



# Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

## Revisión

### Biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19

Biomarkers associated with the prognosis of severe and critical forms of COVID-19

Camila Ipanaqué<sup>1,a</sup>, Leidy Huamán<sup>1,a</sup>, Katerine Hilario<sup>1,a</sup>, Yulissa Jiménez<sup>1,a</sup>, Kerly Julián-Guevara<sup>1,a</sup>, Franco Isla<sup>1,a</sup>, Juan Jorge Huamán-Saavedra<sup>1,b</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

<sup>a</sup> Estudiante de medicina.

<sup>b</sup> Doctor en medicina.

#### Correspondencia.

Leidy Mariña Huamán Salirrosas

Mz P3 Lt:5 Covicorti, Trujillo.

Teléfonos 957 012 565

lhuamans@unitru.edu.pe

Recibido: 20/01/21

Aceptado: 05/02/21

#### RESUMEN

La presente revisión narrativa tuvo como objetivo identificar los biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19. Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los motores PubMed y Google Scholar. Dentro de la extensa gama de biomarcadores que incluyen el recuento sanguíneo completo, parámetros de coagulación, bioquímicos e inflamatorios; se revisaron aquellos asociados a severidad y los que mostraron un cambio significativo dentro de los primeros 5 días. A partir de ellos, se seleccionaron los biomarcadores en base a sus valores de área bajo la curva (AUC). Se concluye que los biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19 son la disminución de linfocitos y el aumento de LDH, PCR, Dímero D e IL6.

Palabras clave: COVID-19, biomarcadores, pronóstico, índice de severidad de la enfermedad.

#### SUMMARY

The present narrative review aimed to identify the biomarkers associated with the prognosis of severe and critical forms of COVID-19. A bibliographic search was carried out using the PubMed and Google Scholar engines. Within the extensive range of biomarkers that include the complete blood count, coagulation, biochemical and inflammatory parameters; those associated with severity and those that showed a significant change within the first 5 days were reviewed. From them, biomarkers were selected based on their area under the curve (AUC) values. It is concluded that the biomarkers associated with the prognosis of severe and critical forms of COVID-19 are the decrease in lymphocytes and the increase in LDH, CRP, D-dimer and IL6.

Key words: COVID-19, biomarkers, prognosis, severity.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección viral altamente transmisible causada por el Coronavirus tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2)<sup>1</sup>. Reportándose el primer caso en diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, China <sup>2</sup>, se ha extendido por gran parte del mundo y hasta el 4 de febrero del 2021 a las 7:23 a.m un total de 104.499.482 casos a nivel mundial incluyendo 2.270.990 <sup>3</sup>.

Hasta ahora se han realizado varios estudios sobre biomarcadores asociados al pronóstico de la severidad de COVID-19, sin embargo, todavía no está claro cuáles se presentan en la etapa inicial. La tasa de mortalidad para casos severos de COVID-19 es bastante alta. Por lo tanto, es fundamental identificar los predictores más efectivos.

La presente revisión narrativa pretende identificar los biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19, información útil para optimizar la asignación de recursos médicos a pacientes que presentan niveles anormales de estos biomarcadores y reducir la tasa de mortalidad de los pacientes críticos.

## MÉTODO

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed y Google Scholar con los keywords de MeSH: "COVID-19," "biomarkers," "prognosis," "severity"; y las palabras claves de DeCS: "COVID-19", "biomarcadores", "pronóstico", "índice de severidad de la enfermedad". Los diversos criterios de clasificación de severidad de cada artículo original han sido considerados y señalados en las tablas. Se tuvieron en cuenta los biomarcadores asociados a severidad y se evaluó su valor pronóstico en base a la presencia de un cambio significativo dentro de los primeros 5 días después del ingreso hospitalario previamente a las manifestaciones clínicas severas. A partir de esta lista, se seleccionaron los Biomarcadores en base a sus valores de AUC en distintos estudios. tendría que especificarse que en todos los estudios seleccionados la medida del biomarcador se realiza con anterioridad de la aparición de los sucesos estudiados.

## BIOMARCADORES Y COVID-19

Los biomarcadores pueden ser: de diagnóstico, predictivos, de pronóstico, de eficacia, farmacodinámicos y sustitutos<sup>4</sup>. Los pacientes COVID-19 pueden presentar diferentes síntomas y problemas de salud, el uso de biomarcadores proporciona valores objetivos que permiten interpretar la progresión de la enfermedad, lo que permite una categorización de pacientes más definida e intervenciones tempranas <sup>5</sup>.

Los biomarcadores en pacientes COVID-19 incluyen recuento sanguíneo completo (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, granulocitos), parámetros de coagulación (Dímero D, fibrinógeno, trombocitos, tiempo de protrombina), biomarcadores bioquímicos (albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), LDH, creatina quinasa, troponina) y relacionados con la inflamación (IL-6, PCR y la velocidad de sedimentación globular).

## BIOMARCADORES ASOCIADOS CON SEVERIDAD EN PACIENTES COVID-19

### Hematológicos

La mayoría de los estudios muestra un aumento en la cantidad de leucocitos en pacientes con mayor severidad y en no sobrevivientes (Tabla N°1). Sin embargo, Nie S et al <sup>6</sup>, Guan W et al <sup>7</sup> mostraron resultados discordantes, por lo que este biomarcador no es posible asociarlo con la severidad de la enfermedad.

Los pacientes más graves y no sobrevivientes presentan un recuento menor de linfocitos y un recuento mayor de neutrófilos, lo cual evidencia su asociación con la severidad de COVID-19 (Tabla N°1). En la mayoría de los estudios se observó una diferencia significativa en la cantidad de linfocitos dentro de los primeros 5 días, lo cual evidencia su valor pronóstico. No obstante, el recuento de neutrófilos no muestra una diferencia significativa en los estudios realizados con una muestra grande, por tanto, no se puede afirmar que este biomarcador posea un valor pronóstico (Tabla N°2).

Tabla N°1: Biomarcadores asociados a severidad en COVID-19

AUTOR	Grupos de pacientes	Leu	Linf	NEU	ALB	ALT	AST	LDH	Ks	DD	Tromb	IL-6	PCR
Mostaza <sup>34</sup> (n=404)	No sobrevivientes Sobrevivientes	↑	↓	↑		↑	↑	↑		↑	↓		↑
He <sup>35</sup> (n=204)	Severo No severo	↑	↓	↑		↑	↑	↑		↑	↓	↑	↑
Guan <sup>7</sup> (n=1099)	Severo No severo	↓	↓			↑	↑	↑	↓	↑	↓		↑
Quin <sup>36</sup> (n=452)	Severo No severo	↑	↓	↑								↑	
Lv <sup>37</sup> (n=354)	Crítico Severo Leve	↑	↓	↑						↑		↑	↑
Ayanian <sup>27</sup> (n=299)	Severo Moderado							↑		↑		↑	
Li <sup>38</sup> (n=279)	Desmejorado Normal Mejorado	↑	↓			↑	↑	↑		↑			
Wang <sup>39</sup> (n=275)	Severo No severo	↑	↓	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↓		↑
Zhou <sup>17</sup> (n=191)	No sobrevivientes Sobrevivientes	↑	↓		↓	↑		↑		↑	↓	↑	
Mo <sup>40</sup> (n=155)	Neumonía Sin Neumonía	↑	↓	↑	↓	↑	↑	↑		↑	↓	↑	↑
Zhang <sup>13</sup> (n=140)	Severo No severo	↑	↓							↑			↑
Wang <sup>22</sup> (n=138)	Sobrevivientes No Sobrevivientes	↑	↓	↑		↑	↑	↑		↑	↓		
Wan <sup>41</sup> (n=135)	Severos Leves	↑	↓	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↓		↑

Leu: leucocitos; Linf: linfocitos; NEU: neutrófilo; ALB: albumina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; Ks: potasio sérico; DD: dímero D; Tromb: trombocitos; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; n: número de pacientes.

Tabla n°2: días de inicio de cambio significativo de biomarcadores de severidad

BIOMARCADORES	REFERENCIAS	DÍAS
<b>Hematológicos</b>		
Disminución de linfocitos	Tan <sup>42</sup> , He <sup>35</sup> , Tan <sup>43</sup> , Ding <sup>44</sup> , Liu <sup>46</sup> , Liu <sup>48</sup> , Yuan <sup>49</sup>	1 a 3
Aumento de neutrófilos	Wang <sup>22</sup> , Ding <sup>44</sup> , Liu <sup>48</sup> , Yuan <sup>49</sup>	1 a 9
<b>Bioquímicos</b>		
Aumento de LDH	Zhou <sup>17</sup> , Zeng <sup>47</sup> , Yuan <sup>49</sup>	1 a 4
Aumento de troponina	Zhou <sup>17</sup> , Liu <sup>46</sup> , Yuan <sup>49</sup>	1 a 4
<b>Coagulación</b>		
Aumento de Dímero D	Wang <sup>22</sup> , Liao <sup>15</sup> , Zhou <sup>17</sup> , Tang <sup>45</sup> , Liu <sup>46</sup>	1,4, 13
Disminución de trombocitos	Liao <sup>15</sup> , Inciardi <sup>21</sup> , Ding <sup>44</sup> , Yuan <sup>49</sup>	1, 11
<b>Inflamación</b>		
Aumento de PCR	Tan <sup>42</sup> , Tan <sup>43</sup> , Liu <sup>46</sup> , Zeng <sup>47</sup> , Yuan <sup>49</sup>	1,3,5, 7
Aumento de interleucina 6	Zhou <sup>17</sup> , Liu <sup>46</sup> , Zeng <sup>47</sup> , Liu <sup>48</sup> , Yuan <sup>49</sup>	1 a 4

Los mecanismos que generan linfopenia en casos severos siguen sin estar claros <sup>8</sup>. Una hipótesis plantea que se debe a la infiltración de linfocitos y su secuestro en pulmones, tracto gastrointestinal y/o tejidos linfoides <sup>9</sup>. Otras proponen que existe lisis de linfocitos y atrofia de órganos linfoides que podrían estar relacionados con el ataque directo por el SARS-CoV-2 o la liberación masiva de citoquinas que se presenta en la enfermedad <sup>10,11</sup>. Por otro lado, el análisis de células pulmonares infectadas con SARS-CoV-2 reveló que estas expresaban quimiocinas que atraen neutrófilos. Además, en el análisis de células del líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con COVID-19, se identificó una regulación positiva de genes de neutrófilos y citocinas quimiotácticas de neutrófilos <sup>12</sup>.

Zhang et al <sup>13</sup> mostraron que el nivel de eosinófilos se encuentra disminuido en pacientes con mayor gravedad, esto evidencia que está asociado con la severidad de COVID-19. La eosinopenia puede estar relacionada con el consumo de eosinófilos causado por el SARS-CoV-2 y la disminución de linfocitos T CD8, células productoras de IL-5 que en condiciones normales contribuyen a la proliferación y activación de eosinófilos en la sangre <sup>14</sup>. No se han encontrado datos acerca de cuándo se empieza a ver una diferencia significativa en el nivel de eosinófilos en pacientes con mayor severidad.

### **Bioquímicos**

Se encontraron niveles aumentados de ALT, AST y LDH, además niveles disminuidos de albúmina y potasio sérico en pacientes con mayor gravedad y en no sobrevivientes (Tabla N°1). Adicionalmente Zhou et al <sup>15</sup> y Zhang et al <sup>16</sup> mostraron un incremento de los niveles de troponina en este tipo de pacientes, lo cual evidencia que la alteración de estos biomarcadores está asociada con la severidad de COVID-19.

Adicionalmente se ha reportado que la diferencia del nivel de LDH y troponina en pacientes con mayor severidad y en no sobrevivientes, comienza dentro de los 5 primeros días (Tabla N°2). Además, Inciardi et al <sup>17</sup> muestran una diferencia significativa en el nivel de potasio sérico a partir del día 1 entre estos grupos de pacientes, esto demuestra su valor pronóstico. No se dispone datos acerca de cuándo se empieza a ver una diferencia significativa en el nivel de albúmina, ALT y AST en pacientes con mayor severidad.

El mecanismo subyacente a la alteración de los biomarcadores de daño de los hepatocitos como la albúmina, ALT y AST no está claramente explicado. Probablemente se deba al daño hepático secundario debido a la administración de fármacos hepatotóxicos, respuesta inflamatoria sistémica, hipoxia inducida por el síndrome de dificultad respiratoria y disfunción multiorgánica en pacientes críticos con COVID-19<sup>18</sup>. El aumento de LDH puede ser desencadenado por la necrosis de la membrana celular, debido a una infección viral o daño pulmonar, como ocurre en la neumonía inducida por el SARS-CoV-2 <sup>19</sup>. Se presume que la elevación de la troponina está ligada a la respuesta inflamatoria abrumadora causada por el SARS-Cov-2, en donde las citoquinas intervienen en su modulación, el estrés o estiramiento, lesión y apoptosis de los miocitos, la activación de los fibroblastos y la remodelación de la matriz extracelular <sup>20</sup>. Se encontró que el virus ataca a las células, por medio de los receptores ECA2, y al sistema renina angiotensina-aldosterona (RAAS), provocando la disminución de los niveles de potasio sérico <sup>21</sup>.

### **De Coagulación**

Los pacientes con mayor gravedad y los no sobrevivientes presentan niveles elevados de dímero D y trombocitopenia (Tabla N°1) dentro de los primeros 5 días de hospitalización y desde el día 1, respectivamente (Tabla N°2). Sin embargo, un estudio indicó que existía una diferencia significativa en el día 13 para dímero D<sup>22</sup> y otro para trombocitopenia en el día 11<sup>45</sup>. Esto demuestra su asociación de la severidad con la enfermedad y su posible valor pronóstico en estos biomarcadores.

El principal mecanismo subyacente del aumento de Dímero D es una respuesta inmune hiperactivada con una liberación masiva de citoquinas que causa daño al endotelio vascular, activa el sistema de coagulación e inhibe los sistemas fibrinolíticos y anticoagulantes. Las trombosis excesivas en el sistema microvascular conducen a la coagulación intravascular diseminada (CID) y, en última instancia, al trastorno microcirculatorio y al síndrome grave de disfunción orgánica múltiple<sup>23</sup>. En tanto, la trombocitopenia se produce cuando el SARS-CoV-2 infecta y causa daño alveolar difuso, atrapa a los megacariocitos y dificulta la liberación de trombocitos. Sin embargo, también se plantea: una destrucción de trombocitos por el sistema inmune, la agregación plaquetaria en los pulmones,

lo que resulta en el consumo de trombocitos por la formación de microtrombos y, por último, una infección directa de las células de la médula ósea por el virus e inhibición de la síntesis de trombocitos <sup>24</sup>.

Zhang et al <sup>16</sup> muestran un aumento en el nivel de fibrinógeno en pacientes con mayor gravedad, esto evidencia que está asociado con la severidad de COVID-19. En los estudios hechos por Tang N et al <sup>25</sup> y Liao D et al <sup>26</sup> que evaluaban el nivel de los biomarcadores en la evolución de la enfermedad, se observó que el fibrinógeno varía en un rango muy amplio, sin seguir una tendencia definida, por esto no se consideró como biomarcador de pronóstico de la enfermedad.

### Inflamación

Los pacientes con mayor gravedad y no sobrevivientes presentaron un aumento de ferritina sérica <sup>15,27</sup>, IL-6 y PCR (Tabla N°1) lo que demuestra su asociación con la severidad de COVID-19. Por otro lado, el valor pronóstico de estos biomarcadores se evidencia por su incremento dentro de los primeros 5 días para IL-6 y PCR (Tabla N°2), mientras que los niveles de ferritina sérica muestran cambios significativos en el día 4<sup>15</sup>.

El mecanismo característico del SARS-COV-2 es el síndrome de liberación de citoquinas proinflamatorias como una respuesta inflamatoria sistémica. El virus al unirse a las células epiteliales alveolares, activa los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, lo que resulta en la liberación de una gran cantidad de citocinas, incluida la IL-6 <sup>28</sup>

En la fase de hiperinflamación sistémica de COVID-19 hay una elevación significativa de las citoquinas y biomarcadores inflamatorios como la IL-6 que induce la síntesis de proteínas de fase aguda <sup>29</sup>. La PCR es una proteína de fase aguda responsable de la eliminación de patógenos a través del sistema del complemento y la fagocitosis mejorada. La producción de PCR más allá del límite umbral puede conducir a la disfunción de varios sistemas orgánicos en pacientes infectados por COVID-19 <sup>30</sup>.

La síntesis de ferritina puede estar regulada por diferentes citoquinas inflamatorias a varios niveles

(transcripcional, postranscripcional y traduccional) durante la inflamación <sup>31</sup>. La hiperferritinemia probablemente se deba a la liberación masiva de citocinas y a una linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a esta, además también se plantea que la activación y secreción de macrófagos a través de vías no clásicas son responsables del aumento de la generación de ferritina sérica <sup>32</sup>.

### BIOMARCADORES ASOCIADOS AL PRONÓSTICO DE FORMAS SEVERAS Y CRÍTICAS DE COVID-19

Los biomarcadores de pronóstico son relevantes para predecir el riesgo de un evento o un resultado desfavorable en un individuo. Esta información resulta clave para las decisiones sobre la estancia en el hospital y/o las unidades de cuidados intensivos y la asignación de recursos en la salud de la población<sup>4</sup>. Se ha evaluado la sensibilidad y especificidad de biomarcadores cuyos valores varían dentro de los primeros 5 días: conteo de linfocitos y trombocitos, niveles de troponina, dímero D, ferritina sérica, potasio sérico, LDH, PCR e IL-6, la mayoría se incluye dentro de la Tabla N°2.

Las curvas ROC (característica operativa del receptor) son una representación gráfica para describir la capacidad de un modelo para clasificar correctamente los casos y no casos de un evento. Para evaluar la compensación de sensibilidad/especificidad de un modelo de predicción de riesgo sobre todos los umbrales posibles, se ha tomado en cuenta a los valores de AUC de cada biomarcador <sup>33</sup>.

Se analizaron 7 artículos que evalúan valores de AUC de diferentes biomarcadores y se enlistaron los 5 biomarcadores con los valores más altos. La disminución de linfocitos y el aumento de LDH, PCR, Dímero D e IL6 se han considerado como biomarcadores con los niveles más altos de AUC en comparación a otros. La disminución de los niveles de trombocitos y potasio séricos, así como el aumento de ferritina sérica y troponina, no se han encontrado entre los biomarcadores con niveles más altos de AUC (Tabla N°3).

Tabla n°3: biomarcadores con valores área bajo la curva más altos

AUTOR	#PACIENTES	GRUPOS DE PACIENTES	5 BIOMARCADORES CON AUC MÁS ALTOS
He R et al. <sup>35</sup>	204	Severo No severo  Mejóro (severo) Murió (severo)	Linfocito T CD3+ (AUC: 0.980) Linfocito T CD4+ (AUC: 0.972) Linfocito T CD8+ (AUC: 0.933)
Pascual N et al. <sup>50</sup>	163	Sobrevivientes No sobrevivientes	Dímero D (AUC: 0.738) Urea (AUC: 0.784) Coeficiente urea/creatinina (AUC: 0.699) Procalcitonina (AUC: 0.684) Relación neutrófilos/linfocitos (AUC: 0.684)
Mardani R et al. <sup>51</sup>	200	Severo Leve	Alanina aminotransferasa (AUC: 0.879) PCR (AUC: 0.870) Neutrófilos (AUC: 0.858) LDH (AUC: 0.835) Urea (AUC: 0.831)
Zhang M et al. <sup>52</sup>	177	Severos Moderado	NLR (AUC: 0.939) %NEU (AUC: 0.925) CAR (AUC: 0.908) PCR (AUC: 0.895) LDH (AUC: 0.873)
Fu J et al. <sup>53</sup>	75	Severo Moderado	NLR (AUC: 0.88) Dímero-D (AUC: 0.74) Fibrinógeno (AUC: 0.74) Linfocitos (AUC: 0.72) PCR (AUC: 0.72)

AUC: Área bajo la curva; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; NLCR: relación neutrófilos/linfocitos; NEU: neutrófilos, CAR: radio de PCR a albúmina;

## CONCLUSIONES

Considerando la variación significativa dentro de los primeros 5 días tras el ingreso hospitalario, así como los valores AUC en distintos estudios, se concluye que los biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19 son la disminución de linfocitos y el aumento de Lactato deshidrogenasa, Proteína C Reactiva, Dímero D e Interleucina 6.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020; 24:91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005
- Liu J, Zheng X, Tong Q, Li Wei, Wang Baoju, Sutter Kathrin, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92(5):491-494. doi:10.1002/jmv.25709
- Johns Hopkins University & Medicine. *COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University* [Internet]; 2020 [citado el 28 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Califf R. Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine.* 2018;243(3):213-221. doi: 10.1177/1535370217750088
- Chih-Cheng L, Tzu-Ping S, Wen-Chien K, Hung-Len T, Po-Ren H. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924

6. Nie S, Zhao X, Zhao K, Zhang Z, Zhang Z y Zhang Z. Metabolic disturbances and inflammatory dysfunction predict severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective study. *MedRxiv*.2020. doi:10.1101/2020.03.24.20042283.
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18), 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
8. Azkur A, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Van de Veen W, Brügger M, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75: 1564– 1581. doi:10.1111/all.14364.
9. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020; 8 (36). doi: 10.1186/s40560-020-00453-4
10. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95 (7): 834–847. doi: 10.1002/ajh.25829
11. Fathi, N, Rezaei, N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020; 44 (9): 1792– 1797. doi: 10.1002/cbin.11403
12. Didangelos A. COVID-19 hyperinflammation: what about neutrophils?. *mSphere*. 2020; 5 (3). doi: 10.1128/mSphere.00367-20
13. Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75 (7). doi: 10.1111/all.14238
14. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. *A Retrospective Observational Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-1379. doi:10.1164/rccm.202003-0543OC.
15. 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. *The Lancet*. 2020; 395. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
16. Zhang C, Qin L, Kang L, Wang Q, Zhao Y, Xu b, et al. A Novel Scoring System for Prediction of Disease Severity in COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020. doi:10.3389/fcimb.2020.00318.
17. Inciardi R, Adamo M, Lupi L, Cani D, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal [Internet]*. 2020 [citado el 16 de agosto de 2020];41(19):1821-1829. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
18. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 2020 Nov 18;7(4):365-372. doi: 10.1515/dx-2020-0057.
19. Kermali M, Khalsa R, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci*. 2020 Aug 1;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.
20. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *Journal of Cardiac Failure*; 2020. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009
21. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Perrone R, Mori G, Ascione E. et al. Hypokalemia in Patients with COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.06.14.20131169.
22. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por coronavirus novedoso de 2019 en Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
23. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *Biomed Res Int*. 2020. doi: 10.1155/2020/6159720.
24. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:1469–1472. doi: 10.1111/jth.14848.
25. Cullis J, Fitzsimons E, Griffiths W, Tsochatzis E, Thomas D. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*. 2018. doi:10.1111/bjh.15166.
26. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7:671-678 doi:10.1016/S2352-3026(20)30217-9.
27. Ayanian S, Reyes J, Lynn L, Teufel K. The Association Between Biomarkers and Clinical Outcomes in Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in a U.S. Cohort. *MedRxiv*; 2020. doi:10.1101/2020.05.27.20115105.
28. Zhang C, Wu Z, Li J, Zhao H, Wang G. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob. Agents*. 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag. 2020; 105954.
29. Schmidt D, Rose S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. *Journal of Hepatology*; 2016. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.004.
30. Sahu B, Kampa R, Padhi A, Panda A. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta*. 2020; 509:91-94. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.013.
31. Ruscitti P, Benedetto P, Berardicurti O, Panzera N, Grazia N, Lizzi A, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Scientific Reports*; 2020. doi:10.1038/s41598-020-69031-w
32. Kappert K, Tauber R, Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*; 2020. doi:10.1080/1354750X.2020.1797880.
33. Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988 Jun 3;240(4857):1285-93. doi: 10.1126/science.3287615.
34. Mostaza JM, García-Iglesias F, González-Alegre T, Blanco F, Varas M, Hernández-Blanco C, et al. Clinical course and prognostic factors of COVID-19 infection in an elderly hospitalized population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 Jul 27;91:104204. doi: 10.1016/j.archger.2020.104204.
35. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, Shen X, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol*. 2020; 104361. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104361

36. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa248
37. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes and Infection*; 2020. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.007
38. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol*. 2020. doi: 10.1111/bjh.16811
39. Wang Y, Liao B, Guo Y, Li F, Lei C, Zhang F, et al. Clinical characteristics of patients infected with the novel 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) in Guangzhou, China. In *Open Forum Infectious Diseases*. 2020. doi: 10.1093/ofid/ofaa187
40. Mo P, Xing Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, Xiong Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa270/5805508.
41. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Clin Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25783.
42. Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Miao H, et al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. *Med*; 2020. doi:10.1016/j.medj.2020.05.002.
43. Tan C, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, Jiang X, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Clin Virol*; 2020. doi:10.1002/jmv.25871.
44. Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Liu Z, et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 1(ahead-of-print); 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-0411.
45. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb and Haemost*. 2020; 18(5), 1233-1234. doi:10.1111/jth.14768.
46. Liu, D., Cui, P., Zeng, S., Wang, S., Feng, X., Xu, S., ... Gao, Q. Risk factors for developing into critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A multicenter, retrospective, cohort study. *EclinicalMedicine*. 2020; 100471. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100471.
47. Zeng, Z., Yu, H., Chen, H., Qi, W., Chen, L., Chen, G., ... Wu, D. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Critical Care*. 2020; 24(1). doi:10.1186/s13054-020-03255-0.
48. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang, H. Zheng, X. Características longitudinales de las respuestas de linfocitos y perfiles de citocinas en la sangre periférica de pacientes infectados por SARS-CoV-2. *EbioMedicine*. 2020. 102763. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763.
49. Yuan, J., Zou, R., Zeng, L., Kou, S., Lan, J., Li, X., ... Wang, Z. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflammation Research*. 2020. doi:10.1007/s00011-020-01342-0.
50. Pascual N, Monge I, Granero I, Figuerola A, Ramasco F, von Wernitz A, et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimiot*. 2020; 33(4):267-273. <https://doi.org/10.37201/req/060.2020>
51. Mardani R, Ahmadi A, Zali F, Gholami A, Mousavi S, Kaghazian H, et al. Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. *Archives of academic emergency medicine*. 2020; 8(1), e43. doi.org/10.22037/aaem.v8i1.632.
52. Zhang M, Xiao E, Liu J, Cai Y, Yu Q. An emerging marker predicting the severity of COVID-19: Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio; 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-28850/v1
53. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis Research*. 2020; 192:3-8. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.006.