mayormente afectada por esta patología es aquella en edad adulta, no encontrando diferencias significativas entre grupos étnicos y de género.⁽¹²⁾ En cuanto a su fisiopatología, el virus se dirige hacia órganos con alto nivel de expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), lo que explica que el pulmón sea el principal órgano afectado.⁽¹²⁾ Este hecho ha sido reforzado mediante hallazgos anatomopatológicos, como el daño alveolar difuso con engrosamiento de la pared e infiltración de las células del sistema mononuclear-fagocítico a nivel del parénquima.⁽¹³⁾ Tales hallazgos se relacionan con el signo característico de este cuadro viral: la hipoxemia. Esta puede progresar a varios grados del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), con un amplio abanico de signos y síntomas entre los que se destacan la polipnea y la disnea.⁽¹²⁾

Sin embargo, más allá de las manifestaciones respiratorias, también ha sido reportado el compromiso de otros órganos y sistemas. En particular, los casos de gravedad pueden presentarse con afectación multiorgánica a nivel esplénico, hepático y encefálico, así como también, con edemas y coagulopatías. Relacionado a este último punto, se ha reportado que el 71% de los pacientes que han fallecido a causa de la COVID-19 presentaron coagulopatías en algún momento de la evolución, principalmente coagulopatía intravascular diseminada (CID).⁽¹³⁾ Estos fenómenos pueden contribuir a la progresión de sepsis y shock séptico, que se ha visto en los pacientes severos, particularmente aquellos que requieren ingreso a UCI.⁽¹³⁾ Dichas complicaciones surgen a partir de una respuesta inmune exacerbada, que librada a su evolución natural, lleva a la repercusión sistémica y, por tanto, disfunción multiorgánica.^(14,15)

Sepsis y tormenta de citoquinas

Se define sepsis como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inmune desregulada del huésped frente a una infección”*. La disfunción orgánica en estos pacientes puede ser identificada mediante el uso de la escala “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA), en la cual se valoran parámetros de las esferas respiratoria, cardíaca, hepática, renal, coagulación, y conciencia. Un cambio agudo en la escala SOFA igual o mayor a 2 puntos sugiere disfunción orgánica en un paciente que presenta concomitantemente infección, que refleja un riesgo de mortalidad global mayor al 10%, que incrementa con la sumatoria de

* Extraído de: Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - J Am Med Assoc. 2016 Feb 23;315(8):801–10.

disfunción de los distintos sistemas y la severidad de las mismas.⁽¹⁶⁾ Fisiopatológicamente, esta desregulación de la respuesta inmune se caracteriza por un desbalance proinflamatorio/antiinflamatorio, a favor del primero. Si este no es controlado oportunamente, puede evolucionar al shock séptico por disfunción circulatoria y metabólica, con alto índice de mortalidad.^(8,15)

En cuanto a los mecanismos de la sepsis, la respuesta inmune es central para su desarrollo. En su comienzo, existe un estado de hiperinflamación (manifestado clínicamente como el síndrome de respuesta inmune sistémica) caracterizado por niveles excepcionalmente altos de reactantes de fase aguda, citoquinas e interleuquinas.^(14,17) Consecutivamente, sucede un período de inmunosupresión debido al agotamiento de los linfocitos T, hiporrespuesta neutrofílica y, por tanto, una capacidad disminuida para la eliminación del patógeno.⁽¹⁴⁾ Esta situación lleva al daño tisular por múltiples mecanismos, como alteraciones a nivel del metabolismo energético y oxigenación celular, que convergen en la afectación de distintos órganos y sistemas, como ser disfunción circulatoria, CID, injuria renal, insuficiencia respiratoria, entre otras. Esto puede evolucionar al denominado “efecto dominó”: la disfunción de un órgano o sistema que conduce a la disfunción de otros asociados.⁽¹⁵⁾

En consonancia con la sepsis, se presenta la tormenta de citoquinas, acuñado como “término sombrilla que se refiere a un síndrome inflamatorio sistémico de alto riesgo vital, con diversas presentaciones de respuesta inmune desregulada, caracterizada por síntomas constitucionales y disfunción multiorgánica”[†].⁽¹⁸⁾ Puede ser desencadenada por varias patologías y terapias, en las cuales se encuentran niveles altos de citoquinas circulantes con hiperactivación de células del sistema inmune. Este fenómeno resulta ser más dañino que la infección en sí misma, por lo que la línea que separa entre una respuesta normal y una exacerbada frente a una infección severa no es clara, considerando que ciertas citoquinas son tanto beneficiosas para combatir el patógeno, como dañinas para el individuo.⁽¹⁸⁾

En pacientes con enfermedad severa y sepsis por SARS-CoV-2, existen reportes de hemofagocitosis y niveles elevados de citoquinas, sugiriendo que la tormenta de citoquinas podría contribuir a la patogénesis de la misma.⁽¹⁸⁾ A la fecha actual, no se conoce si los casos severos se dan por una hiperreactividad inmunológica por la COVID-19, o por un defecto en la resolución de la respuesta inflamatoria secundaria a la continua replicación viral.^(14,18) A pesar de esto, se

[†] Extraído de: Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–73.

presume que la fase de inmunosupresión de la sepsis parecería ser mayor en estos pacientes a diferencia de las generadas por otras patologías.⁽¹⁴⁾

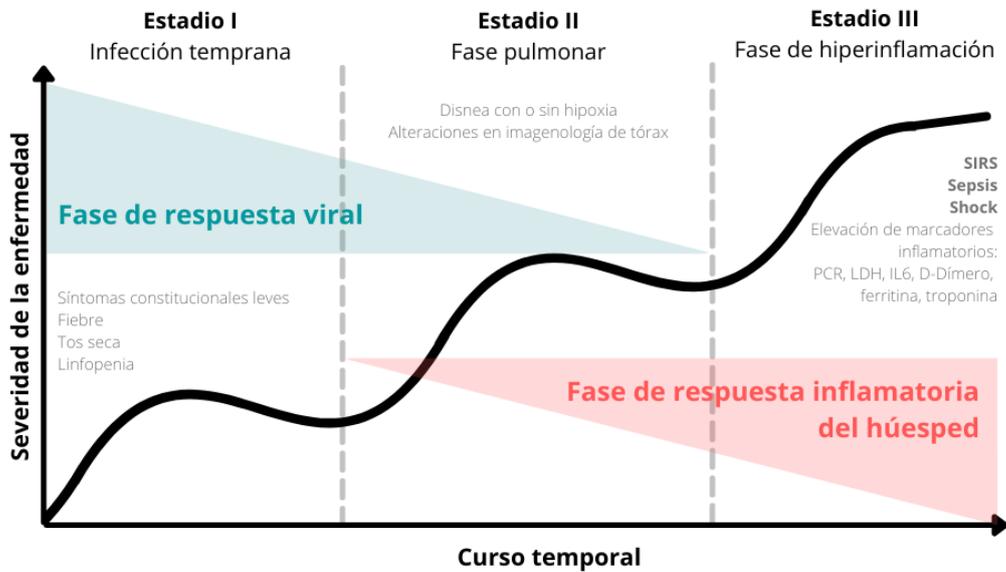


Figura 1. Estadios de la enfermedad por SARS-CoV-2, representando la severidad de la enfermedad en función del tiempo. Para cada estadio existe una serie de elementos clínicos-paraclínicos (gris) que contribuyen a su definición. Imagen adaptada de Siddiqi et al, 2020.⁽¹⁹⁾

Biomarcadores inflamatorios

Un biomarcador es toda molécula, estructura o proceso que puede ser cuantificado, y que tiene valor predictivo para la incidencia de una patología.⁽⁵⁾ Un biomarcador ideal sería aquel que está disminuido en ausencia de la enfermedad de interés, y elevado frente a la misma; por tanto, debería tener una alta sensibilidad y especificidad.⁽⁵⁾ Debido a que en la práctica no existe el biomarcador diagnóstico ideal, la interpretación de los mismos debe ser junto con la presentación clínica y otros estudios paraclínicos del paciente en cuestión.⁽⁵⁾ Los reactantes de fase aguda, las interleuquinas y citoquinas son biomarcadores de diferentes enfermedades y estados inflamatorios, que pueden ser útiles para evaluar la respuesta inflamatoria y cuantificar la severidad de una enfermedad.

Entre las citoquinas asociadas a la enfermedad severa por SARS-CoV-2 se encuentran la proteína inducida por interferón γ -10 (IP-10), factor de necrosis tumoral (TNF), interferón gamma (INF γ), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP), interleuquina 1 β (IL-1 β), y la interleuquina-6 (IL-6). Los niveles altos circulantes de esta última tienen una fuerte asociación con una menor sobrevida. Esta citoquina se presenta en la respuesta

inmune inmediata frente a una infección, que induce la elevación de otros reactantes de fase aguda, y es un marcador sensible de infección localizada. Por el contrario, presenta una baja especificidad ya que también aumenta en otros síndromes inflamatorios.^(5,20)

Otros biomarcadores inflamatorios de relevancia incluyen procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR), ferritina, y lactato deshidrogenasa (LDH).^(12,18,20) Concomitantemente, se induce la cascada de la coagulación, lo cual podría explicar por qué los pacientes con enfermedad grave presentan un aumento de la haptoglobina, Dímero D (DD), tiempo de protrombina (TP), y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Estos se asocian a un peor resultado, ya que tienen mayor riesgo de desarrollar CID y tromboembolismo pulmonar (TEP).⁽²¹⁾

A su vez, los parámetros hematológicos son comúnmente valorados durante las infecciones. Entre ellos, la presencia de leucocitosis, linfopenia y trombocitopenia se ha asociado con el grado de severidad. En particular, durante el período de inmunosupresión posterior a la tormenta de citoquinas, se ha visto linfopenia en el hemograma de pacientes con enfermedades respiratorias graves debido al agotamiento celular.⁽¹³⁾

En suma, en base a los estudios realizados hasta el momento sobre la fisiopatología y manifestaciones clínicas severas de la COVID-19 y de NNC, surge como motivación del presente trabajo estudiar la diferencia en el nivel de elevación de los biomarcadores inflamatorios entre neumonía severa COVID-19, en contraste con las de otras etiologías.

OBJETIVOS

El objetivo de la presente monografía es recopilar y comparar de forma cualitativa la información existente sobre la utilidad de distintos parámetros inflamatorios (biomarcadores) como indicadores de severidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, y pacientes con neumonía por otros patógenos, con especial énfasis en aquellos pacientes graves que cursan con sepsis respiratoria.

METODOLOGÍA

El presente trabajo de tipo revisión bibliográfica narrativa se focaliza en la comparación de ambos grupos de neumonías, mediante el estudio de los siguientes biomarcadores inflamatorios: leucocitos, linfocitos, neutrófilos, índice neutrófilos/linfocitos (INL), plaquetas, DD, LDH, PCR, ferritina, PCT, IL-6, y troponina I.

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de diversos buscadores de información científica: PubMed, Mendeley, Google Scholar, Portal Timbó y SciELO. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Community-acquired pneumonia”, “Pneumonia”, “Biomarkers”, “Inflammatory parameters”, “Severity”, “Critical care”, “White blood cells”, “Lymphocytes”, “Neutrophils”, “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)”, “Platelets”, “Dimer D (DD)”, “Lactate Dehydrogenase (LDH)”, “C-Reactive Protein (CRP)”, “Ferritin”, “Procalcitonin (PCT)”, “IL-6”, “Troponin I”. De dicha búsqueda se evaluaron 112 artículos de interés, de los cuales 47 fueron seleccionados e incluidos en los resultados. De las publicaciones encontradas se consideraron aquellas en inglés y en español, publicadas desde el año 2007 hasta la actualidad. Asimismo, se incluyeron revisiones narrativas, sistemáticas y metanálisis, como también artículos originales con estudios prospectivos y retrospectivos, tanto cohorte como caso-control. En cuanto a la población de interés, el enfoque ha sido sobre sujetos en edad adulta (mayores de 15 años de edad), dado que estos presentan mayor incidencia de la patología severa por SARS-CoV-2. Se excluyeron artículos enfocados exclusivamente en la población pediátrica y estudios realizados en animales.

RESULTADOS

Tabla 1. Resumen de artículos seleccionados

| Título | Autores | País de estudio | Revista | Año | Diseño |
|---|-------------------|-----------------|---------------------------------------|------|--|
| Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia | Brogly et al. | Francia | Journal of Infection | 2007 | Estudio de cohorte retrospectivo y prospectivo |
| The association between plasma D-dimer levels and Community-Acquired Pneumonia | Arslan et al. | Turquía | Clinics | 2010 | Estudio de cohorte prospectivo |
| Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia | Mirsaeidi et al. | Estados Unidos | Chest | 2010 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia | De Jager et al. | Países Bajos | PLOS ONE | 2012 | Estudio de cohorte prospectivo |
| D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with CAP. A secondary analysis of a randomised clinical trial | Snijders et al. | Países Bajos | European Journal of Internal Medicine | 2012 | Ensayo clínico aleatorizado |
| Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ | Zobel et al. | Alemania | BMC Pulmonary Medicine | 2012 | Estudio de cohorte prospectivo |
| Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia | Prina et al. | España | Chest | 2013 | Estudio de cohorte prospectivo |
| Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia | Andrijevic et al. | Serbia | Annals of Thoracic Medicine | 2014 | Estudio de cohorte prospectivo |

| | | | | | |
|---|------------------------|----------------|--|------|----------------------------------|
| Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia | Zhydkov et al. | Suiza | Clinical Chemistry and Laboratory Medicine | 2014 | Estudio de cohorte prospectivo |
| IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients | Rodrigues Bacci et al. | Brasil | Brazilian Journal of Medical and Biological Research | 2015 | Estudio de cohorte prospectivo |
| D-Dimer elevation and adverse outcomes | Halaby et al. | Estados Unidos | Journal of Thrombosis and Thrombolysis | 2015 | Revisión narrativa |
| Pulmonary Embolism in Pneumonia: Still a Diagnostic Challenge? Results of a Case-Control Study in 100 Patients | Paparoupa et al. | Alemania | Disease Markers | 2016 | Estudio de casos y controles |
| New aspects in the management of pneumonia | Prina et al. | España | Critical Care | 2016 | Revisión narrativa |
| Mortality prediction to hospitalized patients with influenza pneumonia: PO ₂ /FiO ₂ combined lymphocyte count is the answer | Shi et al. | China | The Clinical Respiratory Journal | 2017 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia | Huang et al. | China | International Immunopharmacology | 2018 | Estudio de cohorte prospectivo |
| Association of serum procalcitonin and C-reactive protein levels with CURB-65 criteria among patients with community-acquired pneumonia | Keramat et al. | Irán | International Journal of General Medicine | 2018 | Estudio transversal |
| Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: The role of inflammatory biomarkers | Chalmers et al. | Estados Unidos | World Journal of Critical Care Medicine | 2019 | Revisión narrativa |
| Impact of Lymphocyte and Neutrophil Counts on Mortality Risk in Severe Community-Acquired Pneumonia with or without Septic Shock | Güell et al. | España | Journal of Clinical Medicine | 2019 | Estudio de cohorte retrospectivo |

| | | | | | |
|--|---------------------|----------------|--|------|------------------------------------|
| Biomarkers in Pneumonia - Beyond Procalcitonin | Karakioulaki et al. | Grecia | International Journal of Molecular Sciences | 2019 | Revisión sistemática |
| Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19 | Basbus et al. | Argentina | Medicina (Buenos Aires) | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| COVID-19 and Cardiovascular Disease | Clerkin et al. | Estados Unidos | Circulation | 2020 | Revisión narrativa |
| Risk factors and mortality in patients with pneumonia and elevated troponin levels | Efros et al. | Israel | Scientific Reports | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection | Fan et al. | Singapur | American Journal of Hematology | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis | Feng et al. | China | Frontiers in Medicine | 2020 | Revisión sistemática - metanálisis |
| COVID-19 and the clinical hematology laboratory | Frater et al. | Estados Unidos | International Journal of Laboratory Hematology | 2020 | Revisión sistemática |
| Predictors of COVID-19 severity: A literature review | Gallo Marin et al. | Estados Unidos | Reviews in Medical Virology | 2020 | Revisión narrativa |
| Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 | Gao et al. | China | Journal of Medical Virology | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) | Inciardi et al. | Italia | JAMA Cardiology | 2020 | Reporte de un caso |
| Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes | Leisman et al. | Estados Unidos | The Lancet | 2020 | Revisión sistemática - metanálisis |
| Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 | Liu et al. | China | Journal of Clinical Virology | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| Association between platelet parameters and mortality in | Liu et al. | China | Platelets | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------|--|------|----------------------------------|
| coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study | | | | | |
| Immune Response and COVID-19: a mirror image of sepsis | López Collazo et al. | España | International Journal of Biological Sciences | 2020 | Revisión sistemática |
| D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19 | Ozen et al. | Turquía | American Journal of Emergency Medicine | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China | Qin et al. | China | Clinical Infectious Diseases | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients | Tjendra et al. | Estados Unidos | Archives of Pathology & Laboratory Medicine | 2020 | Revisión narrativa |
| D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study | Yao et al. | China | Journal of Intensive Care | 2020 | Estudio de casos y controles |
| Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19 | Ye et al. | China | Respiratory Research | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights | Zeng et al. | China | Infection | 2020 | Reporte de un caso |
| A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias | Zhao et al. | China | Clinical Infectious Diseases | 2020 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| The Effects of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Prognostic Markers in Determining the Mortality in Patients Diagnosed With Pneumonia in Intensive Care | Altas et al. | Turquía | Medeniyet Medical Journal | 2021 | Estudio de casos y controles |
| Clinical laboratory evaluation of COVID-19 | Chen et al. | China | Clinica Chimica Acta | 2021 | Revisión narrativa |

| | | | | | |
|--|-----------------|----------------|---|------|--------------------------------------|
| The role of procalcitonin results in antibiotic decision-making in coronavirus disease 2019 (COVID-19) | Fabre et al. | Estados Unidos | Infection Control & Hospital Epidemiology | 2021 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| Prognostic value of serial neutrophil-to-lymphocyte ratio measurements in hospitalized community-acquired pneumonia | Lee et al. | Corea del Sur | PLOS ONE | 2021 | Estudio de cohorte retrospectivo |
| The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis | Mahat et al. | India | Clinical Epidemiology and Global Health | 2021 | Revisión sistemática - meta-análisis |
| Hepcidin and Ferritin Predict Microbial Etiology in Community-Acquired Pneumonia | Oppen et al. | Noruega | Open Forum Infectious Diseases | 2021 | Estudio de cohorte prospectivo |
| Hematologic disorders associated with COVID-19: a review | Rahi et al. | Estados Unidos | Annals of Hematology | 2021 | Revisión narrativa |
| Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study | Williams et al. | Reino Unido | Journal of Hospital Infection | 2021 | Estudio de cohorte retrospectivo |

1. Biomarcadores hematológicos

Leucocitos

El recuento leucocitario incluye a las células del sistema inmune de origen mieloide y linfoide, que circulan en sangre periférica. Se han reportado elevaciones de leucocitos en los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Según Frater et al., esto ocurre en una minoría de los casos, con mayor incidencia en pacientes con enfermedad severa, sugiriendo que tendría asociación con sobreinfección bacteriana.⁽²²⁾ Feng et al. y Chen et al., coinciden en que la elevación de dichos glóbulos blancos es mayor cuanto más grave es la enfermedad, siendo por tanto de relevancia en aquellos pacientes que requieren asistencia en UCI.^(23,24)

Por el contrario, en el estudio de cohorte realizado en 2014 por Zhydkov et al. en pacientes con NNC, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los leucocitos al ingreso al centro hospitalario, y la evolución y mortalidad de los pacientes.⁽²⁵⁾ Sin embargo, reportaron que el conteo de glóbulos blancos obtenido durante el quinto y séptimo día de internación, sí eran

buenos predictores de resultados adversos y mortalidad. Si bien su rendimiento era menor en comparación con el de otros biomarcadores disponibles (PCT, PCR), el uso combinado de estos tres análisis paraclínicos, en conjunto con la escala de severidad CURB-65 (confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial, 65 años), aumentaba considerablemente su valor predictivo global.⁽²⁵⁾

Linfocitos

Los linfocitos son leucocitos mononucleares que completan su desarrollo en los órganos linfoides primarios y secundarios, y cuya función es regular la respuesta inmune adaptativa. Si bien son indistinguibles desde un punto de vista morfológico, funcionalmente se dividen en tres subtipos, identificables mediante técnicas inmunohistoquímicas: linfocitos B (respuesta inmune humoral), linfocitos T (respuesta inmune celular) y linfocitos Natural Killer (NK).⁽²⁶⁾

La totalidad de las publicaciones incluidas en el presente trabajo acerca de la dinámica de estas células durante la COVID-19, concuerdan en que los pacientes que sufren esta enfermedad presentan grados variables de linfopenia. Frater et al. plantean que este fenómeno refleja una respuesta inmune inadecuada frente al SARS-CoV-2.⁽²²⁾ En sus respectivas publicaciones, Feng, Gallo Marin, Qin y Chen coinciden en que, en comparación con los pacientes con enfermedad leve o moderada, aquellos con enfermedad severa presentan recuentos menores de todos los subtipos de linfocitos: B, T (CD4 y CD8) y NK.^(2,23,24,27) El estudio de Tjendra arribó a la misma conclusión para las variantes CD4 y CD8.⁽²⁸⁾ Los hallazgos del estudio liderado por Fan et al. concuerdan con esto último, ya que se reportó que los pacientes graves que requerían asistencia en UCI, tenían recuentos menores de linfocitos en comparación con aquellos que no ingresaron a dicha unidad.⁽²⁹⁾ Adicionalmente, el estudio de cohorte realizado por Qin et al. puntualizó que, a pesar de que los subtipos de linfocitos presentaban una afectación cuantitativa, todos preservaban su funcionalidad, independientemente de la gravedad de los pacientes.⁽²⁾ En cuanto a la asociación de la linfopenia y el pronóstico de los individuos, se ha reportado que esta citopenia es un factor de riesgo para una evolución desfavorable.⁽²¹⁾ De forma similar, Feng et al. proponen que la linfopenia implica un riesgo 5 veces mayor de desarrollar enfermedad severa por SARS-CoV-2.⁽²³⁾

Los estudios sobre la asociación entre linfocitos y la severidad de NNC siguen la misma tendencia. En la investigación de Jing et al., se halló que la linfopenia asociada a la hipoxia, constituye un factor de riesgo para mortalidad en las neumonías por influenza.⁽³⁰⁾ Del mismo modo, en el estudio de Güell et al. se reportó que un recuento bajo de linfocitos es predictor para mortalidad de NNC independientemente de la presencia o ausencia de shock séptico.⁽³¹⁾

Neutrófilos

El recuento de neutrófilos en sangre es un parámetro útil para reflejar la respuesta inmune del huésped frente a alguna amenaza, ya que son las primeras células de la respuesta inmune innata en acudir al sitio de acción.

En aquellos pacientes que sufren de neumonía COVID-19, se ha visto elevados recuentos de neutrófilos. Este parámetro se correlaciona directamente con la gravedad de la patología, siendo más elevado el número en los estadios severos.^(23,32) Asimismo, se puede asociar el marcador con el requerimiento de internación en UCI, determinando también un mal pronóstico.^(24,29) Respecto a la respuesta celular en casos de NNC, Huang et al. demostraron relación con la severidad, encontrándose elevados recuentos a diferencia de pacientes sin neumonías.⁽³³⁾ En un estudio de igual diseño llevado a cabo por el mismo autor, se concluyó que es un factor de mal pronóstico y se lo relaciona con mayor mortalidad.⁽³¹⁾

Índice Neutrófilos/Linfocitos

El INL es un marcador que refleja la respuesta inflamatoria sistémica y es utilizado como valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. Su valor resulta del cociente entre el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos. Además, ha sido estudiado como predictor de infección bacteriana, sobre todo en neumonía.^(2,34)

Desde el comienzo de la pandemia, numerosos grupos científicos se interesaron en estudiar su comportamiento y valor pronóstico en la COVID-19. Las investigaciones de Feng et al., Gallo Marin et al. y Qin et al. reportaron que el valor del INL es significativamente mayor en pacientes con enfermedad severa en comparación con enfermedad leve-moderada.^(2,23,27)

En la revisión sistemática y metanálisis de Mahat et al., en la cual se incluyeron 83 estudios de países euroasiáticos, se informó asociación entre el aumento de dicho marcador con la severidad y mortalidad de esta enfermedad.⁽²⁰⁾ A su vez, en el estudio realizado por Basbus et al. en la ciudad de Buenos Aires, se demostró que el INL es un factor de riesgo independiente para enfermedad grave y lo proponen como marcador pronóstico en la COVID-19, tanto para predecir gravedad como para descartar mala evolución en los primeros estadios.⁽³⁴⁾

Por otro lado, también ha sido estudiado el comportamiento del INL en pacientes con NNC. Las investigaciones de Huang et al. y de Lee et al. demostraron la asociación entre la severidad de la neumonía y el valor de dicho marcador.^(33,35) En el estudio de Altas et al., se halló que el INL es un método más simple, rápido y eficaz para predecir mortalidad en pacientes con NNC en comparación con las escalas de severidad clínica SOFA y APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II).⁽³⁶⁾ Por último, en el trabajo de Jager et al. se

concluyó que el INL es mejor predictor para mortalidad en pacientes con NNC en comparación con PCR, leucocitos, valor absoluto de neutrófilos y linfocitos.⁽³⁷⁾

Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos celulares vinculados a la hemostasis y regulación de los procesos inflamatorios. Presentan un rol fundamental en la respuesta inmune frente a infecciones, internalizando a los microorganismos dentro de vacuolas y mejorando así la depuración de los patógenos.^(5,38)

Debido a esto, es que se han realizado diversos estudios para valorar su relación con la severidad de la COVID-19. El metanálisis realizado por Frater et al. concluye que el 57,7% de los pacientes con enfermedad severa presentaban trombocitopenia, en contraste con un 31,6% de los pacientes con síntomas leves.⁽²²⁾ Asimismo, las revisiones realizadas por Liu et al. y Chen et al. hallaron que la trombocitopenia se asocia con una mayor severidad y que el recuento plaquetario constituye un factor de riesgo independiente para mortalidad en esta enfermedad.^(24,39)

En cuanto al recuento plaquetario en NNC, existen resultados mixtos en los cuales tanto trombocitosis como trombocitopenia se han visto relacionadas a una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados.^(5,38,40,41) En el estudio retrospectivo multicéntrico conducido por Brogly et al., se encontró que los pacientes ingresados a UCI por NNC presentaban trombocitopenia en un 25% de los casos, informando ser un predictor independiente de mortalidad.⁽⁴⁰⁾ Asimismo, Mirsaedi et al. evidenciaron un mayor riesgo de mortalidad en pacientes tanto con trombocitopenia como trombocitosis.⁽³⁸⁾ Sin embargo, en un estudio posterior realizado por Prina et al., identificaron a la trombocitosis como un factor predictor de mortalidad a los 30 días, pero no así para la trombocitopenia.⁽⁴¹⁾ En particular, este estudio informó que la trombocitosis se encontraba asociada a pacientes jóvenes con baja puntuación de severidad al ingreso hospitalario, y presentaban principalmente complicaciones respiratorias, mientras que aquellos con trombocitopenia eran pacientes más añosos y más propensos a complicaciones sistémicas como sepsis y shock séptico.

2. Perfil de la coagulación

Dímero D

El DD es un metabolito proteico producto de la catabolización de la fibrina, este se detecta a nivel sanguíneo cuando se activa el proceso de fibrinólisis que degrada un coágulo preformado.⁽⁴²⁾ La formación de trombos, frente al daño vascular y su consiguiente degradación por el sistema de coagulación y fibrinólisis, está balanceado y constituye una respuesta fisiológica del organismo.

Se pueden observar elevaciones del DD en diversas instancias fisiológicas, como el embarazo, y frente a estados patológicos como en enfermedades malignas, en etapas post operatorias y en varios estados infecciosos e inflamatorios.⁽³²⁾

Este biomarcador ha tomado un rol elemental en el estudio de sujetos con neumonía COVID-19, por ello ha sido objeto de numerosas investigaciones. Estas muestran una fuerte asociación entre la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 y los niveles elevados de DD. La misma fue demostrada en distintos escenarios de la misma enfermedad, teniendo en cuenta factores de morbilidad, grados de severidad, sitio de internación, intubación, desarrollo de sepsis y mortalidad.^(14,24,27,32,43,44)

Las revisiones de Chen et al. y Leisman et al. informaron que el aumento de la concentración de DD es el hallazgo más frecuente y característico en la COVID-19 severa.^(14,24) En la investigación de Ozen et al., se estudió la asociación entre este biomarcador y la severidad de los pacientes con COVID-19. Sus hallazgos sugieren que la gravedad de la neumonía por SARS-CoV-2 está estrechamente relacionada con los niveles de DD y que estos tendían a aumentar a medida que empeoraba las condiciones clínicas o radiológicas de los pacientes.⁽³²⁾ En el estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo por Gao et al. se reportó que el DD fue un factor de riesgo independiente para severidad de COVID-19.⁽⁴⁵⁾ Asimismo, establece que aquellos pacientes con enfermedad severa tendrían un proceso de coagulación alterado en comparación con aquellos cursando cuadros moderados, lo cual podría ser debido a una respuesta inflamatoria sostenida. Por lo tanto, el DD ha demostrado ser un biomarcador fundamental para la evaluación del pronóstico, seguimiento y morbimortalidad de los pacientes con COVID-19.

Respecto a la interpretación de este marcador en el contexto de NNC, estudios han hallado una asociación considerable entre la presencia de la enfermedad y los niveles elevados del mismo. A su vez, se asocia los valores de DD elevados, con el grado de severidad de la patología. Cabe destacar que este biomarcador tiene un alto valor predictivo negativo, por lo cual en casos con bajos niveles del mismo se reconoce que el riesgo de complicaciones es bajo.^(42,46)

Por otro lado, se han obtenido resultados controversiales cuando se trata de asociar al DD con la mortalidad de los pacientes, donde unos estudios muestran asociación significativa, mientras otros la desprecian.^(42,47)

Por último, aquellos sujetos que obtuvieron niveles elevados de DD deben ser considerados un grupo de riesgo en sí, especialmente en asociación a procesos como TEP, trombosis venosa profunda (TVP) o infarto agudo de miocardio (IAM). En casos de TEP precedido de neumonía, el DD ha demostrado ser un mejor predictor respecto a otros como PCR o recuento leucocitario.⁽⁴⁸⁾

3. Biomarcadores inflamatorios

Lactato deshidrogenasa

La LDH es una enzima citoplasmática, cuyo valor sérico elevado es indicador de daño y/o muerte celular. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad pulmonar, su medición puede ser utilizada para identificar el daño tisular de los mismos.⁽⁴⁹⁾

De esta manera, varios estudios han trabajado sobre la valoración de los niveles de LDH en pacientes con neumonía COVID-19, afirmando que este podría ser un buen marcador de enfermedad y grado de severidad, como ocurre en pacientes con tormenta de citoquinas. Además, se plantea que la LDH se comporta como buen predictor de disfunción respiratoria.^(14,24,27,50) También se halló una asociación importante entre la elevación de sus valores y el requerimiento de UCI del paciente.^(22,29) En la revisión realizada por Singh Rahi et al. se concluyó que la LDH puede tener importancia pronóstica, asociándose niveles elevados a la severidad y a un peor pronóstico.⁽⁴⁴⁾

Por otro lado, cuando se trata de NNC, los resultados no arrojan una asociación marcadamente significativa, entendiendo que sí puede ser un marcador de daño tisular, pero no pudiéndose asociar directamente con la severidad y mortalidad de los pacientes.⁽⁵⁰⁾

Proteína C Reactiva

La PCR es una proteína sintetizada predominantemente en los hepatocitos por el estímulo de la IL-6. Como parte de la respuesta inmune innata, promueve la fagocitosis y la activación de la vía del complemento. Es un reactante de fase aguda inespecífico, que puede elevarse frente a diversos procesos inflamatorios, infecciosos y frente a daño tisular. Se detecta en suero a partir de las 6 - 10 horas del comienzo del cuadro inflamatorio y desciende a partir de las 24 horas.^(5,51)

En diversos estudios ha demostrado ser un marcador útil y confiable para predecir el desarrollo de la enfermedad por SARS-CoV-2. Se han asociado los niveles elevados de PCR con severidad y mortalidad en pacientes con neumonías COVID-19, así como también un aumento significativo en las manifestaciones severas en comparación con aquellas moderadas.^(20-22,24,45) Asimismo, en el metanálisis realizado por Leisman et al. refieren que los niveles de concentración de PCR en pacientes con COVID-19 eran comparables con la elevación del parámetro en cuadros sépticos causados por otras patologías.⁽¹⁴⁾ En el estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo por Liu et al. se observó que los pacientes con valores elevados de PCR presentaban una mayor progresión de la enfermedad.⁽⁵²⁾

Adicionalmente, los hallazgos referidos a PCR en NNC también informaron una asociación entre dicho parámetro con la severidad y la mortalidad.^(25,51,53) En particular, la revisión realizada por Chalmers et al., demostró que los valores de PCR al tercer y quinto día de hospitalización predecía la mortalidad mejor que las determinaciones al ingreso.⁽⁵¹⁾ Análogamente, el estudio hecho por Zhydkov et al. demostró que los valores de PCR en el quinto y séptimo día predecían tanto supervivencia como resultados clínicos adversos.⁽²⁵⁾ En un estudio transversal llevado a cabo por Keramat et al., concluyeron que la PCR es un fuerte factor pronóstico de severidad y es de gran utilidad junto con los criterios de CURB-65 para decidir qué pacientes deberían ser ingresados en UCI.⁽⁵³⁾

Ferritina

La ferritina es una proteína intracelular almacenadora de hierro que en contextos de daño tisular o infección actúa como reactante de fase aguda.⁽²⁰⁾ Su elevación en sangre se explica por un aumento de su síntesis por parte de los macrófagos, ante la estimulación de diversas citoquinas inflamatorias, y a su liberación desde el espacio intracelular como consecuencia del daño sufrido por las células que la contienen.⁽⁵⁴⁾

Numerosos estudios coinciden acerca del comportamiento de la ferritina durante la COVID-19. Leisman et al. describieron que los pacientes con esta enfermedad presentaban importantes aumentos de este biomarcador en sangre.⁽¹⁴⁾ Asimismo, Chen et al. y Mahat et al. reportaron que sus valores eran mayores en aquellos con enfermedad severa.^(20,24) En esta última publicación también se identificó una asociación entre valores elevados de ferritina con la mortalidad de los pacientes por la COVID-19.⁽²⁰⁾

Si bien la información disponible sobre el comportamiento de la ferritina en pacientes con NNC es más limitada que aquella referente a la COVID-19, en el estudio de cohorte realizado por Oppen et al. se informó que esta alcanzaba su pico máximo al momento del ingreso del paciente al servicio hospitalario. Sin embargo, no se encontró asociación entre el valor sérico de este marcador y la severidad de la enfermedad definida según la escala de severidad CURB-65 y el ingreso a UCI.⁽⁵⁴⁾

Procalcitonina

La PCT es un precursor de la hormona calcitonina, la cual es producida por las glándulas paratiroides; sin embargo, también es sabido que sus niveles pueden estar aumentados frente a la sobreproducción de otras moléculas proinflamatorias como la IL-6.⁽⁵⁵⁾ Suele elevarse en pacientes con sepsis y shock séptico, particularmente en aquellos que presentan coinfección bacteriana secundaria.⁽²⁰⁾

Distintos estudios han reportado resultados contradictorios con respecto al comportamiento de este biomarcador en la COVID-19. Por un lado, Mahat et al. y Chen et al. encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el aumento de la PCT y la severidad de la enfermedad.^(20,24) Asimismo, Mahat et al. también concluyeron que hay un aumento considerable de los valores de PCT hallados en los pacientes no sobrevivientes en comparación a los sobrevivientes, y por tanto se asociaron dichos niveles con el riesgo de mortalidad por la COVID-19.⁽²⁰⁾ Por otro lado, Leisman et al. no encontraron niveles elevados de PCT en pacientes con COVID-19 severa.⁽¹⁴⁾ En particular, Gao et al. describieron que no existían diferencias significativas entre los valores séricos de este biomarcador en pacientes con enfermedad severa por COVID-19, en comparación con aquellos con enfermedad moderada.⁽⁴⁵⁾

Se ha planteado utilizar la PCT como indicador de inicio de antibioticoterapia por coinfección bacteriana, la cual es una complicación frecuente que influye en el pronóstico de pacientes con COVID-19 grave. Se ha visto que los valores elevados de PCT son asociados a un incremento en el riesgo de mortalidad y de presencia de coinfección bacteriana concomitante, lo que podría indicar el comienzo del tratamiento antibiótico.⁽⁵⁶⁾ Sin embargo, existe un término de confusión en cuanto a su valoración, ya que su elevación también está estrechamente relacionada con el estado proinflamatorio inmunológico en pacientes con COVID19 severo. Tanto los estudios de Fabre et al. como Williams et al. hacen referencia a que los valores elevados de PCT pueden no ser evidencia de coinfección bacteriana.^(55,56)

Por el contrario, las publicaciones incluidas en el presente trabajo con respecto al comportamiento de la PCT en individuos con NNC presentan resultados más homogéneos entre sí. Con respecto a la asociación de este parámetro con la severidad clínica de la enfermedad, Chalmers et al. y Keramat et al. reportaron una correlación positiva significativa entre ambas variables.^(51,53) Adicionalmente, el segundo estudio mencionado y aquel realizado por Zhydkov et al. refieren el mismo tipo de asociación entre la PCT y la mortalidad por NNC.^(25,51) Finalmente, este último autor agrega que el valor pronóstico de la PCT es mayor durante la evolución del paciente que al momento de su ingreso.⁽²⁵⁾

Interleuquina 6 (IL-6)

La IL-6 es una molécula pleiotrópica involucrada en la inflamación, respuesta inmune y hematopoyesis, que es producida por distintos tipos celulares (macrófagos, linfocitos T y células endoteliales) frente a situaciones de trauma, estrés e infección sistémica.^(18,57) Presenta un rol patogénico crucial durante la tormenta de citoquinas, donde tiene un rol proinflamatorio induciendo la producción de reactantes de fase aguda, así como también potenciando la producción de anticuerpos y la cascada de la coagulación.^(18,20,57,58)

En términos generales, diversos estudios han demostrado que niveles elevados de IL-6 se han correlacionado con una mayor severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2 y con un peor pronóstico en aquellos pacientes que requieren internación en UCI.^(2,23,24,27,45,57) Lopez-Collazo et al. informaron que los pacientes con COVID-19 severa manifiestan una inflamación excesiva acompañada por la sobreexpresión de interleuquinas (incluyendo IL-6), cuya relación con la sepsis podría ser explicada por la exacerbación macrofagocítica durante la presente patología.⁽²¹⁾ Mahat et al. reportaron niveles de IL-6 significativamente más elevados en los grupos de pacientes con presentaciones severas, así como también en los fallecidos por la enfermedad.⁽²⁰⁾ Asimismo, Leisman et al. brindaron datos similares, agregando que en sujetos con la COVID-19 severa la concentración de IL-6 muestra cierta heterogeneidad entre pacientes.⁽¹⁴⁾

En cuanto a los estudios realizados sobre NNC severa, se han encontrado también niveles de IL-6 elevados asociados a la severidad por esta enfermedad, ingreso a UCI y mortalidad de dichos pacientes.^(51,59) En concordancia, Bacci et al. y Zobel et al., demostraron una correlación positiva entre los niveles de IL-6 y las escalas pronósticas de severidad clínica para NNC.^(60,61) En particular, los resultados de Bacci et al. indicaron que valores persistentemente elevados de IL-6 desde el ingreso hospitalario tienen una fuerte asociación con desenlaces desfavorables en pacientes graves.⁽⁶⁰⁾ En línea con estos hallazgos, varios autores refieren a la IL-6 como un buen predictor para el riesgo de mortalidad a los 30 días.^(5,58)

Troponina I

Las troponinas son proteínas que forman parte de las fibras musculares esqueléticas y cardíacas que participan de la contracción muscular. La troponina I es cardiospecífica y no se encuentra normalmente en sangre, por lo cual solamente se evidencia cuando ocurre daño del miocardio.

Desde el inicio de la pandemia, se ha encontrado evidencia del efecto deletéreo del SARS-CoV-2 sobre el miocardio, resultando en enzimas cardíacas alteradas con afectación estructural y funcional. Si bien este fenómeno es atribuible a la respuesta inmune, también puede deberse a una miocarditis viral.^(62,63) Según numerosos estudios la presencia de patología cardiovascular preexistente está relacionada con complicaciones vinculadas a la severidad por SARS-CoV-2, y aquellos pacientes con niveles elevados de troponina I presentan un peor pronóstico y mayor probabilidad de complicaciones de la esfera cardiovascular.^(22,24,27) Sin embargo se reportaron casos que informaron daño miocárdico en pacientes sin patología cardiovascular subyacente.^(62,64)

En NNC, se observó que los individuos con troponina I elevada permanecían hospitalizados por períodos de tiempo más prolongados y presentaban una mayor mortalidad intrahospitalaria en comparación con aquellos con niveles normales de este biomarcador.⁽⁶⁵⁾

DISCUSIÓN

De acuerdo con la búsqueda bibliográfica llevada a cabo en esta revisión, se hallaron similitudes, diferencias y ambigüedades en los distintos biomarcadores inflamatorios entre los cuadros de COVID-19 y NNC. En la siguiente discusión se abordarán sus particularidades y, a su vez, se pondrá en relación los resultados con las características del contexto de la práctica clínica en Uruguay.

En primer lugar, se obtuvieron hallazgos similares en el comportamiento de los siguientes parámetros tanto en neumonía por la COVID-19 como en NNC: neutrófilos, INL, PCR, IL-6, troponina I y linfocitos. Se encontró asociación entre mayor morbimortalidad y el aumento de neutrófilos, INL, PCR, IL-6 y troponina I, y con la disminución del recuento linfocitario. Por lo tanto, todos los marcadores mencionados hasta el momento, se han identificado útiles como indicadores de severidad. En cuanto a su valor pronóstico, los marcadores más asociados son neutrófilos, INL, IL-6 y troponina I. Con respecto a la valoración para el ingreso a UCI y mortalidad, se encontró asociación con linfocitos, PCR, e IL-6; mientras que para neutrófilos e INL solo se encontró relación con estas variables en NNC.

En concordancia con estos hallazgos, los grupos de trabajo de Dai et al., Pan et al. y Zhao et al. compararon el valor absoluto de linfocitos en pacientes con COVID-19 con los de pacientes con otras infecciones pulmonares, y coinciden que la linfopenia es un hallazgo frecuente y característico en ambos grupos.^(50,66,67) A su vez, Zhao et al. proponen que ambas patologías comparten esta característica debido a que la respuesta inflamatoria producida por SARS-CoV-2 tiene un comportamiento similar que en otras infecciones virales respiratorias.⁽⁵⁰⁾

En segundo lugar, se encontraron diferencias en los comportamientos de ciertos parámetros entre neumonía COVID-19 y NNC, particularmente en los leucocitos, DD y LDH. La leucocitosis es un hallazgo frecuente en pacientes con COVID-19 grave; mientras que, en aquellos con NNC, esto estaba sujeto a la evolución, siendo la asociación significativa a partir del 5° día de admisión. En cuanto al DD, para ambos tipos de neumonía, se lo reconoce como buen predictor de complicaciones trombóticas y alteraciones de la coagulación. Sin embargo, únicamente en la COVID-19 el parámetro fue significativamente útil para valorar severidad y mortalidad. De la misma manera, si bien la LDH se encuentra aumentada en ambos tipos de neumonía y es un indicador de daño tisular, solo en la COVID-19 resulta ser un marcador de relevancia para la severidad.

En la investigación de Pan et al. se reportó que en comparación con NNC, los pacientes con COVID-19 tenían valores significativamente menores de leucocitos totales, neutrófilos,

eosinófilos, linfocitos, plaquetas, y monocitos, entre otros parámetros.⁽⁶⁷⁾ Si bien estos resultados no se contraponen completamente a los hallazgos de la presente revisión, demuestran diferencias en otros elementos del recuento leucocitario que debe ser tomada en cuenta en la valoración de estos pacientes.

En tercer lugar, para plaquetas, ferritina y PCT, se reportaron datos ambiguos. Con respecto a las plaquetas, se asoció trombocitopenia con enfermedad severa y mortalidad en pacientes con COVID-19. Por otra parte, distintos estudios en pacientes con NNC reportaron que la alteración del recuento plaquetario (tanto en más como en menos) es un marcador de severidad; también algunas publicaciones asociaron la severidad con trombocitopenia, mientras que otras con trombocitosis. En cuanto a la ferritina, se evidenció una marcada relación con la enfermedad severa y mortalidad en la COVID-19. La misma relación se plantea para la ferritina y la NNC, pero los resultados no fueron concluyentes, pudiendo deberse a la escasa cantidad de estudios disponibles. En los estudios de PCT en NNC existen coincidencias respecto a la existencia de una relación positiva significativa entre el aumento de PCT y la mortalidad. En cambio, los resultados de estudios en la COVID-19 son contradictorios, donde algunos autores hallaron asociación del aumento de PCT con severidad y mortalidad, mientras que para otros esta no fue significativa. Dicha severidad cuantificada por PCT en la COVID-19 se encuentra asociada a la coinfección bacteriana, por lo que se plantea como un parámetro de importancia en las decisiones de inicio de la terapéutica antibiótica. Sin embargo, debe tomarse en consideración el sesgo generado por la elevación de la PCT por el cuadro proinflamatorio en los pacientes graves, dado que el uso amplio de antibióticos en dichos pacientes lleva a la aparición de resistencia a los mismos, lo cual conlleva complicaciones terapéuticas.

Procediendo al análisis de la eficacia y eficiencia de los biomarcadores estudiados, se destaca que los parámetros hematológicos, en especial el INL, se obtienen fácilmente a partir de los datos del hemograma, teniendo así una alta disponibilidad con un resultado rápido y de bajo costo. En la misma línea, la PCR se encuentra accesible en la mayoría de los laboratorios, y su resultado se obtiene rápidamente. Por el contrario, la IL-6 y PCT, pese a haber tenido un importante valor pronóstico para identificar pacientes con enfermedad grave, son marcadores de mayor costo para el sistema de salud. Por lo tanto, se propone que INL es el mejor biomarcador de inflamación sistémica y predictor de mortalidad en comparación con otros marcadores tradicionales.⁽⁴³⁾

Por otro lado, el DD y la troponina I mostraron gran utilidad en la valoración de complicaciones cardiovasculares y trombóticas, especialmente en la enfermedad por SARS-CoV-2. La elevación de DD debe ser interpretada como un importante marcador de alteraciones en la regulación de la coagulación. La troponina I, por otro lado, es determinante en la evaluación de lesión miocárdica,

debiendo ser interpretada como afectación cardíaca e incluso como miocarditis. Por lo tanto, ambos biomarcadores, son de gran importancia en la evaluación del paciente y su grado de severidad.

De esta búsqueda bibliográfica se destaca que, a pesar de haber utilizado diversas fuentes de información, se encontró relativa escasez de publicaciones respecto a los siguientes parámetros en NNC: Troponina I, LDH y ferritina.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Como fortalezas de la investigación cabe destacar la realización de una exhaustiva búsqueda en distintos portales, y la recopilación de artículos con variados diseños de estudio y poblaciones. Sus limitaciones constan de reportar información de tipo cualitativa, pero no cuantitativa. A su vez, es susceptible a los sesgos propios de una revisión narrativa, y a la utilización de artículos y revisiones de libre acceso en los portales mencionados. Asimismo, no se realizó distinción entre las diferentes etiologías de NNC.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En base a la evidencia seleccionada y en concordancia con el objetivo del presente trabajo, se logró identificar que todos los parámetros investigados tienen un rol importante en la valoración de la severidad de los pacientes. En ambos grupos de neumonías, se observó similar comportamiento de neutrófilos, INL, PCR, IL-6, troponina I y linfocitos, los cuales resultaron ser indicadores de severidad. Por otro lado, leucocitos, DD y LDH, presentaron diferencias en cuanto a su valor pronóstico, siendo de utilidad únicamente para la neumonía COVID-19. Por último, se obtuvieron datos ambiguos entre ambos grupos en algunos indicadores: plaquetas, ferritina y procalcitonina. Se destaca que, además de valorar la eficiencia de cada parámetro, al momento de definir la utilidad práctica de los mismos, también se debe tener presente otras variables como costo y disponibilidad en el medio.

Como fue mencionado inicialmente, los biomarcadores inflamatorios estudiados tienen una conocida relación con la tormenta de citoquinas y desarrollo de sepsis a punto de partida de dichas patologías respiratorias, confiriendo cuadros de gran morbimortalidad. Por tanto, elucidar la evidencia en cuanto a la participación de estos biomarcadores para la valoración de la severidad, con sus similitudes y diferencias entre COVID-19 y NNC, es fundamental para la correcta priorización de estudios a solicitar, así como también la administración adecuada de recursos.

Se propone que, a partir de las presentes conclusiones, podrían desarrollarse investigaciones sistematizadas en Uruguay con el fin de obtener resultados cuantitativos propios de la población local.

FINANCIACIÓN

Esta monografía no presentó financiamiento institucional.

CONFLICTO DE INTERESES

Declaramos no tener conflictos de intereses que puedan influir inapropiadamente en el desarrollo de esta revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 1;71(15):762–8.
3. Facultad de Medicina U de la R, Intensiva C de M, Neumología C de, Intensiva SU de M, Comunitaria SU de MF y, Interna SU de M. Pautas nacionales para la atención de pacientes adultos con COVID-19. *Rev Méd Urug* [Internet]. 2021;37(Supl 1):s15–21. Available from: <http://www2.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/736>
4. García L, Grill F, Griot S, Gruss AI, Rivero F. Guías prácticas 2017 del Hospital Maciel para Neumonía Aguda Comunitaria en el adulto [Internet]. 2017. p. 1–13. Available from: <http://clinicamedical.com.uy/wp-content/uploads/2017/11/GUIA-NAC-Hospital-Maciel.pdf>
5. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia—Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Apr 24;20(8):2004. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/8/2004>
6. Mateos S. Virus respiratorios. In: República F de M de H de la, editor. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. 3rd ed. Montevideo, Uruguay: Oficina del Libro - FEFMUR; 2008. p. 506–24.
7. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 17];20(10):1686–97. Available from: <http://www.ijbs.com//creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021 4711 [Internet]. 2021 Oct 2 [cited 2021 Nov 16];47(11):1181–247. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-021-06506-y>
9. Bertullo M, Carbone N, Brandes M, Silva M, Meiss H, Tejera D, et al. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. *Rev Médica del Uruguay* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 30];32(3):178–89. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000300007
10. Angus DC, Poll T van der. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840–51.
11. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med*. 2015 Jan 1;127(6):607–15.
12. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 May;(January):19–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260021002186>
13. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10235):1517–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
14. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(12):1233–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5)
15. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2018;14(7):417–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0005-7>
16. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international

- consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016 Feb 23;315(8):801–10.
17. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(2):77–84.
 18. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–73.
 19. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. 2020 [cited 2021 Nov 17]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
 20. Mahat RK, Panda S, Rathore V, Swain S, Yadav L, Sah SP. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Heal [Internet].* 2021;11(January):100727. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100727>
 21. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune response and COVID-19: A mirror image of sepsis. *Int J Biol Sci.* 2020;16(14):2479–89.
 22. Frater JL, Zini G, D’Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol [Internet].* 2020 Jun 15;42(S1):11–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijlh.13229>
 23. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2020;7(June):1–14.
 24. Chen Z, Xu W, Ma W, Shi X, Li S, Hao M, et al. Clinical laboratory evaluation of COVID-19. *Clin Chim Acta [Internet].* 2021 Aug;519:172–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898121001479>
 25. Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R, Hoess C, Henzen C, Zimmerli W, et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Mar 1;53(4):559–66.
 26. Gartner LP. Definición y tipos de linfocitos, y sus correlaciones clínicas (linfoma de Hodgkin) [Internet]. Elsevier. 2018 [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/tipos-de-linfocitos-linfoma-Hodgkin>
 27. Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review [Internet]. Vol. 31, *Reviews in Medical Virology. Rev Med Virol;* 2020 [cited 2021 Sep 6]. p. 1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845042/>
 28. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: A review of multiple biomarkers. Vol. 144, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2020.
 29. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020 Jun 1;95(6):E131–4.
 30. Shi SJ, Li H, Liu M, Liu YM, Zhou F, Liu B, et al. Mortality prediction to hospitalized patients with influenza pneumonia: PO2/FiO2 combined lymphocyte count is the answer. *Clin Respir J.* 2017 May 1;11(3):352–60.
 31. Güell E, Martín-Fernandez M, De la Torre MC, Palomera E, Serra M, Martínez R, et al. Impact of lymphocyte and neutrophil counts on mortality risk in severe community-acquired pneumonia with or without septic shock. *J Clin Med.* 2019;8(5).
 32. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, Beyoglu R, Oskay A, Seyit M, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;40.
 33. Huang Y, Liu A, Liang L, Jiang J, Luo H, Deng W, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2018;64.
 34. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE COVID-19. *Med.* 2020;80(3).
 35. Lee H, Kim I, Kang BH, Um SJ. Prognostic value of serial neutrophil-to-lymphocyte ratio measurements in hospitalized community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2021 Apr 1;16(4 April).
 36. Altas OF, Kizilkaya M. The Effects of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Prognostic Markers in Determining the Mortality in Patients Diagnosed With Pneumonia in Intensive Care.
 37. de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One.* 2012;7(10).
 38. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010 Feb 1;137(2):416–20.
 39. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets.* 2020;31(4).
 40. Brogly N, Devos P, Boussekey N, Georges H, Chiche A, Leroy O. Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2007;55(2).
 41. Prina E, Ferrer M, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Moreno E, et al. Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2013;143(3).
 42. Arslan S, Ugurlu S, Bulut G, Akkurt I. The association between plasma d-dimer levels and community-acquired pneumonia. *Clinics.* 2010;65(6).
 43. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res.* 2020 Jul 3;21(1).

44. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review [Internet]. Vol. 100, *Annals of Hematology*. 2021 [cited 2021 Nov 12]. p. 309–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y>
45. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7).
46. Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, Van Der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2012;23(5).
47. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, et al. d-Dimer elevation and adverse outcomes. Vol. 39, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Kluwer Academic Publishers; 2015. p. 55–9.
48. Paparoupa M, Spineli L, Framke T, Ho H, Schuppert F, Gillissen A. Pulmonary Embolism in Pneumonia: Still a Diagnostic Challenge? Results of a Case-Control Study in 100 Patients. *Dis Markers*. 2016;2016.
49. Park SS, Gonzalez-Juarbe N, Martínez E, Hale JY, Lin YH, Huffines JT, et al. Streptococcus pneumoniae binds to host lactate dehydrogenase via pspa and pspc to enhance virulence. *MBio*. 2021 May 1;12(3).
50. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15).
51. Sarah Chalmers, Ali Khawaja, Patrick M Wieruszewski, Ognjen Gajic, Yewande Odeyemi. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: The role of inflammatory biomarkers. *World J Crit Care Med*. 2019 Sep 11;8(5):59–63.
52. Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun 1;127.
53. Keramat F, Basir HRG, Abdoli E, Aghdam AS, Poorolajal J. Association of serum procalcitonin and C-reactive protein levels with CURB-65 criteria among patients with community-acquired pneumonia. *Int J Gen Med*. 2018 Jun 13;11:217–23.
54. Oppen K, Ueland T, Siljan WW, Skadberg Ø, Brede C, Lauritzen T, et al. Hepcidin and ferritin predict microbial etiology in community-acquired pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(4).
55. Fabre V, Karaba S, Amoah J, Robinson M, Jones G, Dzintars K, et al. The role of procalcitonin results in antibiotic decision-making in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;
56. Williams EJ, Mair L, De Silva TI, Green DJ, House P, Cawthron K, et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. [cited 2021 Nov 16]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.006>
57. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2020 Aug;54:62–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135961012030109X>
58. Andrijevic I, Matijasevic J, Andrijevic L, Kovacevic T, Zaric B. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Ann Thorac Med*. 2014;9(3).
59. Prina E, Ceccato A, Torres A. New aspects in the management of pneumonia. Vol. 20, *Critical Care*. 2016.
60. Bacci MR, Leme RCP, Zing NPC, Murad N, Adami F, Hinnig PF, et al. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Brazilian J Med Biol Res*. 2015;48(5).
61. Zobel K, Martus P, Pletz MW, Ewig S, Prediger M, Welte T, et al. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: Results from the German competence network CAPNETZ. *BMC Pulm Med*. 2012;12.
62. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020;48(5).
63. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020.
64. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):819–24.
65. Efron O, Soffer S, Leibowitz A, Fardman A, Klempfner R, Meisel E, et al. Risk factors and mortality in patients with pneumonia and elevated troponin levels. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
66. Dai J, Du Y, Gao J, Zhao J, Wang L, Huang Y, et al. Difference in Biomarkers Between COVID-19 Patients and Other Pulmonary Infection Patients. 2020 [cited 2021 Nov 17]; Available from: <http://doi.org/10.2147/IDR.S257936>
67. Pan Y, Ye G, Zeng X, Liu G, Zeng X, Jiang X, et al. Can routine laboratory tests discriminate SARS-CoV-2-infected pneumonia from other causes of community-acquired pneumonia? *Clin Transl Med*. 2020 Mar;10(1):161–8.