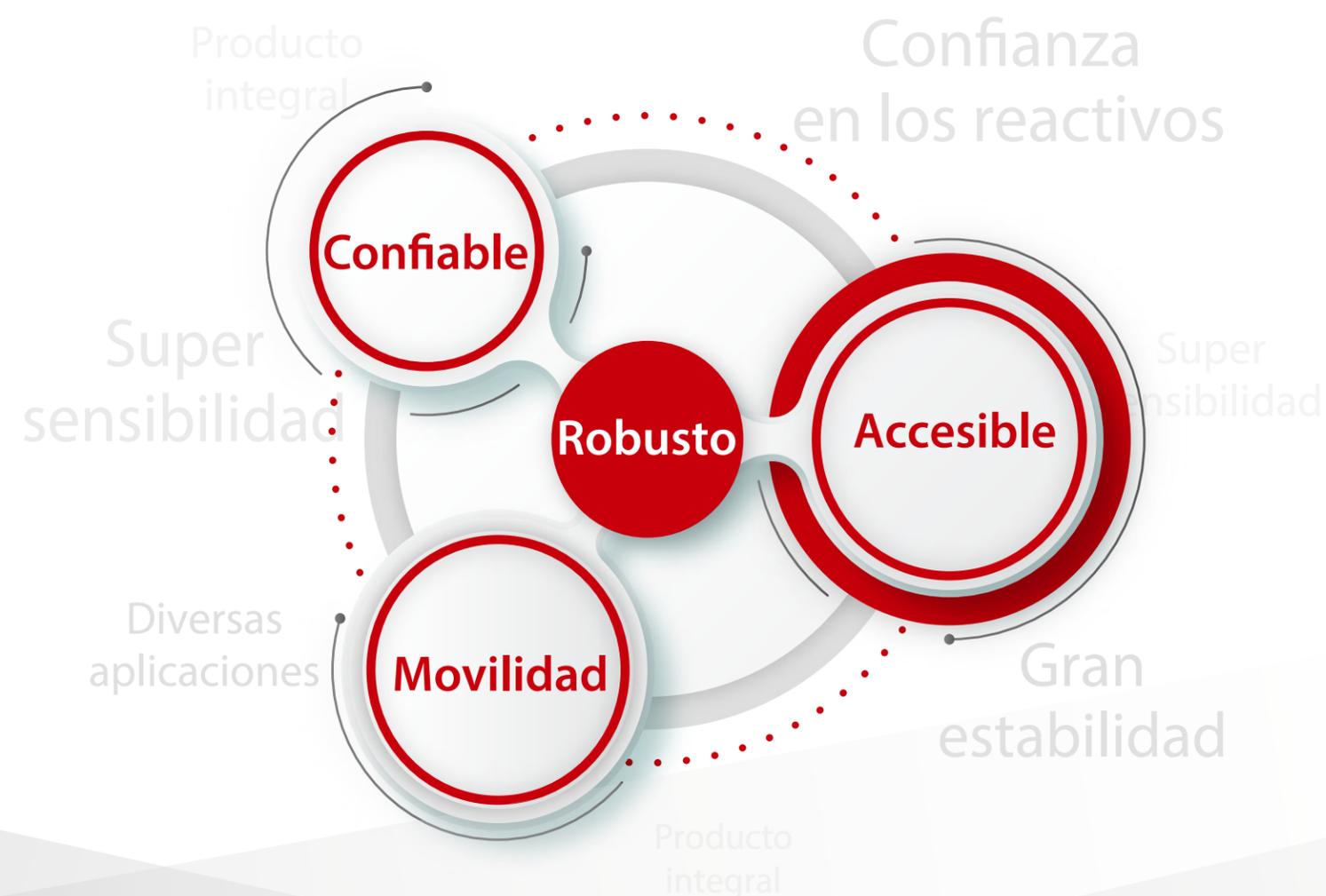


CLIABook

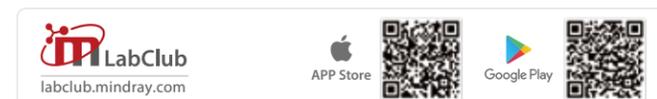
Descubra las aplicaciones clínicas de biomarcadores de gran valor médico



Siga a Mindray en las redes sociales



Únase a LabClub, una comunidad global en línea para profesionales de laboratorio.



www.mindray.com

P/N: ESP-CLIABook-210X18P-20211223
©2021 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.,Ltd. Todos los derechos reservados.

Contenido

Prefacio

Capítulo 1 02
 PCT: un biomarcador completo para infecciones

Capítulo 2 04
 Una hormona esteroidea con varias funciones: la vitamina D

Capítulo 3 06
 Aplicaciones clínicas generales de la ferritina

Capítulo 4 08
 El causante de hipertensión más desatendido: el papel de la renina y la aldosterona en el AP

Capítulo 5 10
 ¿Qué relación tiene el nivel de AMH con la reserva ovárica?

Apéndice

Menú de la solución CLIA de Mindray 12

Inversiones e iniciativas de Mindray orientadas a los CLIA 14

Referencias 15

Agradecimiento al Consejo Editorial 15

Prefacio: Biomarcadores de gran valor médico



Tina Liu, Ph.D, Mindray Clinical Academic Manager

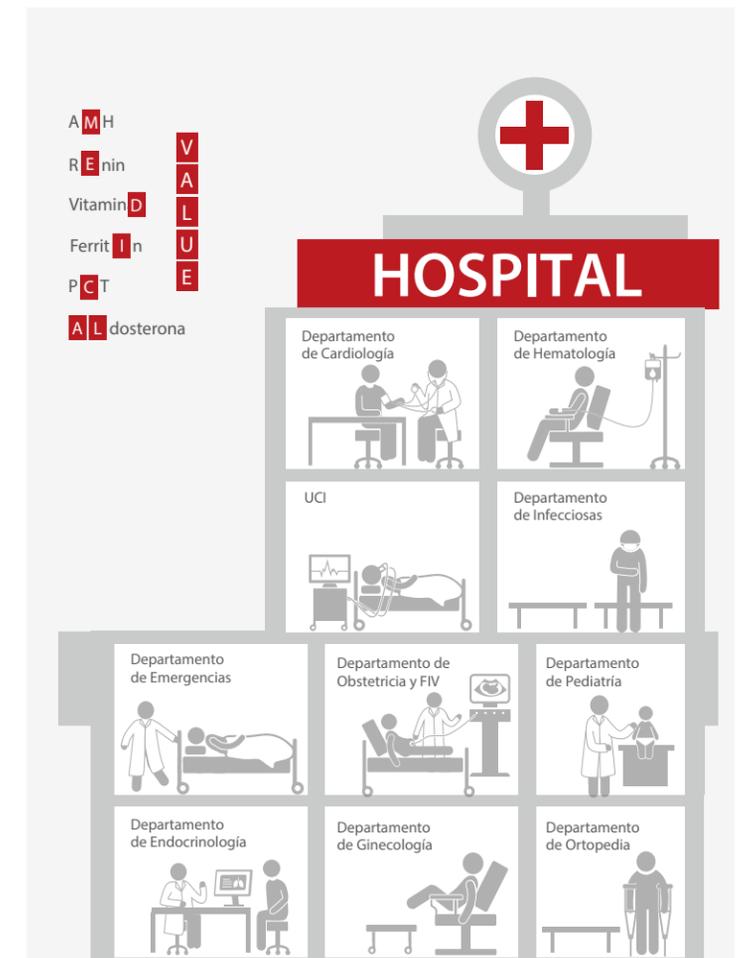
Hay diferentes formas de definir los biomarcadores. Un biomarcador es una característica que se puede medir y evaluar objetivamente como indicador fisiológico, así como una respuesta patológica a una intervención terapéutica. Una prueba de biomarcadores puede ser muy simple, como una prueba de laboratorio; pero a su vez, un biomarcador puede ser tan complejo como un patrón de genes o proteínas. En la práctica, los biomarcadores, especialmente los que tienen gran valor médico, permiten evaluar de manera específica y susceptible el estado de la enfermedad. De esta forma, ayudan a guiar el diagnóstico de la enfermedad y, al mismo tiempo, permiten monitorear la enfermedad durante el tratamiento.

Los biomarcadores se pueden dividir en cuatro categorías amplias:

- 1) Biomarcadores diagnósticos: clasifican a los pacientes a partir de la presencia o ausencia de una enfermedad/subtipo de enfermedad
- 2) Biomarcadores pronósticos: brindan información sobre el curso probable de una enfermedad en un individuo diagnosticado que no está recibiendo tratamiento (el resultado futuro de una enfermedad)
- 3) Biomarcadores predictivos: clasifican a los pacientes a partir de la probabilidad de respuesta a un tratamiento específico
- 4) Biomarcadores de respuesta/farmacodinámicos: indican una respuesta biológica en pacientes que ya recibieron intervenciones terapéuticas

Mindray ha desarrollado un grupo de biomarcadores de gran valor médico para ofrecer soluciones de CLIA de calidad superior que acompañen el proceso de diagnóstico hasta el tratamiento en distintos escenarios. Este libro es una introducción a los valores y las aplicaciones clínicas de estos biomarcadores que presentan todas las características que mencionamos anteriormente. Por ejemplo, la procalcitonina (PCT) es un biomarcador de respuesta del huésped ante infecciones. Durante una emergencia, se puede utilizar como un biomarcador fundamental para evaluar y diagnosticar tempranamente la sepsis, así como establecer la gravedad de la infección. A su vez, en el diagnóstico de COVID-19, puede servir como biomarcador para que los médicos clínicos descarten una infección bacteriana. Además, monitorear la PCT ayuda a prevenir el abuso de antibióticos y permite que los médicos clínicos evalúen fácilmente la eficiencia del tratamiento. Por lo tanto, la PCT no solo es un biomarcador de diagnóstico y pronóstico, sino también un biomarcador predictivo y farmacodinámico.

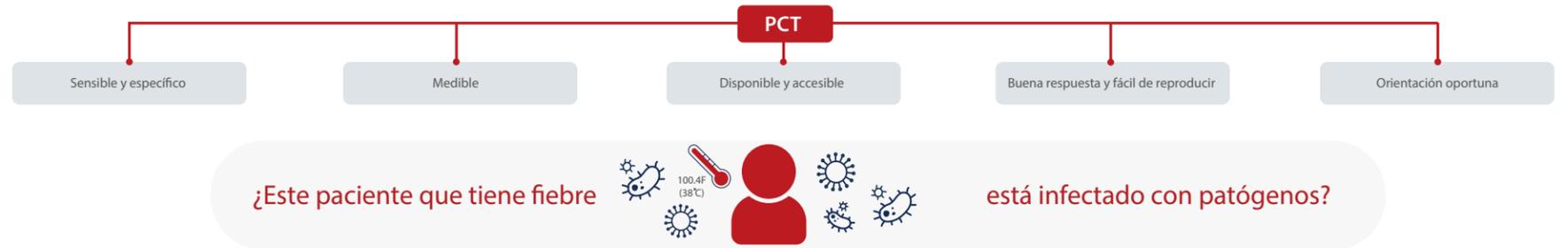
Este libro describe los valores y funciones de algunos biomarcadores de gran valor médico para diferentes enfermedades, en diferentes regiones y para diferentes aplicaciones clínicas. Brinda un panorama general de la forma en que estos biomarcadores influyen significativamente en la incidencia, el desarrollo, el tratamiento y el pronóstico de las enfermedades. Los médicos clínicos y los profesionales de laboratorio pueden recurrir a este libro cuando necesiten utilizar estos biomarcadores para determinar el estado de una enfermedad y la eficiencia del tratamiento, y así tomar las decisiones clínicas correctas.



PCT: un biomarcador completo para infecciones

La procalcitonina (PCT) es un precursor de la calcitonina. La prueba de PCT es la única prueba de laboratorio aprobada por la FDA orientada específicamente a identificar una infección bacteriana y diagnosticar sepsis. Los resultados de esta prueba podrían aportar información sobre la respuesta del huésped a la infección bacteriana.

La PCT ayuda a diferenciar infecciones virales y bacterianas, a fin de brindar un diagnóstico y tratamiento tempranos.



Una de las funciones más prometedoras de la prueba de PCT es la detección precoz de los pacientes con riesgo de sepsis y bacteriemia.

En una emergencia, la detección y el diagnóstico precoz de la sepsis son muy útiles para el tratamiento del paciente. El diagnóstico de sepsis debe basarse en los síntomas y signos del paciente, así como en las pruebas de laboratorio específicas para la sepsis, como la PCT y el hemocultivo^[1]. Las escalas como la evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA) y la SOFA rápida (qSOFA) también se suelen utilizar para el diagnóstico de sepsis^[2].

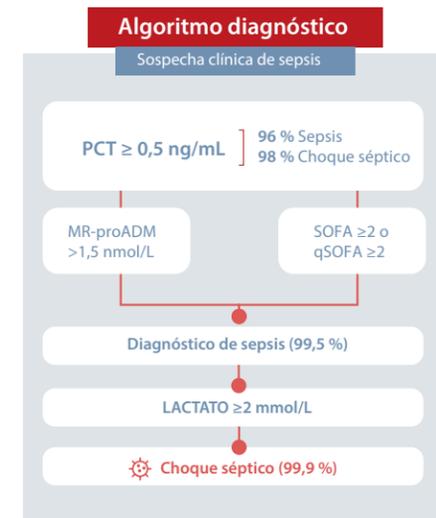
Qué significa qSOFA

- Q**UICK: RR > 22 bpm, 1 PUNTO
- S**EPSIS RELATED: SBP < 100 mmHg, 1 PUNTO
- O**RGAN FAILURE: GCS < 15, 1 PUNTO
- A**SSSESSMENT

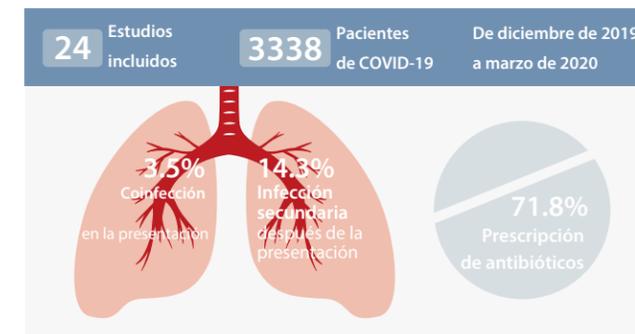
Escala qSOFA en el ingreso a UCI

El resultado de PCT se puede combinar con valores clínicos relacionados, como las escalas SOFA y qSOFA, para el diagnóstico de la sepsis y la predicción del pronóstico. Una simple modificación

en la puntuación de qSOFA que suma la escala ordinal del valor de la PCT puede mejorar en gran medida el problema de la sensibilidad subóptima de la qSOFA y puede servir como herramienta de evaluación rápida para la identificación temprana de la sepsis^[3].

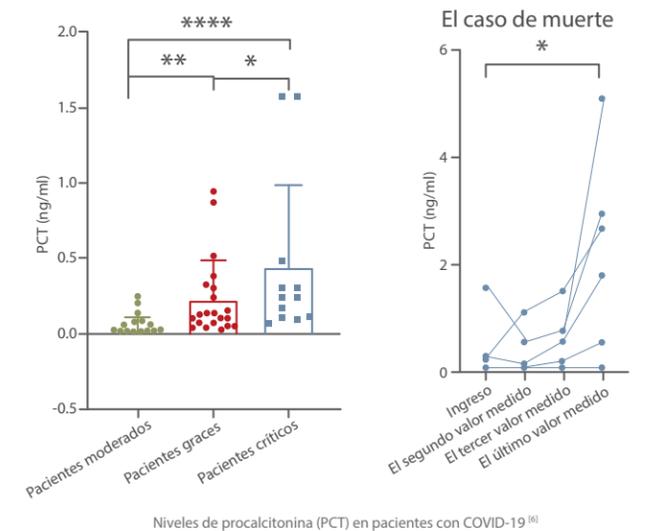


Asimismo, ha crecido exponencialmente el interés entre los investigadores por la aplicación clínica de la PCT en pacientes con COVID-19. Algunos estudios hallaron coinfecciones bacterianas e infecciones secundarias en pacientes con COVID-19, y la infección bacteriana es más frecuente en los pacientes críticos que en los leves/moderados^[4]. Si un paciente con COVID-19 presenta también una coinfección bacteriana o una infección secundaria que el médico clínico desconoce, estará en mayor riesgo no solo por el cuadro viral, sino también por una posible sepsis o un choque séptico. Por lo tanto, es fundamental que los médicos clínicos tengan en cuenta toda la información cuando definen un plan de tratamiento para un paciente con COVID-19. Puntualmente, deben incluir la PCT como prueba de rutina antes de hospitalizar al paciente y utilizar esos resultados como información complementaria para definir el tratamiento.



Revisión rápida y meta-análisis de la coinfección bacteriana aguda en pacientes con COVID-19

A partir de investigaciones exhaustivas, los médicos clínicos descubrieron que la PCT es un indicador robusto para diferenciar a los pacientes con enfermedad crítica de los que tienen cuadros graves o moderados^[5]. La PCT podría ser un indicador de la gravedad de la enfermedad en cuadros de COVID-19. A su vez, las mediciones de PCT en serie podrían ser útiles para predecir el pronóstico de COVID-19.



Niveles de procalcitonina (PCT) en pacientes con COVID-19^[6]

Solución para sepsis de Mindray



Hemocultivo
Método de referencia para el diagnóstico definitivo de infecciones bacterianas y por hongos



Escalas clínicas
Una herramienta valiosa para predecir la respuesta clínica ante la sepsis



PCT
• Brinda evidencia confiable de patógenos
• Brinda orientación para el tratamiento antibiótico

El biomarcador puede reflejar la gravedad o la presencia de algún estado de la enfermedad; el biomarcador ideal de la infección debe ser sensible, específico, rápido y barato. El descubrimiento temprano, la evaluación de la gravedad y la detección rápida del microorganismo causante son fundamentales para brindar un tratamiento temprano y tener una mejor perspectiva de la medicación necesaria. Mindray podría proporcionar soluciones integrales que incluyen el ensayo de PCT, las puntuaciones clínicas y el hemocultivo.

Una hormona esteroidea con varias funciones: la vitamina D



La vitamina D es un tipo de vitamina soluble en grasas. Es un derivado de esteroides y es un nutriente esencial que puede indicar el estado de salud de la persona.

El hígado y otros tejidos metabolizan vitamina D, ya sea por exposición de la piel o por ingestión oral, y producen calcifediol, la principal forma de vitamina D en circulación. El calcifediol luego se hidroxila y se produce calcitriol, principalmente en los riñones o en otros tejidos y células específicas. El calcitriol es la principal forma activa de vitamina D y es responsable de la mayor parte de su acción biológica.

En las últimas décadas, se ha ampliado considerablemente el conocimiento sobre los efectos generalizados de la vitamina D sobre las funciones esqueléticas y no esqueléticas, incluidas las funciones inmunitarias.

La vitamina D y el sistema inmunitario

Se ha demostrado en muchos estudios el papel de la vitamina D en la respuesta inmunitaria innata y específica. Los receptores de vitamina D (RVD) están presentes en muchas células inmunológicas, como los linfocitos B, los linfocitos T y los macrófagos, principalmente tras la activación de la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D se asocia con una mayor susceptibilidad a infecciones, como las infecciones agudas del tracto respiratorio y la gravedad de las infecciones respiratorias[7]. Hoy en día, cada vez más investigaciones han demostrado que los niveles bajos de vitamina D se asocian con pronósticos adversos en los pacientes con COVID-19, ya que juega un papel importante en el sistema inmunológico.



La vitamina D y la salud del cerebro

La vitamina D interactúa con el RVD en las células neuronales y gliales, lo que regula una serie de genes y procesos metabólicos que influyen en el desarrollo del cerebro, la neurotransmisión y la neuroprotección, entre otras funciones[10]. La deficiencia de vitamina D tiene graves consecuencias a largo plazo para la salud mental y se ha asociado a diversos trastornos neurológicos.



La vitamina D y la progresión del cáncer

Los datos recopilados sugieren que la vitamina D puede regular todo el proceso de carcinogénesis, desde la iniciación hasta la metástasis y las interacciones entre la célula y el microambiente. La vitamina D desempeña un papel clave en la prevención de la fase de iniciación, ya que desencadena defensas antiinflamatorias y antioxidantes y procesos de reparación de daños en el ADN. La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de desarrollar cáncer y los suplementos de vitamina D podrían ser una forma económica y segura de reducir la incidencia del cáncer, y de mejorar el pronóstico y los resultados[8].



Regulación del crecimiento celular

- Apoptosis**
Detiene la proliferación
Estimula la diferenciación
Autofagia y muerte celular
- Antioxidante y reparación del ADN**
Efecto antiangiogénico

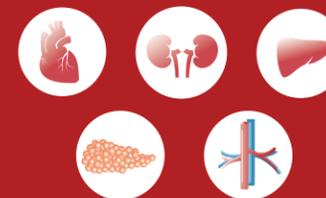
La vitamina D y la función neuromuscular

Debido a la naturaleza general del receptor de la vitamina D (RVD), se han realizado nuevas investigaciones que exploran los efectos de la vitamina D en distintos tejidos, especialmente en los músculos esqueléticos. La forma activa de la vitamina D, el calcitriol, actúa en los miocitos a través de efectos genómicos que implican la activación del RVD en el núcleo celular para impulsar la diferenciación y la proliferación celular. La deficiencia de vitamina D se asocia sistemáticamente con la disminución de la función muscular y el aumento de la discapacidad. Por lo tanto, los suplementos de vitamina D pueden mejorar la fuerza muscular y la marcha en diferentes casos[9].



La vitamina D y los efectos cardiovasculares

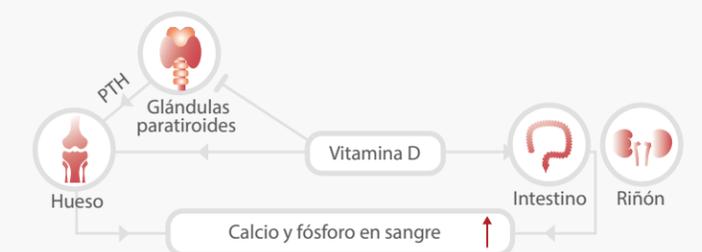
La deficiencia de vitamina D se ha convertido en un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular independiente debido a su asociación con cambios cardiovasculares estructurales y funcionales. La deficiencia de vitamina D puede causar hipertrofia miocárdica, estimulación inapropiada del sistema renina-angiotensina e hipertensión arterial, lo que a su vez podría estar relacionado con el aumento de la actividad renina-angiotensina[11]. Por lo tanto, los suplementos de vitamina D podrían ser beneficiosos para tratar la enfermedad renal crónica y reducir el riesgo cardiovascular asociado.



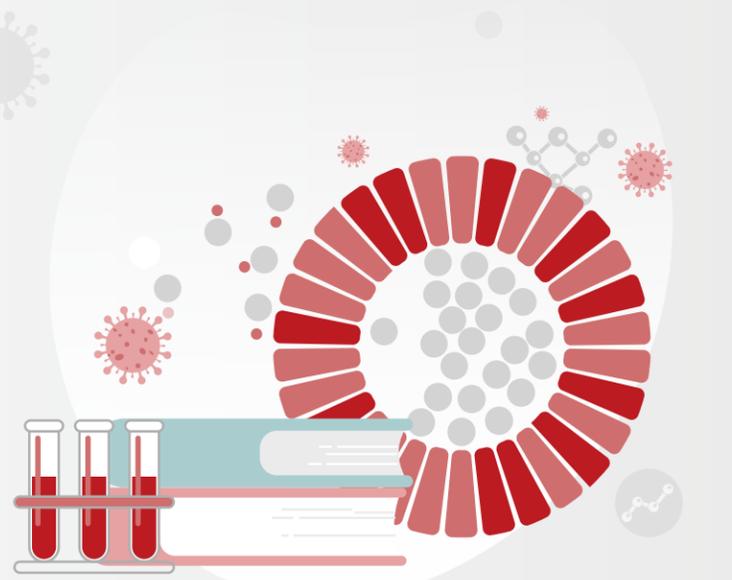
La vitamina D y la salud ósea

La vitamina D es esencial para tener huesos fuertes, porque ayuda al cuerpo a absorber el calcio de la dieta. Tradicionalmente, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con el raquitismo, una enfermedad en la que el tejido óseo no se mineraliza adecuadamente, lo que da lugar a huesos blandos y deformidades del esqueleto. La deficiencia de vitamina D puede provocar osteomalacia y osteoporosis en los adultos[13].

El papel de la vitamina D en la regulación de Ca y P



Aplicaciones clínicas generales de la ferritina

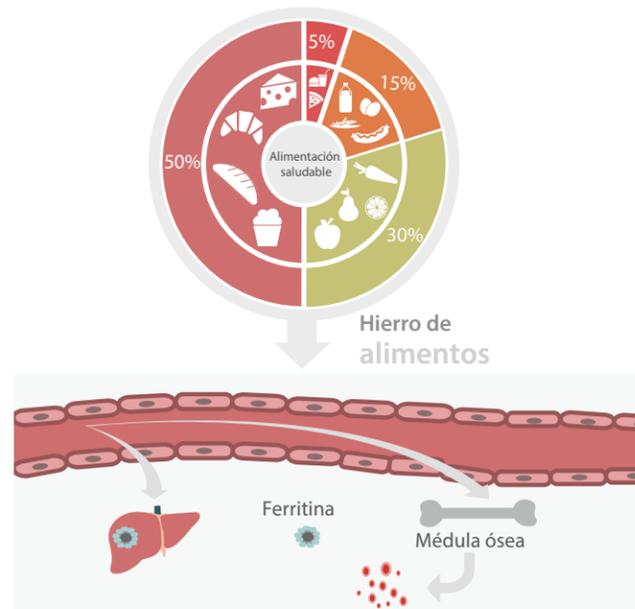


¿Qué es la ferritina?

La ferritina es la proteína que acumula hierro en el cuerpo humano.



El cuerpo absorbe hierro de los alimentos. En gran medida, el hierro que se absorbe se destina a la producción de glóbulos rojos, mientras que el resto se acumula en forma de ferritina en el hígado, el bazo, los músculos, etc.

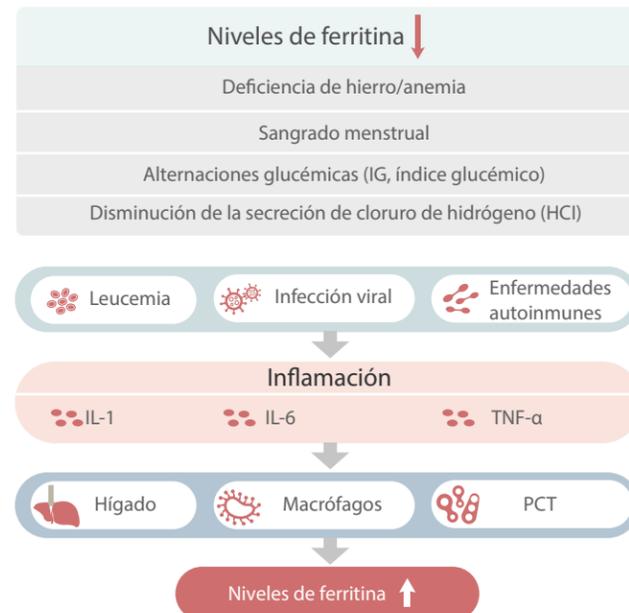


El hierro es muy importante para el funcionamiento del cuerpo.



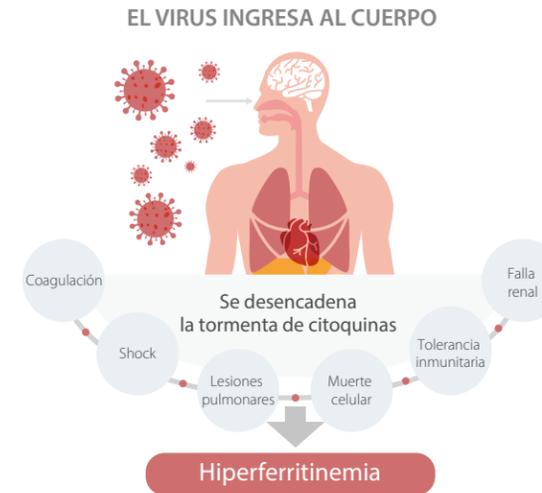
El cambio en los niveles de ferritina

Diferentes condiciones clínicas podrían influir en los niveles de ferritina en suero.



El papel de la ferritina en sangre en cuadros de COVID-19

Muchos estudios sobre COVID-19 han demostrado que los pacientes con cuadros graves de COVID-19 suelen tener también niveles elevados de ferritina, comparado con los pacientes con cuadros moderados. Por lo tanto, se concluyó que los niveles de ferritina en suero están íntimamente relacionados con la gravedad del cuadro de COVID-19^[14].



Entonces, la hiperferritinemia se asocia con una mayor gravedad y pronósticos adversos en cuadros de COVID-19^[15].

Análisis de sangre para medir niveles de ferritina

En el caso del monitoreo de una enfermedad, una prueba de ferritina se puede utilizar como guía para indicar el tratamiento^[16,17].



Una prueba de sangre para medir los niveles de ferritina en sangre es un procedimiento sencillo. Ayuda a los médicos a comprender cuánto hierro acumula el cuerpo y a descubrir si esa cantidad es suficiente para que el organismo esté sano. Demasiada cantidad o una cantidad insuficiente de hierro puede generar problemas de salud graves si no se trata a tiempo.



¿Por qué podría ser necesario realizar una prueba de ferritina?

Si el resultado de la prueba de ferritina presenta niveles inferiores a lo normal, es posible que haya una deficiencia y que el cuerpo necesite más hierro. Sin la cantidad suficiente de hierro, una persona podría tener anemia.

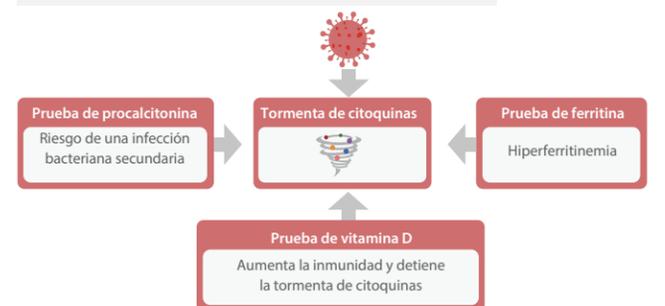


Si el resultado de la prueba de ferritina presenta niveles más elevados de lo normal, es posible que una enfermedad cause que el cuerpo acumule demasiado hierro.

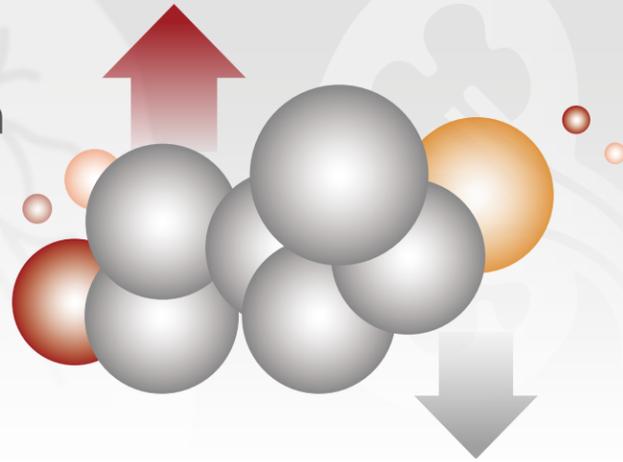


A partir de estos síntomas y otros signos, es posible que los médicos soliciten una prueba de ferritina para orientar el diagnóstico y tratamiento.

Biomarcadores relacionados con COVID-19

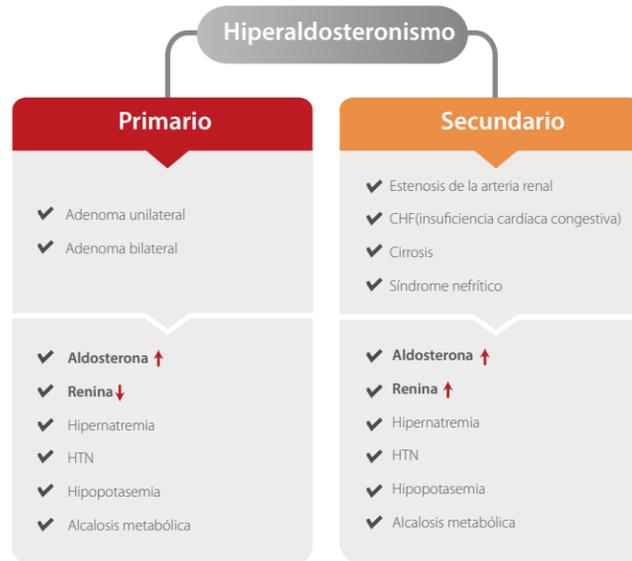
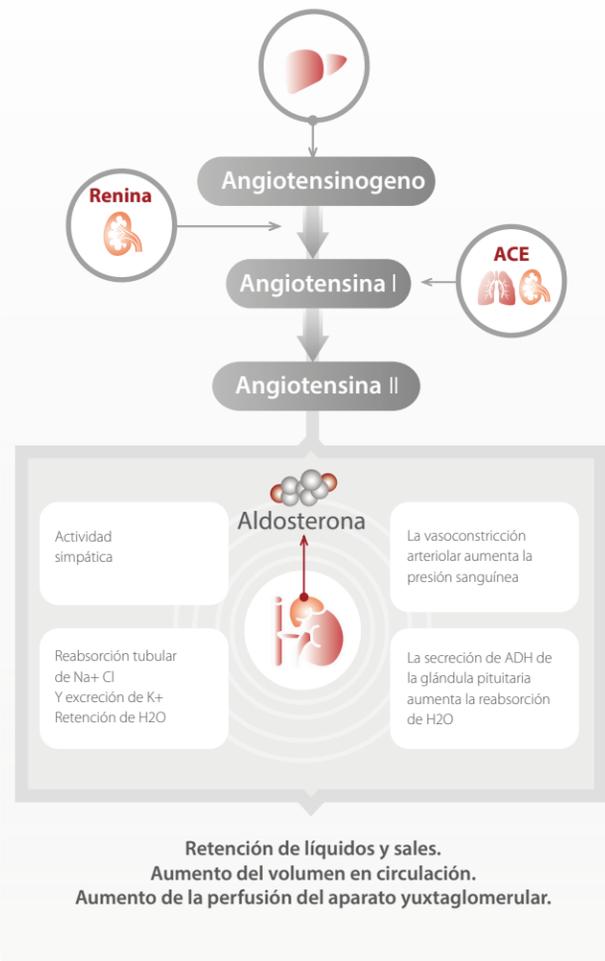


El causante de hipertensión más desatendido: el papel de la renina y la aldosterona en el AP



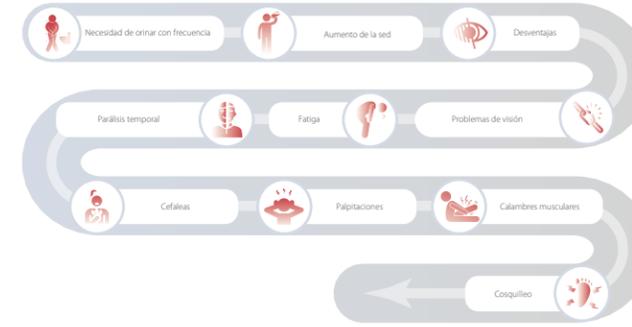
La renina y aldosterona en el SRAA (Sistema renina-angiotensina-aldosterona)^[18]

Diferentes direcciones de la renina y la aldosterona en el hiperaldosteronismo primario y secundario^[19]



Conn describió por primera vez, en 1955, el síndrome de aldosteronismo primario (AP). Se caracteriza por presentar hipertensión, una reducción de la actividad de la renina plasmática (ARP), un aumento de la concentración de aldosterona plasmática (CAP) y niveles de aldosterona en sangre u orina demasiado altos.

Los signos y síntomas del AP son inespecíficos. Pueden incluir los siguientes:



El diagnóstico de AP es insuficiente



Todos los pacientes hipertensos deberían someterse a esta prueba^[20]

En qué casos se debe considerar realizar una prueba para detectar aldosteronismo primario:
 Todos los pacientes hipertensos deberían someterse a esta prueba al menos una vez

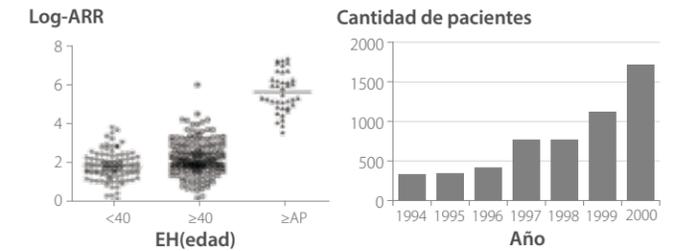
En qué casos se debe considerar realizar una prueba para detectar aldosteronismo primario:
 Hemocultivo matutino en pacientes ambulatorios sentados
 • Concentración de aldosterona plasmática (CAP)
 • Actividad de la renina plasmática (ARP) o concentración de renina plasmática (CRP)

CAP ≥ 277 pmol/L (≥10 ng dL-1) y ↓ ARP (<1,0 ng mL-1h-1) o ↓ CRP (< menor límite de referencia)

Prueba de confirmación (si hay ausencia espontánea de K+): ↓
 • Análisis de orina de 24 horas para medir aldosterona y sodio en el caso de una dieta alta en sodio o
 • prueba de sobrecarga salina de 4 horas

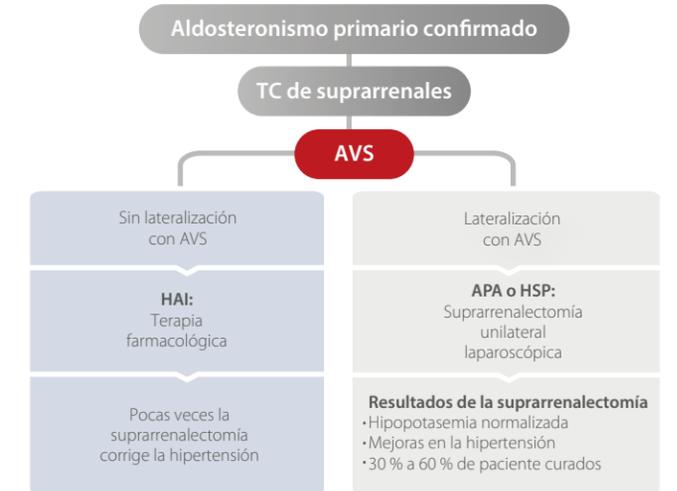
El cociente aldosterona/renina (ARR) es una gran herramienta para la detección de AP

La prueba de ARR aumenta 10 veces la tasa de detección anual de aldosteronismo primario^[21].



ARR = CAP/ARP
 CAP: concentración de aldosterona plasmática
 ARP: actividad de la renina plasmática

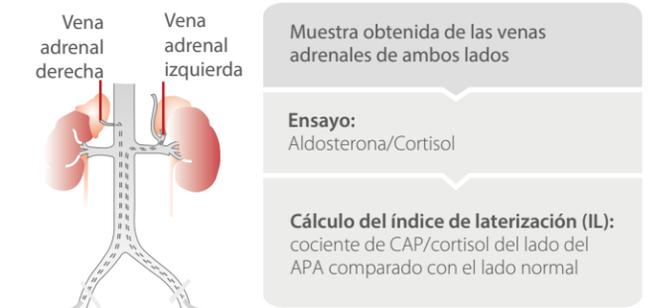
Diferenciar el subtipo de aldosteronismo primario es fundamental para definir el tratamiento adecuado



Algoritmo de subtipificación

APA, adenoma productor de aldosterona o aldosteronoma;
 AVS, muestreo venoso adrenal;
 TC, tomografía computarizada;
 HAI, hiperaldosteronismo idiopático; AP, aldosteronismo primario;
 HSP, hiperplasia suprarrenal primaria.

Dadas las limitaciones de la tomografía computarizada, se necesita un muestreo venoso adrenal.^[22]





¿Qué relación tiene el nivel de AMH con la reserva ovárica?

¿Tiene problemas para quedar embarazada?

La edad afecta significativamente la fertilidad: esta tiende a disminuir a partir de los 35 años en las mujeres y de los 40 en los hombres.

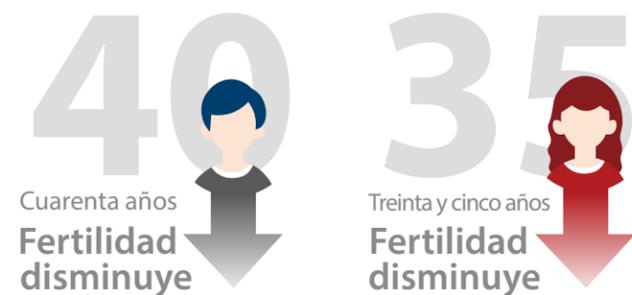
Por eso, es recomendable que las mujeres que se preparan para el embarazo verifiquen su reserva ovárica. La reserva ovárica es un término utilizado para definir la capacidad del ovario de generar óvulos viables para la fecundación y, en consecuencia, producir el embarazo. La reserva ovárica disminuye a medida que la mujer envejece, lo que se traduce en una disminución de la función reproductiva^[23].



¿Por qué la hormona antimülleriana (AMH) es un buen marcador de reserva ovárica?

La AMH es producida por las células de la granulosa del ovario en las mujeres y por las células de Sertoli del testículo en los hombres. La primera función descrita estaba ligada a la diferenciación sexual.

El estradiol, la hormona luteinizante (HL) y la hormona foliculoestimulante



¿Qué pruebas de hormonas se suelen realizar para evaluar la reserva ovárica?

La reserva ovárica es un fenómeno clínico complejo en el que influyen la edad, la genética y las condiciones ambientales. Se puede predecir el resultado si se realizan pruebas de reserva ovárica.

(FSH) cambian durante las diferentes fases del ciclo ovárico de la mujer. Sin embargo, los niveles de AMH se mantienen constantes^[24].

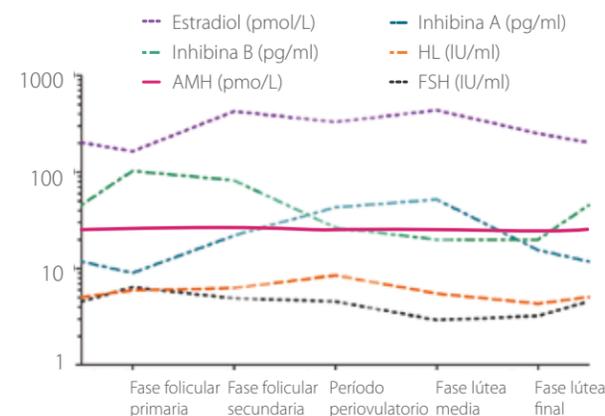
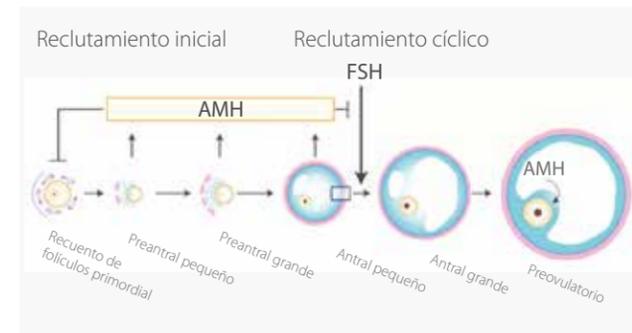


Figura. Los niveles de AMH no varían en ningún momento del ciclo ovárico de la mujer^[25].

¿En qué manera influye la AMH en el proceso ovulatorio?

El valor de la AMH refleja la cantidad de folículos preantrales desarrollados a partir del folículo original, que es la función de reserva del ovario^[26].



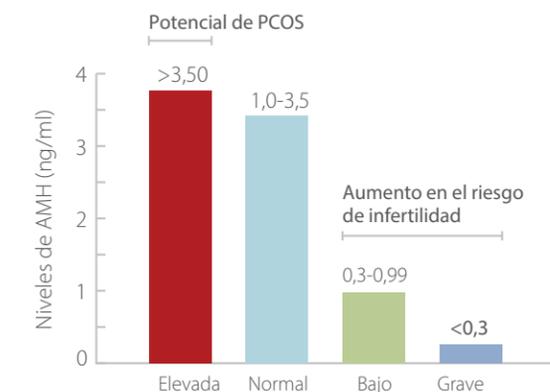
¿Los niveles de AMH cambian con la edad?

La AMH se produce en los folículos de las mujeres en edad reproductiva e inhibe la transición de los folículos de la fase primordial a la primaria. La AMH controla la maduración folicular mediante dos mecanismos y, por lo tanto, controla las dos etapas diferentes de la maduración folicular.

Edad	ng/ml	pmol/L
Menos de 33 años	2,1-6,8	15,0-48
Entre 33 y 37 años	1,7-3,5	12,14-32,13
38 a 40 años	1,1-3,0	7,8-21,42
+41 años	0,5-2,5	3,57-17,85

<https://www.whitelotusclinic.ca/blog/dr-fiona-nd/amh-pcos-test/>

¿Qué factores pueden influir en los niveles de AMH?^[27]

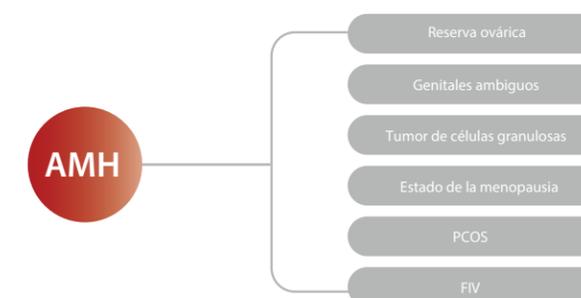


<https://www.shadygrovefertility.com/blog/diagnosing-infertility/amh-level-and-your-ovarian-reserve/>

- AMH alta**
 - PCOS
- No influye**
 - Día del ciclo menstrual
 - Anticonceptivos orales
 - antagonistas de GNRH
 - Embarazo
- AMH baja**
 - Aumento de la edad
 - Administración de gonadotropina
 - Administración de quimioterapia o radiación
 - Aumento del índice de masa corporal
 - Ooforectomía

¿Por qué se suele evaluar la AMH a nivel clínico?

Los niveles de AMH suelen indicar el tamaño de la reserva ovárica. Los cambios en los niveles de AMH suelen ocurrir en la etapa temprana del envejecimiento de los ovarios. La AMH permite una gran precisión para predecir la transición menopáusica. Por lo tanto, la AMH se incluye como marcador para evaluar el estado ovárico en muchos entornos clínicos^[28,29,30].



Para pequeños laboratorios



CL-900i
Hasta 180 pruebas/hora

Para laboratorios medianos



CL-1200i
Hasta 180 pruebas/hora



CL-2000i
Hasta 240 pruebas/hora

Útil para todos los laboratorios
Confianza en el sistema
Estabilidad
Eficiencia
Trazabilidad

Solución CLIA

Endocrinología

Función adrenal
DHEAS
Cortisol
ACTH

Diabetes
Insulina
Peptido C

Metabólico óseo
PTH
Calcitonina
Vitamina D total

Anemia
Ferritina
Vitamina B12
Folato
Folato RBC

Fertilidad
AMH
F-β-HCG*
PAPP-A*
FSH
Estradiol
Total β-HCG
PROG
TESTO
17-OH PROG*
HL
Testosterona libre*

Tiroides
FT3
FT4
T3
T4
TSH

Cáncer femenino
CA125
HEA
CA15-3

Emergencias

Cardiaco
CK-MB
Mioglobina
Troponina I
BNP
NT-proBNP*
hs-Tnt*

Inflamación
PCT
IL-6*
Presepsina*

Toxo IgG*
CMV IgM*
H5V-1/2 IgG*
H5V-1/2 IgM*
Rubella IgG*
Rubella IgM*
CMV IgG*

HIV Combo
HIV Ag
Anti-HBc
Anti-HCV
Anti-TP (sfilis)
HIV IgM*
HIV Ag
Anti-HBe

ToRCH

Enfermedades infecciosas

Cáncer de pulmón
CEA
NSE
CYFRA 21-1
SCCA
ProGRP

Fibrosis hepática
Laminina
Ácido hialurónico
PIIINP
Colágeno IV

Cáncer de hígado
AFP
AFP-L3*
PIVKA-II*

Cáncer gastrointestinal
CA19-9
PG II
CA242
CA50
CA72-4
G-17*
Pg I
Hp IgG*

Cáncer de próstata
PSA libre
PSA total

Marcadores tumorales



CL-8000i
Hasta 500 pruebas/hora



SAL 6000
CL-2000+BS-800

Menú del ensayo

Para grandes laboratorios



CL-6000i M2
Hasta 960 pruebas/hora



SAL 9000
CL-6000i+BS-2000

*en fase de desarrollo

No todos los ensayos están disponibles para todas las regiones.

Inversiones e iniciativas de Mindray orientadas a los CLIA

HyTest

Centro de I+D de Turku

mindray

Centro de I+D de Wuhan

mindray

Centro de I+D de Oakdale

mindray

Centro de I+D de Guangming, Shenzhen

Sede central en Shenzhen

4 centros de I+D para CLIA
 Mindray invierte 10 % de sus ingresos en I+D
 Más de 3300 ingenieros, de los cuales 69 % son magisteres o doctores
 Más de 6600 solicitudes de patentes

Referencias

[1] Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017;45(3):486-552. doi:10.1097/CCM.0000000000002255

[2] Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

[3] Yu, Hua, et al. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. Medicine. 2019, 98(23): e15981. doi: 10.1097/MD.00000000000015981

[4] Langford B J, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2020.

[5] Tan L, Kang X, Ji X, et al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study[J]. Med, 2020, 1(1): 128-138. e3.

[6] Hu, Rui et al. International journal of antimicrobial agents vol. 56,2 (2020): 106051.

[7] Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Vitamin D and Immunomodulation: Is It Time to Change the Reference Values? Ann Clin Lab Sci. 2017 Aug;47(4):508-510. PMID: 28801380.

[8] Jeon, S. M., & Shin, E. A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Experimental & molecular medicine, 50(4), 1-14.

[9] Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. Biomed Res Int. 2015;2015:953241. doi: 10.1155/2015/953241. Epub 27 de abril de 2015. PMID: 26000306; PMCID: PMC4427016.

[10] Holick, M. F. (2015). Vitamin D and brain health: the need for vitamin D supplementation and sensible sun exposure.

[11] Manucha W, Juncos LI. The protective role of vitamin D on the heart and the kidney. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017 Jan 1;11(1):12-9. doi: 10.1177/1753944716675820. Epub 26 de octubre de 2016. PMID: 27784812; PMCID: PMC5933557.

[12] Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Sep;4(9):1515-22. doi: 10.2215/CJN.02260409. Epub 20 de agosto de 2009. PMID: 19696220.

[13] DeLuca HF. The metabolism and functions of vitamin D. Adv Exp Med Biol. 1986;196:361-75. doi: 10.1007/978-1-4684-5101-6_24. PMID: 3012979.

[14] "Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID - 19): A systematic review and meta - analysis". Journal of Clinical Laboratory Analysis (2020).

[15] Mea, B, C. Js y B. Cpa. "Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis?". International Journal of Infectious Diseases 97(2020):303-305.

[16] Bataille, S., N. Pedinielli y J. P. Bergougnoux. "Could ferritin help the screening for COVID-19 in hemodialysis patients?". Kidney International 98.1(2020).

[17] Tang, J. W., et al. "Comparing hospitalised, community and staff COVID-19 infection rates during the early phase of the evolving COVID-19 epidemic". Journal of Infection (2020).

[18] Williams. Tratado de endocrinología (13.ª edición)

[19] <https://www.amazon.com/Secondary-Hypertension-Presentation-Diagnosis-Treatment/dp/1588291413> [Consultado el 25 de marzo de 2021].

[20] Young, WF (Mayo Clinic, Rochester, MN, EE. UU.). Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives (Revisión). J Intern Med 2019; 285: 126- 148.

[21] «Effect of age on aldosterone/renin ratio (ARR) and comparison of screening accuracy of ARR plus elevated serum aldosterone concentration for primary aldosteronism screening in different age groups» Yin G, Zhang S. Endocrine. agosto de 2012; 42(1):182-9.

[22] Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery. 2004;136:1227-1235

[23]<https://www.self.com/story/diminished-ovarian-reserve> [24]<https://self-hacked.com/blog/anti-mullerian-hormone/>

[25]Dennis. N.A., (2012) Is Anti-Mullerian Hormone a Hormone? 10.13140/2.1.1573.3440. [26]Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. 2014;20(3):370-85. doi:10.1093/humupd/dmt062.

[27]<https://www.shadygrovefertility.com/blog/diagnosing-infertility/amh-level-and-your-ovarian-reserve/>

[28]<https://www.whitelotusclinic.ca/blog/dr-fiona-nd/amh-pcos-test/>

[29] Bakker J. (2014) Sex Differentiation: Organizing Effects of Sex Hormones. In: En: Kreukels B., Steensma T., de Vries A. (eds) Gender Dysphoria and Disorders of Sex Development. Focus on Sexuality Research. Springer, Boston, MA.

[30]Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. PloS one 2011; 6:e22024.

Agradecimiento al Consejo Editorial

