

PROCALCITONINA COMO INDICADOR DE INFECCIÓN Y DE COINFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

PROCALCITONIN AS AN INDICATOR OF BACTERIAL INFECTION AND CO-INFECTION IN ADULT PATIENTS WITH COVID-19

Carlos Asdrubal Fienco Reyes^{1*}

¹ Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-3011>. Correo: fienco-carlos1526@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: fienco-carlos1526@unesum.edu.ec

Resumen

Las infecciones constituyen un motivo de consulta frecuente en los servicios de salud y en ocasiones por su gravedad se relacionan como bacterianas, vírales y fúngicas que representa un problema de salud, más aún con la pandemia actual del Covid-19. Las personas contagiadas por este virus tienden a complicarse si no se detecta a tiempo y a su vez presentar infecciones inoportunas que simboliza un importante costo en lo económico y en el bienestar de las personas afectadas. Por ello la procalcitonina ha sido catalogada como un marcador de infección probada para la detección temprana de complicaciones de esta patología, el objetivo del presente trabajo de investigación fue analizar la procalcitonina como indicador de infección y de coinfección bacteriana en pacientes adultos con Covid-19, se realizó bajo la modalidad de diseño documental tuvo como enfoque recopilar información actualizada de diferentes fuentes científicas, bibliográficas, la metodología aplicada fue de carácter descriptiva con diseño documental de nivel explicativo, se empleó como estrategia de búsqueda la revisión de artículos y documentos de los últimos 5 años (2017-2022) indagados en Google Académico, PubMed, Scielo, Medicina Intensiva, Medline, Elsevier, cuya información fue analizada y presentada para el aporte de conocimiento del analito procalcitonina y su importancia en contribuir al personal de salud como diagnóstico precoz de primera línea y tratamiento dirigido a enfermedades infecciosas y al manejo de la pandemia Covid-19, demostrando asociación de concentraciones altas del analito procalcitonina como biomarcador de severidad de la enfermedad.

Palabras clave: infección, Covid-19; inmunoensayo; procalcitonina; coinfección.

Abstract



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Grupo Editorial “ALEMA-Pentaciencias” E-mail: alema.pentaciencias@gmail.com

Infections are a frequent reason for consultation in health services and sometimes, due to their severity, they are related as bacterial, viral and fungal, which represents a health problem, even more so with the current Covid-19 pandemic. People infected by this virus tend to get complicated if it is not detected in time and in turn present untimely infections that symbolize an important economic cost and the well-being of the affected people. For this reason, procalcitonin has been classified as a proven infection marker for the early detection of complications of this pathology. The objective of this research work was to analyze procalcitonin as an indicator of infection and bacterial co-infection in adult patients with Covid-19. It was carried out under the documentary design modality, its approach was to collect updated information from different scientific and bibliographic sources, the applied methodology was descriptive with an explanatory level documentary design, the review of articles and documents of the last 5 years (2017-2022) investigated in Google Scholar, PubMed, Scielo, Medicina Intensiva, Medline, Elsevier, whose information was analyzed and presented for the contribution of knowledge of the procalcitonin analyte and its importance in contributing to health personnel as an early diagnosis of First line and targeted treatment for infectious diseases infectious diseases and the management of the Covid-19 pandemic, demonstrating an association of high concentrations of the analyte procalcitonin as a biomarker of disease severity.

Keywords: infection; Covid-19; immunoassay; procalcitonin; coinfection.

Fecha de recibido: 22/06/2022

Fecha de aceptado: 14/07/2022

Fecha de publicado: 16/08/2022

Introducción

La pandemia por Covid-19 a causa del virus SARS-CoV-2, ha provocado a nivel mundial más de 6 millones de contagios y ha superado el medio millón de fallecidos (Ruiz-Bravo & Jiménez-Valera, 2020). Los pacientes generalmente desarrollan síntomas leves, pero aproximadamente un 10% a 15 % de ellos ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a una afectación pulmonar que condiciona un síndrome respiratorio severo requiriendo intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica de forma prolongada (Uriol-Mantilla & Vasquez-Tirado, 2020).

Las infecciones y coinfecciones bacterianas representan una seria amenaza de alto riesgo para los pacientes con Covid-19, muchos factores se acoplan para crear complicaciones graves potencialmente mortales que entidades de atención médica no puede ignorar, se ha comprobado que los adultos mayores corren más riesgo y aquellos con afecciones preexistentes, cuando estas personas terminan en cuidados críticos es probable que permanezcan allí durante un período extenso, lo cual aumenta la exposición a infecciones bacterianas secundarias que podrían agravar su estado de salud (Chen et al., 2020).

Esta investigación es documental bibliográfico se enfoca en analizar a la procalcitonina como indicador de infección y coinfección bacteriana en pacientes adultos con Covid-19. Según Manrique (Manrique Abril et al., 2019) la procalcitonina es una proteína importante de 116 aminoácidos y el principal estímulo para su

liberación se halla dentro de la circulación sistémica en procesos infecciosos con la presencia de endoxinas, exotoxinas y citosinas bacterianas (Cornelio, 2020). Esta evalúa el riesgo de infección y progresión a sepsis severa o shock séptico o con sospecha de infecciones del tracto respiratoria, incluyendo neumonía, bronquitis aguda, por esta razón la procalcitonina es considerada como un marcador que ayuda al diagnóstico de infecciones bacterianas graves y enfermedades inflamatorias inespecíficas en pacientes con coronavirus. Actualmente el analito procalcitonina es utilizado en pacientes diagnosticados por Covid-19, si los niveles del analito están disminuyendo indica que el tratamiento es eficaz, pero si no disminuye no ha contribuido a la mejora, de esta manera se podría ayudar a la toma de decisiones clínicas y terapéuticas con un monitoreo constante para observar su evolución durante la infección que produce este virus o coinfección producida por otros agentes bacterianos (Mar-Cornelio et al., 2021).

Los objetivos específicos identificados para esta investigación son:

- Describir la situación epidemiológica de la Covid-19.
- Identificar infección y coinfección bacteriana en adultos con Covid-19 con artículos.
- Conocer la concentración de procalcitonina relacionada a infección o coinfección bacteriana.

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de diseño documental narrativo bibliográfico con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió escoger artículos relacionados al tema procalcitonina como indicador de infección y coinfección bacteriana en pacientes adultos con Covid-19.

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

Dentro de los criterios de inclusión para la búsqueda de información se utilizaron bases de datos científicas enfocadas principalmente en revistas científicas en el campo de la salud como Google Académico, PubMed, Scielo, Medicina Intensiva, Medline, Elsevier. Dentro de las palabras clave se consideraron los siguientes términos:

- “Procalcitonina” combinado con “marcador pronóstico en pacientes con Covid-19”,
- “Utilidad de procalcitonina” combinado con “infecciones bacterianas”,
- “Infección bacteriana” en “pacientes con Covid-19”,
- “Infección y Coinfección bacteriana” en “Pacientes con Covid-19”.

Los artículos seleccionados fueron de los últimos 5 años y solo se seleccionaron publicaciones antiguas en autores precursores referentes al tema Procalcitonina y de infecciones bacterianas.

Dentro de los criterios de exclusión se tuvieron en cuenta:

- Personas de todas las edades con diagnósticos referentes al Covid-19.

- Publicaciones como comunicaciones a congresos, cartas, editoriales, comentarios, revisiones no sistemáticas.
- Publicaciones que no incluyeran datos originales sobre el tema.

Resultados y discusión

Según la presentación gráfica que se muestra en la figura 1, se evidencia que el continente europeo actualmente es el más afectado por el Covid-19 con cifras elevadas de 119.654.120 casos confirmados, seguido el continente americano con 151.244.968 contagiados, continuando Asia con 122.716.328, África con 11.530.810 y finalmente Oceanía con 5.530.405 casos confirmados por coronavirus hasta el 3 de abril del 2022.

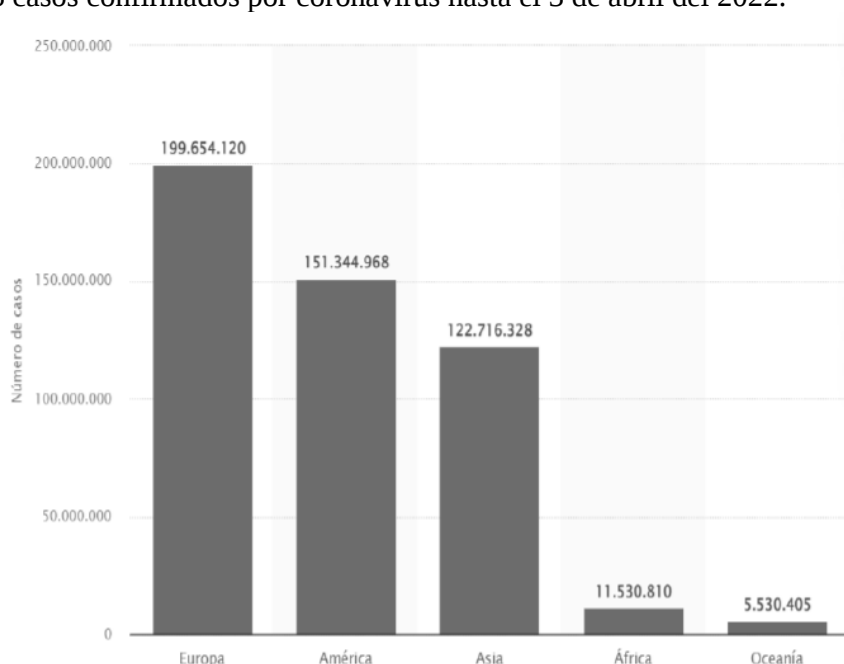


Figura 1. Síntomas del síndrome post-Covid-19.

Fuente: Statista (Statista, 2022).

En la interpretación gráfica que se muestra en la figura 2, desde la fecha 15/07/2021 hasta 05/04/2022 se evidencian 862.870 casos confirmados de Covid-19 en Ecuador con PCR según el Observatorio Social del Ecuador.

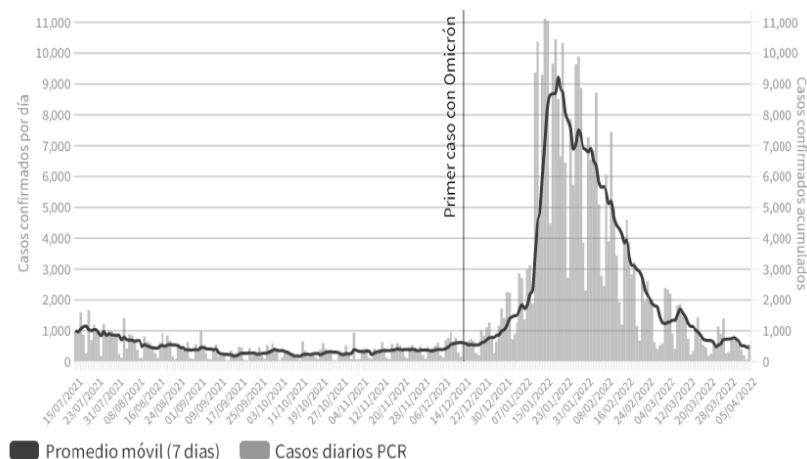


Figura 2. Situación actual de la Covid-19 en Ecuador.

Fuente: Observatorio Social del Ecuador (Statista, 2022).

Tabla 1. Investigaciones de infección y coinfección bacteriana en pacientes con Covid-19.

Autor	País	Año	Hallazgos
(De Francesco et al., 2021)	Francia	2021	Estudio sostuvo que pacientes con Covid-19 presentaron una coinfección por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> y <i>Legionella pneumophyla</i> .
(Garcia-Vidal et al., 2021)	España	2021	Pacientes consecutivos con Covid-19 tenían otras 88 infecciones microbiológicamente confirmadas: 74 bacterianas, siete fúngicas y siete virales, principalmente causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> y sobreinfecciones bacterianas adquiridas en el hospital, causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Escherichia coli</i> , en 43 pacientes.
(Blázquez-Gamero et al., 2021)	Estados Unidos	2021	Cuando ocurrieron coinfecciones bacterianas, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Haemophilus influenzae</i> fueron los patógenos más comunes y las bacterias atípicas fueron raras. Aunque poco comunes al ingreso, las infecciones bacterianas ocurrieron con frecuencia en pacientes con hospitalización prolongada, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella spp.</i> y <i>S. aureus</i> fueron patógenos comunes.
(Elabbadi et al., 2021)	Estados Unidos	2021	La enfermedad infecciosa grave por el nuevo coronavirus de 2019 (Covid-19) se asocia a una infección bacteriana que recurre a una neumonía, se ha informado que la coinfección bacteriana es rara. Una parte esencial de las complicaciones más graves y la mortalidad asociada con la Covid-19 en Rusia en 2020 pueden atribuirse a la neumonía bacteriana secundaria en mucha menor medida a las coinfecciones virales.
(Sharov, 2020)	Reino Unido	2020	El problema de la infección bacteriana adquirida en el hospital es excepcionalmente urgente en el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2. Se

			debe prestar mucha atención al riesgo de neumonía bacteriana secundaria y sus complicaciones adicionales en la lucha contra el SARS-CoV-2.
(Lansbury et al., 2020)	Reino Unido	2020	El 7 % de los pacientes con Covid-19 tenían una coinfección bacteriana. Las bacterias más frecuentes fueron <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Haemophilus influenzae</i> .
(Wang et al., 2021)	Reino Unido	2020	De los 1396 pacientes con Covid-19 incluidos, 37 pacientes (2,7 %) tenían una coinfección bacteriana clínicamente importante dentro de las 48 horas posteriores al ingreso. La mayoría de los pacientes (36/37 en aquellos con coinfección y 98/100 en pacientes seleccionados sin coinfección) recibieron tratamiento antibiótico empírico
(Fattorini et al., 2020)	Italia	2020	Mencionan que las infecciones bacterianas secundarias afectan a los pacientes con Covid-19. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus</i> y <i>Klebsiella spp.</i> son las principales especies aisladas. Cabe destacar que también se informan coinfecciones por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Covid-19.
(Zhu et al., 2020)	China	2020	En total, se encontraron 24 patógenos respiratorios entre los pacientes y 242 (94,2 %) pacientes estaban coinfectados con uno o más patógenos. Las coinfecciones bacterianas fueron dominantes en todos los pacientes con Covid-19, <i>Streptococcus pneumoniae</i> fue la más común, seguida de <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Haemophilus influenzae</i> .
(Nori et al., 2020)	Estados Unidos	2020	Se aisló la bacteria <i>E. cloacae</i> en hemocultivos como en cultivos respiratorios en 3 pacientes con Covid-19 y en cultivos respiratorios solos en 2 pacientes; sin embargo, los médicos tratantes determinaron que estos pacientes tenían neumonía bacteriana secundaria en lugar de colonización.
(Kozak et al., 2020)	Canadá	2020	Coinfección bacteriana en pacientes con Covid-19 se encontraron las siguientes bacterias <i>Escherchia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella spp</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
(Sharifipour et al., 2020)	Irán	2020	Nuestros hallazgos enfatizan la preocupación de sobreinfección en pacientes con Covid-19 debido a <i>Acinetobacter baumannii</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> . En consecuencia, es importante prestar atención a las coinfecciones bacterianas en pacientes críticos positivos para Covid-19.

En la figura 3 se representa los Patógenos bacterianos detectados en pacientes con COVID-19, como proporción (%) del número total de detecciones: M pneumoniae – *Mycoplasma pneumoniae* ; P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa* ; H. influenzae – *Haemophilus influenzae*; K pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*, A baumannii – *Acinetobacter baumannii*, S marcescens – *Serratia marcescens*, MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina ; E. faecium – *Enterococcus faecium*.

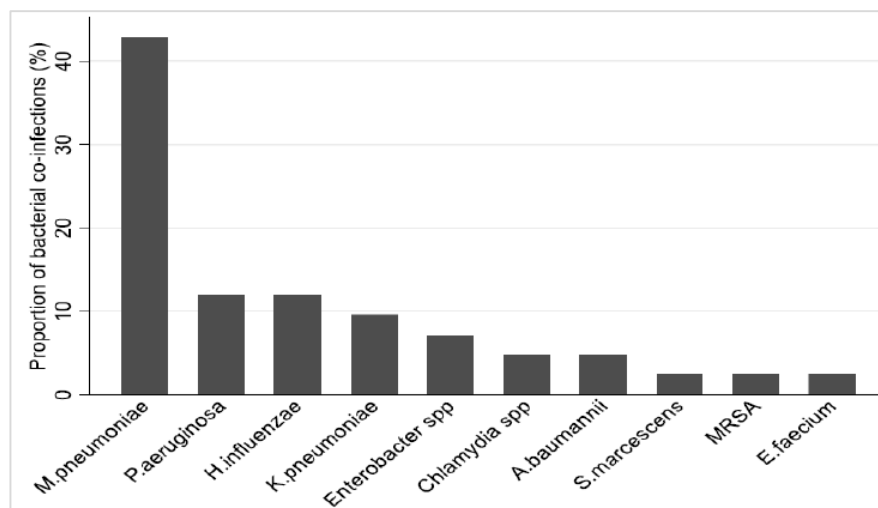


Figura 3. Bacterias detectadas en casos de coinfección bacteriana en pacientes COVID-19.

Fuente: Lansbury y col, (13).

Tabla 2. Investigaciones de concentración de procalcitonina relacionada a infección y coinfección bacteriana.

Autor	País	Año	Hallazgos
(Wolfisberg et al., 2022)	Suiza	2022	Hay evidencia con respecto a la terapia guiada por PCT en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19). Esta revisión proporciona una descripción general actualizada del uso de PCT en diferentes entornos clínicos y enfermedades, incluida una discusión sobre su potencial para mejorar la atención de los pacientes con Covid-19.
(Menchén et al., 2022)	España	2022	Los pacientes con peor evolución presentaron varias coinfecciones, poco frecuentes en el momento de presentación, por lo que las alteraciones de los parámetros analíticos tardíos coincidieron con un aumento de procalcitonina. Similar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda típica, agravado por coinfecciones concurrentes. Se ha publicado que las infecciones virales sistémicas suelen ir acompañadas o seguidas de inmediato de infecciones bacterianas y fúngicas y que estas influyen en el resultado final.
(Taggart & Nielsen, 2016)	Pakistán	2021	De 126 pacientes, 82 (65%) tienen hemocultivos positivos, 69 (84 %) pacientes también tienen resultados de PCT positivos, mientras que 13 (15 %) pacientes con hemocultivos positivos tienen valores de PCT negativos. 57 (69%) pacientes tenían infección por bacterias Gram negativas y 25 (30%) pacientes tenían infección por bacterias Gram positivas.
(Ramón et al., 2016)	España	2021	Pacientes con infección por SIRS en la unidad de cuidados intensivos, 52 pacientes se registró una mortalidad del 15,4 %, siendo la mitad pacientes

			inmunodeprimidos y con un valor medio de PCT de 3,78 ng/mL (solamente tres obtuvieron un valor de PCT superior a 7 ng/mL).
(Bréchet et al., 2015)	Francia	2019	Notablemente, los antibióticos se pueden suspender muy pronto cuando la PCT es baja y permanece baja, ya que esto indica que es poco probable que se produzca una infección bacteriana. Cuando la PCT cae a <0,5 ng/mL o >80% de su valor máximo, los antibióticos para infecciones no localizadas pueden suspenderse de manera segura.
(Schuetz et al., 2018)	Brasil	2018	Pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, la bronquitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la exacerbación del asma, la sepsis y la sepsis posoperatoria debida a una infección respiratoria, se recomienda la utilización del analito procalcitonina para el tratamiento de antibióticos.

Discusión

A continuación, se detalla el hallazgo respecto a los objetivos de la presente investigación y se compara con otros estudios similares.

Los resultados mostraron que los niveles medios de procalcitonina sérica (PCT) eran cuatro veces más altos en pacientes graves que en pacientes moderados y eran de ocho veces altos en pacientes críticos que en pacientes moderados. Para los pacientes dados de alta, tanto los niveles de PCT normales y altos como los niveles anormales de PCT disminuyeron durante la recuperación. Sin embargo, en casos de muerte, los niveles séricos de PCT aumentaron a medida que la enfermedad empeoraba. Demostramos que PCT puede ser un indicador de la gravedad de la enfermedad en Covid-19 y puede contribuir a determinar la gravedad de los pacientes infectados con SARS-CoV-2. Además, las mediciones seriadas de PCT pueden ser útiles para predecir el pronóstico (Hu et al., 2020). El diagnóstico precoz y el tratamiento con antibiótico oportuno salvan vidas en el tratamiento y dan como resultado una morbilidad y mortalidad reducidas.

Lippi y col (Lippi & Plebani, 2020) presentaron un metaanálisis donde se sugiere la medición seriada de PCT como predictor de la evolución hacia una forma más grave de enfermedad por SARS-CoV-2. Se concluye que niveles altos seriados de PCT tienen casi 5 veces mayor probabilidad de evolucionar a cuadros graves de Covid-19. Esto es atribuible tanto a la coinfección bacteriana como al cuadro de hiper inflamación que desarrollan en estos estados.

La PCT se ha convertido en el biomarcador más prometedor para el diagnóstico de infección bacteriana en la última década. Los niveles de PCT aumentan en las infecciones bacterianas de origen extratiroideo y se elevan temprano en el curso de la infección, lo que lo convierte en un biomarcador útil para la toma de decisiones sobre el inicio de la terapia con antibiótico.

Conclusiones

El brote de Covid-19 tuvo gran impacto que afectó de forma abrupta a la población y al sistema de salud llegando al colapso en tan poco tiempo, se desconocía poco de los signos y síntomas que producía esta patología al momento que el virus entrara en el organismo, en la actualidad los países aplicaron estrategias de vacunación a su población alcanzando inmunidad y protección de las complicaciones que puede llegar a causar esta enfermedad. En el Ecuador los casos de Covid-19 en la actualidad se está incrementando a pesar de que la población está inoculada, esto se debe a que el virus forma variantes para adaptarse al organismo afectándolo y desarrollando diferentes síntomas.

Los artículos analizados en esta investigación destacan que la Covid-19 produce una neumonía grave o crítica que puede llevar a la persona a complicarse por una infección bacteriana afectando a los pulmones del individuo e incluso a otros órganos llevándolo a hospitalizar por una sepsis bacteriana. Una vez hospitalizadas puede llegar a una coinfección bacteriana producidas por otros agentes infecciosos como bacterias, virus y hongos inoportunos o en el ámbito hospitalario como *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que pueden agravar la salud de la persona.

La procalcitonina es un marcador útil para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las infecciones bacterianas, por lo que se recomienda su medición en los pacientes críticos, los cuales la procalcitonina destaca diferenciación entre enfermedad inflamatoria y una infecciosa, monitorizando la eficacia de la terapia antimicrobiana e identificación temprana de sepsis grave y shock séptico.

Puede contribuir a determinar la gravedad de los pacientes con Covid-19. Además, las mediciones de PCT pueden ser útil para predecir el pronóstico. Se necesita investigación adicional para la tener la veracidad por los cuales se sintetiza y libera un aumento de PCT en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Los pacientes con infecciones respiratorias y sepsis, la PCT se puede utilizar para determinar si se debe iniciar la terapia antimicrobiana en entornos de bajo y mayor riesgo, junto con los datos clínicos de los pacientes el médico puede interrumpir la terapia antimicrobiana.

Referencias

- Blázquez-Gamero, D., Epalza, C., Cadenas, J. A. A., Gero, L. C., Calvo, C., Rodríguez-Molino, P., Méndez, M., Santos, M. d. M., Fumadó, V., & Guzmán, M. F. (2021). Fever without source as the first manifestation of SARS-CoV-2 infection in infants less than 90 days old. *European journal of pediatrics*, 180(7), 2099-2106.
- Bréchet, N., Hékimian, G., Chastre, J., & Luyt, C.-E. (2015). Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *International journal of antimicrobial agents*, 46, S19-S24. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857915003611>
- Cornelio, O. M. (2020). Sistema de Laboratorios Remoto para el estudio de la Microbiología y Parasitología. *Revista Cubana de Informática Médica*, 12(2), 379. http://revinformatica.sld.cu/index.php/rcim/article/download/379/pdf_133
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., & Wei, Y. (2020). Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus de 2019

- en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lancet*, 395(10223), 507-513. https://www.anahuac.mx/mexico/sites/default/files/observatorio-fichas/CDC_29.pdf
- De Francesco, M. A., Poiesi, C., Gargiulo, F., Bonfanti, C., Pollara, P., Fiorentini, S., Caccuri, F., Carta, V., Mangeri, L., & Pellizzeri, S. (2021). Co-infection of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* with SARS-CoV-2 is associated with more severe features. *Journal of Infection*, 82(4), e4-e7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816623/>
- Elabbadi, A., Turpin, M., Gerotziafas, G. T., Teulier, M., Voiriot, G., & Fartoukh, M. (2021). Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection*, 49(3), 559-562. <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01553-x>
- Fattorini, L., Creti, R., Palma, C., & Pantosti, A. (2020). Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 56(3), 359-364. <https://annali.iss.it/index.php/anna/article/download/1116/643>
- Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., & Bodro, M. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), 83-88. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X2030450X>
- Hu, R., Han, C., Pei, S., Yin, M., & Chen, X. (2020). Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *International journal of antimicrobial agents*, 56(2), 106051. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920302211>
- Kozak, R., Prost, K., Yip, L., Williams, V., Leis, J. A., & Mubareka, S. (2020). Severity of coronavirus respiratory tract infections in adults admitted to acute care in Toronto, Ontario. *Journal of Clinical Virology*, 126, 104338. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142695/>
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2), 266-275. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255350/>
- Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 505, 190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094472/>
- Manrique Abril, F., Mendez Fandiño, Y., Herrera-Amaya, G., Rodríguez, J., & Manrique-Abril, R. (2019). Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio*, 23(2), 133-142. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922019000200133
- Mar-Cornelio, O., Ramírez-Pérez, J. F., López-Cossio, F., Morejón, M. M., & Orellana-García, A. (2021). Impacto de la Maestría en Informática Médica Aplicada en la informatización de la salud pública cubana. *Revista Información Científica*, 100(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332021000200013
- Menchén, D. A., Vázquez, J. B., Allende, J. B., & García, G. H. (2022). Neumonía vírica. Neumonía en la COVID-19. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(55), 3224-3234. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9097969/>

- Nori, P., Szymczak, W., Puius, Y., Sharma, A., Cowman, K., Gialanella, P., Fleischner, Z., Corpuz, M., Torres-Isasiga, J., & Bartash, R. (2020). Emerging co-pathogens: New Delhi metallo-beta-lactamase producing Enterobacteriales infections in New York City COVID-19 patients. *International journal of antimicrobial agents*, 56(6), 106179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7518801/>
- Ramón, N. M., Miró, A. E., Martínez, I. S., & Espín, M. A. (2016). Utilización de los niveles plasmáticos de procalcitonina en una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Farmacia*, 50(2). <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/21/25>
- Ruiz-Bravo, A., & Jiménez-Valera, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 61(2), 63-79. https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S2340-98942020000200001&script=sci_arttext&tlng=en
- Schuetz, P., Bolliger, R., Merker, M., Christ-Crain, M., Stolz, D., Tamm, M., Luyt, C. E., Wolff, M., Schroeder, S., & Nobre, V. (2018). Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert review of anti-infective therapy*, 16(7), 555-564. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2018.1496331>
- Sharifipour, E., Shams, S., Esmkhani, M., Khodadadi, J., Fotouhi-Ardakani, R., Koohpaei, A., Doosti, Z., & Ej Golzari, S. (2020). Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC infectious diseases*, 20(1), 1-7. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05374-z>
- Sharov, K. S. (2020). SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *Journal of global health*, 10(2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568231/>
- Statista. (2022). Statista. <https://es.statista.com/estadisticas/1107712/covid19-casos-confirmados-a-nivel-mundial-por-region/>
- Taggart, K., & Nielsen, S. (2016). Procalcitonin as a Biomarker of Bacterial Infection. *South Dakota Medicine: the Journal of the South Dakota State Medical Association*, 69(8), 370-371. <https://europepmc.org/article/med/28806006>
- Uriol-Mantilla, C. L., & Vasquez-Tirado, G. A. (2020). Ventilación espontánea en decubito prono en pacientes con infección por SARS Cov-2 sin ventilación mecánica invasiva. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 13(4), 446-456. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rcmhnaaa/v13n4/2227-4731-rcmhnaaa-13-04-446.pdf>
- Wang, L., Amin, A. K., Khanna, P., Aali, A., McGregor, A., Bassett, P., & Gopal Rao, G. (2021). An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(3), 796-803. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717240/>
- Wolfisberg, S., Gregoriano, C., & Schuetz, P. (2022). Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 59(1), 54-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8442987/>
- Zhu, X., Ge, Y., Wu, T., Zhao, K., Chen, Y., Wu, B., Zhu, F., Zhu, B., & Cui, L. (2020). Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus research*, 285, 198005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213959/>