

CARRERA UNIVERSITARIA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA MÉDICA

**DETERMINACIONES INCLUIDAS EN EL LABORATORIO DE RUTINA
Y SU VINCULACIÓN CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES
INTRAHOSPITALARIAS Y EVOLUCIONES TÓRPIDAS EN
COVID-19 MODERADA - SEVERA**

BERBOTTO, LEONEL ARIEL

TUTORES:

Ghelfi, Albertina María

Kilstein, Jorge Guillermo

HOSPITAL ESCUELA EVA PERÓN

AÑO 2022



Leonel Ariel Berbotto

- Médico.
- Médico Residente de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.
- Alumno becario de la Carrera de Postgrado Universitario de Especialización en Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario.

Albertina María Ghelfi

- Médica Especialista Universitaria en Clínica Médica.
- Profesora Asociada de Diseño de Investigaciones Biomédicas. Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina.
- Tutora de Residentes de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina (Universidad Nacional de Rosario).
- Docente Estable y Evaluadora de Trabajos Finales. Carrera de Postgrado Universitario de Especialización en Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.
- Miembro de la Asociación de Medicina Interna de Rosario.
- Presidenta de la Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario.
- Coordinadora del Grupo de Hipertensión Arterial en la Mujer, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

Jorge Guillermo Kilstein

- Médico Especialista Universitario en Clínica Médica.
- Jefe de Trabajos Prácticos de la Segunda Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.
- Instructor de Residentes de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina (Universidad Nacional de Rosario).
- Docente Estable y Evaluador de Trabajos Finales. Carrera de Postgrado Universitario de Especialización en Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.
- Jefe de Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Americano, Rosario, Argentina.
- Director de la Sede Regional Rosario de la Carrera de Medicina, Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina.
- Miembro de la Asociación de Medicina Interna de Rosario.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABREVIATURAS	5
I.INTRODUCCIÓN	6
II.OBJETIVOS.....	8
III.MATERIALES Y MÉTODOS	9
III.1) DISEÑO..	9
III.2) POBLACIÓN.	9
III.3) MUESTREO.....	9
III.4) SELECCIÓN DE MUESTRA.....	9
III.5) DEFINICIONES.....	10
III.6) INSTRUMENTOS Y MÉTODOS.....	11
III.7) ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	13
III.8). CONSIDERACIONES ÉTICAS	13
IV.RESULTADOS	14
IV.1) CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	14
IV.2) ANÁLISIS BIVARIADO.....	16
Desarrollo de complicaciones intrahospitalarias.	16
Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.....	20
Necesidad de Vasoactivos.	22
Necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica.	24
Muerte por cualquier causa.	26
IV.3) ANÁLISIS MULTIVARIADO.	28
V.DISCUSIÓN.....	29
VI.CONCLUSIONES	33
VII.BIBLIOGRAFÍA.....	34

RESUMEN

Introducción. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una entidad caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que abarca desde cuadros asintomáticos, infecciones respiratorias leves hasta neumonías severas con síndrome de distrés respiratorio y falla multiorgánica. El desarrollo de formas graves en la COVID-19 sería consecuencia de un estado hiperinflamatorio con tormenta de citoquinas. Este estado podría evaluarse mediante: velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), lactato deshidrogenasa (LDH), creatina fosfoquinasa (CPK), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT), fibrinógeno (FB), dímero D (DD), ferritina (FT) e interleuquina 6 (IL-6). No hallamos experiencias locales que valoren su utilidad.

Objetivos. Analizar si los valores de VES, PCR, PCT, LDH, CPK, TP, KPTT, FB, DD, IL-6 y FT determinadas al ingreso hospitalario, se relacionan con: desarrollo de complicaciones intrahospitalarias (CIH), ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de vasoactivos (VA), requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) o la evolución a muerte.

Materiales y métodos. Estudio cuantitativo, analítico, observacional, de tipo cohortes retrospectivas con corte transversal. Incluyó pacientes con COVID-19 moderada-severa, internados consecutivamente en el servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina; del 01/08/2020 al 15/11/2020. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes; las cuantitativas simétricas como medias y desvíos estándar, las asimétricas como medianas y rango intercuartílico (Q3-Q1). Para comparación de medias se usó t de Student o U de Mann Whitney. Se compararon proporciones con χ^2 . Se consideró significativa $p < 0,05$. Se calculó odds ratio (OR) e intervalo de confianza 95% (IC95%). Se realizó análisis por curvas ROC y se determinó sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Para la realización del análisis multivariado se emplearon aquellas variables que presentaran asociación estadística ($p < 0,05$) con el desarrollo de CIH y evolución a muerte en el análisis bivariado.

Resultados. Se incluyeron 236 sujetos, 64.8% hombres. La edad fue 51.6 ± 12.4 años (mín. 19; máx. 95 años). La mediana de internación fue de 8 (13-4) días. El 29.7% desarrolló CIH: síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) 23.3%, infección nosocomial 14.1%, insuficiencia renal aguda (IRA) 11%, tromboembolismo pulmonar (TEP) 2.5%, neumomediastino 2.5%, rabdomiólisis 0.8% e infarto agudo de miocardio (IAM) 0.4%. El 27.1% ingresó a UCI, de los cuales el 25% requirió ARM y el 24.6% VA. El 25% falleció.

Con relación al desarrollo o no de CIH se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en los valores de: PCR ($p=0.014$), PCT ($p=0.022$), IL-6 ($p=0.012$) y FT ($p=0.003$). En base a la internación en UCI: PCR ($p=0.007$), PCT ($p=0.025$) y FT ($p=0.002$). Asociado con el requerimiento de VA: PCR ($p=0.030$), PCT ($p=0.016$) y FT ($p=0.001$). En relación al requerimiento de ARM: PCR ($p=0.026$), PCT ($p=0.016$), FT ($p=0.001$) e IL-6 ($p=0.048$); y para su asociación con muerte: PCT ($p=0.010$), FT ($p=0.007$) e IL-6 ($p=0.049$). Los puntos de corte PCR >5 mg/dl, PCT >0.5 ng/ml, IL-6 >7 pg/ml y FT >400 ug/L mostraron la mejor S. Para CIH: PCR S=82%, PCT S=97%, IL-6 S=90% y FT S=95%. Para UCI: PCR S=84%, PCT S=97% y FT S=96%. Para VA: PCR S=82%, PCT S=98% y FT S=98%. ARM: PCR S=82%, PCT S=98%, IL-6 S=91% y FT S=98%. Muerte: PCT S=98%, IL-6 S=91% y FT S=96%.

Conclusiones. Al ingreso hospitalario de pacientes cursando internación por COVID-19 moderada-severa, una PCR >5 mg/dl se relacionó con CIH, UCI, VA y ARM; una PCT >0.5 ng/ml se vinculó con CIH, UCI, VA, ARM y muerte; una IL-6 >7 pg/ml se relacionó con CIH, ARM y muerte; y una FT >400 ug/l se asoció con CIH, UCI, VA, ARM y muerte. En el análisis multivariado, sólo los valores de IL-6 >7 pg/ml continuaron vinculándose de manera independiente con el desarrollo de CIH y ninguna de las determinaciones lo hizo con la evolución a muerte.

PALABRAS CLAVES: COVID-19; SARS-CoV-2; Biomarcadores; Inflamación; Marcadores Inflamatorios; Mortalidad.

ABREVIATURAS

Tabla 1. Abreviaturas

ACV: Accidente cerebro vascular.
ARM: Asistencia respiratoria mecánica invasiva.
ATS/IDSA: <i>American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.</i>
CIH: Complicación intrahospitalaria.
COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019.
CPK: Creatina fosfoquinasa.
DD: Dímero D.
DM: Diabetes mellitus.
ECV: Enfermedad cardiovascular.
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ERC: Enfermedad renal crónica.
FB: Fibrinógeno.
FT: Ferritina.
HTA: Hipertensión arterial.
IAM: Infarto agudo de miocardio.
IL-6: Interleuquina 6.
IRA: Insuficiencia renal aguda.
KPTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado.
LDH: Lactato deshidrogenasa.
MCD: Miocarditis.
NMD: Neumomediastino.
NMT: Neumotórax.
PCR: Proteína C reactiva.
PCT: Procalcitonina.
SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.
SCA: Síndrome coronario agudo.
SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.
TP: Tiempo de protrombina.
TEP: Tromboembolismo pulmonar.
UCI: Unidad de cuidados intensivos.
VA: Vasoactivos.
VES: Velocidad de eritrosedimentación.

I. INTRODUCCIÓN

En enero del 2020, se identificó una nueva clase de virus al que se denominó coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), responsable de una nueva entidad denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2020 y caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que abarca desde cuadros asintomáticos, infecciones respiratorias leves hasta neumonías severas con síndrome de distrés respiratorio y falla multiorgánica. ^{(1) (2) (3)}

^{(4) (5) (6) (7) (8) (9)}

La tasa de letalidad notificada en todos los países, entornos y grupos de edad es muy variable, oscilando entre el 0,5% y el 10%. ⁽¹⁰⁾ En un registro multicéntrico local que incluyó personas adultas internadas por COVID-19 en varias provincias de la República Argentina la mortalidad hospitalaria global fue del 12.3%. ⁽¹¹⁾

Las razones subyacentes por las que los pacientes presentan un amplio espectro de severidad de la enfermedad a pesar de la infección por el mismo virus no están claras. Se han aunado los esfuerzos para identificar factores de riesgo que determinen la gravedad de la COVID-19. Múltiples trabajos publicados en revistas científicas desde 2020 con los datos iniciales obtenidos en Wuhan han sido referencias que aún hoy mantienen vigente los indicadores de mal pronóstico para esta enfermedad. ^{(2) (4)}

Existe evidencia acumulada que diferentes comorbilidades y biomarcadores de laboratorio permitirían predecir la evolución clínica de pacientes con COVID-19. Los pacientes que desarrollan formas graves de COVID-19 presentan una desregulación de la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa llevando a un estado hiperinflamatorio con tormenta de citoquinas, estrés y disfunción endotelial, activación de la cascada de la coagulación y disfunción orgánica que contribuyen a un pronóstico desfavorable. Este estado podría ser evaluado mediante: velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), lactato deshidrogenasa (LDH), creatina fosfoquinasa (CPK), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT), fibrinógeno (FB), dímero D (DD), ferritina (FT) e interleuquina 6 (IL-6). ^{(12) (13) (14) (15)}

A pesar del conocimiento recabado a nivel mundial, con respecto a biomarcadores de mal pronóstico en la COVID-19 las diferencias genéticas entre las distintas etnias y las desiguales exposiciones medioambientales dificultan replicar la validez de investigaciones realizadas en

otros continentes, e incluso entre diferentes regiones de un mismo país. Dado que no existen experiencias locales que evalúen la utilidad de los biomarcadores mencionados, nos propusimos realizar este trabajo.

En este contexto, nos preguntamos con relación a nuestra población; ¿Es posible predecir la evolución clínica de pacientes internados por COVID-19 moderada-severa a partir de la determinación de biomarcadores séricos?

II.OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

- Analizar si los valores de VES, PCR, PCT, LDH, CPK, TP, KPTT, FB, DD, FT e IL-6 medidos al ingreso se relacionan con: el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias (CIH), la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), la necesidad de vasoactivos (VA), el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y la evolución a muerte en pacientes internados por COVID-19 moderada-severa en nuestro medio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las características clínicas basales de la muestra.
- Establecer, en el caso de que se pruebe la implicancia pronóstica, qué capacidad predictiva tienen dichos índices para inferir el requerimiento de internación en UCI y la probabilidad de muerte.
- Comparar el desempeño diagnóstico de las distintas determinaciones entre sí y de forma global para predecir el desarrollo de formas severas de infección por SARS-CoV-2, requerimiento de internación en UCI y probabilidad de muerte.
- Evaluar la independencia de las variables relacionadas con las CIH y la evolución a muerte a través de un análisis multivariado.

III.MATERIALES Y MÉTODOS

III.1) DISEÑO. Estudio cuantitativo, analítico, observacional, de tipo cohortes retrospectivas con corte transversal; realizado en el área de internación del servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina. Se incorporaron pacientes que ingresaron de manera consecutiva por COVID-19 entre el 01/08/2020 al 15/11/2020.

III.2) POBLACIÓN. Pacientes internados a causa de COVID-19 moderada o severa, que no presentaran en dicho momento criterios para ingreso inmediato a UCI.

III.3) MUESTREO. Muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia. Los sujetos fueron reclutados hasta la fecha de cierre contemplado, incorporándose de manera consecutiva en base al cumplimiento de los criterios de selección.

III.4) SELECCIÓN DE MUESTRA. Para la realización del trabajo se incorporaron pacientes que respetaran los siguientes criterios:

III.4) a). Criterios de inclusión:

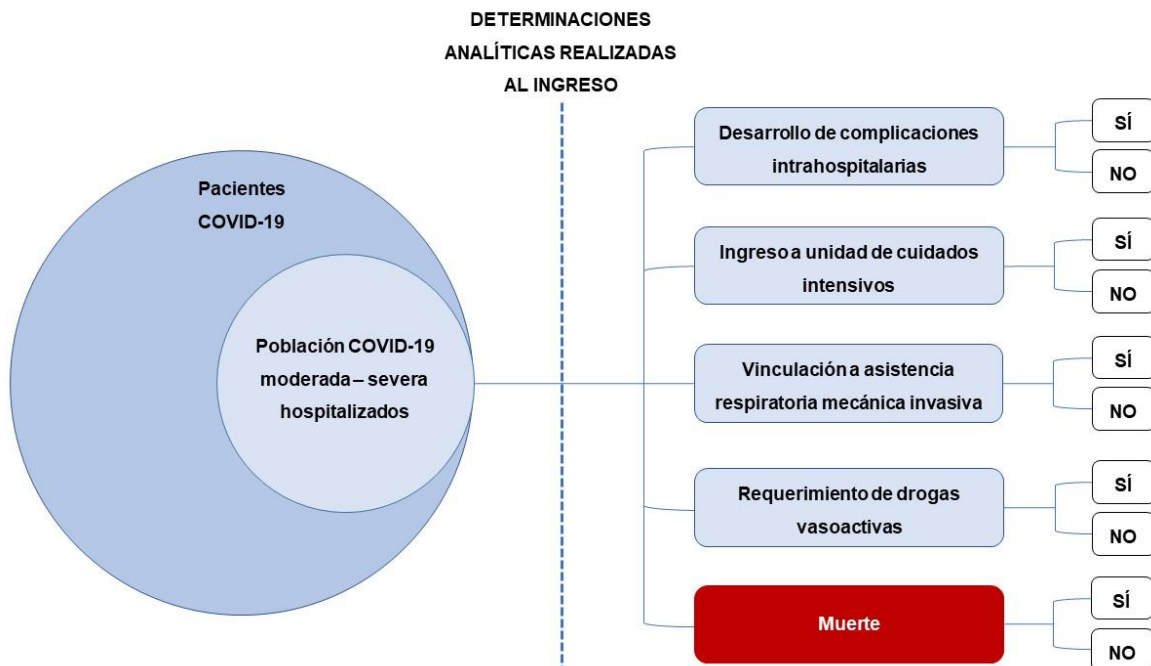
- Ambos sexos.
- Edad \geq 18 años.
- Infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa en muestra de secreción respiratoria obtenida por hisopado nasofaríngeo.
- Internación primaria en el área de cuidados intermedios del Servicio de Clínica Médica, por cuadro de COVID-19 moderada-severa que no presentaran criterio de ingreso inmediato a UCI por necesidad de ARM invasiva o soporte con drogas vasoactivas (es decir, al menos 1 de los 2 criterios mayores de severidad de la ATS/IDSA).

III.4) b). Criterios de exclusión:

- Criterios de ingreso inmediato a UCI tras la valoración clínica inicial por necesidad de intubación orotraqueal para realización de ARM y/o requerimiento de VA para soporte hemodinámico.
- Historias clínicas incompletas o cualquier otra imposibilidad de recabar los datos necesarios para la confección de la base de datos con las variables establecidas.

III.4) c). Selección de individuos en cohortes: una vez aplicados los criterios de selección, se procedió a la conformación de cohortes. (Gráfico 1).

Gráfico 1. Diseño del estudio: medición analítica única al momento del ingreso (corte transversal); y medición de los eventos en base a la revisión de historias clínicas (retrospectiva).



III.5) DEFINICIONES.

Criterios American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA):

Mayores: insuficiencia respiratoria con requerimiento de ARM o shock séptico con necesidad de VA. *Menores:* taquipnea ≥ 30 respiraciones/minuto, temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$, hipotensión arterial $\leq 100/60$ mmHg con necesidad de fluidoterapia agresiva con cristaloides, presión parcial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno (PAFI) < 250 mmHg, nivel de nitrógeno ureico en sangre ≥ 20 mg/dl, leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$, plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$, confusión/desorientación, infiltrados multilobares. ⁽¹⁶⁾ Cabe destacar que, si el paciente cumplía al menos 1 de 2 de los criterios mayores al momento de la evaluación inicial, se consideró un paciente con ingreso primario a UCI y no se incluyó en el estudio.

COVID-19 moderada: pacientes ≥ 60 años, con una o más comorbilidades, inmunosupresión, radiografía de tórax con compromiso bilateral, saturación de oxígeno $\leq 95\%$ a aire ambiente (0.21), ausencia de criterios mayores ATS/IDSA. ⁽¹⁶⁾

COVID-19 severa: cuadros clínicos que cumplieran 1 de 2 criterios mayores, o bien, 3 criterios menores de ATS/IDSA. ⁽¹⁶⁾

Complicación Intra-Hospitalaria: se definieron: infección nosocomial (neumonía intrahospitalaria, infección urinaria intrahospitalaria, infección asociada a catéter y bacteriemia a punto de partida de foco infeccioso intrahospitalario no claro), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), tromboembolismo pulmonar (TEP), síndrome coronario agudo (SCA) / infarto agudo de miocardio (IAM), miocarditis (MCD), neumomediastino espontáneo (NMD), neumotórax espontáneo (NMT), insuficiencia renal aguda (IRA), accidente cerebrovascular (ACV) y rabdomiólisis.

Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos: Pacientes que luego de cursar internación a cargo del Servicio de Clínica Médica, por mala evolución, debieron ingresar a UCI para recibir VA o ARM por cumplir uno o ambos criterios de severidad de la ATS/IDSA, o por desarrollo de otras CIH.

Vasoactivos: Paciente con necesidad de infusión endovenosa de adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina para sostén hemodinámico.

Asistencia Respiratoria Mecánica: Paciente en el cual se procediera a intubación orotraqueal y vinculación a ARM para sostén de sus funciones vitales, según criterio clínico.

Puntos de corte de las determinaciones de laboratorio utilizadas: Se tomó como referencia los puntos de corte máximos establecidos por los reactivos utilizados por el Laboratorio Central del Hospital Escuela Eva Perón: VES (15 mm/hora), PCR (5 mg/dl), PCT (0.5 ng/ml), LDH (225 U/l), CPK (190 mUI/ml), TP (10.5 seg), KPTT (35 seg), FB (400 mg%), DD (0.5 ug/ml), FT (400 ug/l) e IL-6 (7 pg/ml).

III.6) INSTRUMENTOS Y MÉTODOS.

III.6). a). Intervenciones. Se realizó la identificación de todos los casos a los que se les diagnosticó COVID-19 moderada o severa al momento del ingreso. Se revisaron las historias clínicas del Servicio de Clínica Médica, y se recolectó la información necesaria con relación a las variables establecidas en el estudio, las cuales se volcaron a la base de datos estadística.

III.6). b). Variables. Se determinó: edad, sexo y antecedentes patológicos. En los pacientes incluidos, se determinaron los valores de VES, PCR, PCT, LDH, CPK, TP, KPTT, FB, DD, FT e IL-6 en la primera extracción sanguínea realizada al ingreso hospitalario; y se determinó qué pacientes tuvieron CIH, UCI, VA, ARM y/o muerte. (Tabla 2).

DETERMINACIONES INCLUIDAS EN EL LABORATORIO DE RUTINA Y SU VINCULACIÓN CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES INTRAHOSPITALARIAS Y EVOLUCIONES TÓRPIDAS EN COVID-19 MODERADA - SEVERA

Tabla 2. Definición operacional de las variables y categorías.

VARIABLES	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	UNIDAD	VALOR
CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES BASALES	<i>DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA</i>	Edad	CONTINUA	Años	Número de años
		Sexo	DICOTÓMICA	-	0 = Mujer 1 = Hombre
		Antecedentes patológicos*: obesidad, dislipemia, asma, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, neoplasia, enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad autoinmune, infección VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica	DICOTÓMICA <i>*Para cada antecedente dado</i>	-	0 = No 1 = Sí
CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD	<i>SEVERIDAD DE COVID-19</i>	Severidad	DICOTÓMICA	Unidades	1 = Moderada 2 = Severa
	<i>BIOQUÍMICA Y ANALÍTICA AL INGRESO</i>	VES, PCR, PCT, LDH, CPK, TP, KPTT, FB, DD, FT, IL-6.	CONTINUA	Unidad de laboratorio	Valor obtenido
		Punto de corte máximo establecido para VES, PCR, PCT, LDH, CPK, TP, KPTT, FB, DD, FT, IL-6.	DICOTÓMICA <i>*Para cada punto de corte dado</i>	-	0=Menor a 1=Igual o mayor a
DESENLACE EVOLUTIVO Y END-POINTS	<i>DESARROLLO DE EVENTOS NO FATALES</i>	Desarrollo de complicaciones intrahospitalarias*: ACV, infección nosocomial, SDRA, SCA, IAM, NMD, NMT, IRA, MCD, TEP, rabdomiólisis.	DICOTÓMICA <i>*Para cada complicación dada</i>	Unidades	0 = No 1 = Sí
		Ingreso a unidad de cuidados intensivos	DICOTÓMICA	Unidades	0 = No 1 = Sí
		Vinculación a asistencia respiratoria mecánica invasiva	DICOTÓMICA	Unidades	0 = No 1 = Sí
		Requerimiento de drogas vasoactivas	DICOTÓMICA	Unidades	0 = No 1 = Sí
	<i>DESENLACE FATAL</i>	Muerte	DICOTÓMICA	Unidades	0 = No 1 = Sí

III.7) ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se analizaron los datos utilizando SPSS - PASW Statistics para Windows versión 26. Se realizó análisis descriptivo de las variables incluidas. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes, las variables cuantitativas de distribución simétrica como medias y desvíos estándar (\pm), y las cuantitativas de distribución asimétrica como medianas y rango intercuartílico (Q3-Q1). Las medias de 2 grupos se compararon con la prueba de la t de Student de medidas independientes o con la prueba de la U de Mann-Whitney, en función de la distribución normal (Gaussiana) o anormal (no Gaussiana) de la variable. Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de χ^2 de tendencia lineal o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos. La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación (r) de Pearson o con el coeficiente de Spearman, en función de la distribución de las variables. En todos los casos se consideró significativa una diferencia cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fuera $<0,05$. El riesgo se calculó utilizando la medida de OR con IC 95%. Se determinó el área bajo la curva (AUC) mediante análisis por curvas ROC, y a través de la misma, los puntos de corte óptimos para sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

Para la realización del análisis multivariado se emplearon variables que presentaran asociación estadística con el desarrollo de CIH y la evolución a muerte en el análisis bivariado con una significación $p<0,05$. Posteriormente se construyó un modelo de regresión logística binaria, en vistas del establecimiento de variables dependientes de tipo categóricas, utilizando el método introducir para incorporación de las mismas.

III.8). CONSIDERACIONES ÉTICAS. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica que involucra a participantes humanos. En todos los casos se garantizó el resguardo del apellido, nombre y número de documento nacional de identidad de los pacientes incluidos, mediante la adjudicación de un código identificador único. Previamente a su realización se solicitó el aval del Comité de Docencia e Investigación institucional. Asimismo, se obtuvo la autorización del Comité de Bioética del Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe.

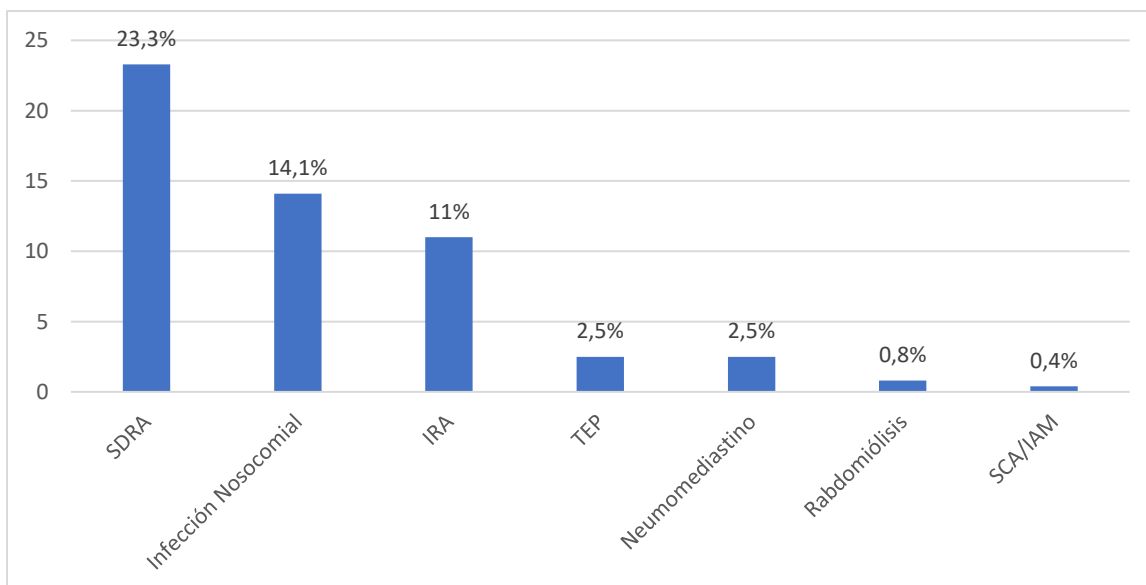
IV.RESULTADOS

IV.1) CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

El estudio incluyó 236 sujetos, de los cuales el 64.8% fueron hombres. La edad media fue de 51.6 \pm 12.4 años (mín.19; máx.95 años). La mediana de internación en sala general fue de 8 (13 - 4) días. Se observó la siguiente frecuencia de antecedentes patológicos: hipertensión arterial 38.1%, diabetes mellitus 27.1%, obesidad 25.8%, enfermedad renal crónica 6.8% y enfermedad cardiovascular 5.9%.

El 29.7% de la muestra (70 pacientes) desarrolló CIH. Entre estas se observaron, con mayor frecuencia (un paciente podía presentar más de una complicación de manera simultánea): SDRA 23.3%, infección nosocomial 14.1% e IRA 11%. La frecuencia con la que se presentaron el resto de las CIH se puede observar en el gráfico 2. (Gráfico 2).

Gráfico 2. Complicaciones intrahospitalarias en pacientes hospitalizados por COVID-19 moderada-severa.



El 27.1% de la muestra requirió ingreso a UCI, de los cuales el 25% requirió ARM y el 24.6% infusión de VA. El 25% de los pacientes fallecieron.

Con relación a los antecedentes patológicos, sólo se halló relación estadísticamente significativa para la condición EPOC y el desarrollo de CIH. Mientras que ningún antecedente recabado se vinculó por sí mismo al ingreso a UCI, la vinculación a ARM, ni la evolución a muerte. La edad y el sexo presentaron diferencias estadísticamente significativas en todos los *end-points* medidos. (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas basales de los grupos.

	Con desarrollo CIH	Sin desarrollo CIH	Sig. (p)
Edad	54.7 ± 9.5	40.4 ± 13.2	0,006
Sexo (hombre)	77.1%	60.1%	0,015
Obesidad	27.3%	31.4%	0,549
Dislipemia	16.7%	8.8%	0,096
Enfermedad renal crónica	10.6%	6.6%	0,325
Asma	6.1%	11.7%	0,208
Enfermedad cardiovascular establecida	9.1%	5.8%	0,392
Enfermedad autoinmune	4.5%	2.2%	0,393
Neoplasia	4.5%	1.2%	0,332
Infección por VIH	1.5%	2.9%	1,000
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	6.1%	0.0%	0,010
	Con ingreso a UCI	Sin ingreso a UCI	Sig. (p)
Edad	55.4 ± 9.8	49.4 ± 12.8	0,001
Sexo (hombre)	79.7%	58.5%	0,003
Obesidad	30.4%	30%	0,961
Dislipemia	16.1%	7.9%	0,086
Enfermedad renal crónica	8.9%	7.2%	0,767
Asma	7.1%	10.7%	0,596
Enfermedad cardiovascular establecida	10.7%	5%	0,146
Enfermedad autoinmune	5.4%	2.1%	0,356
Neoplasia	1.8%	2.9%	1,000
Infección por VIH	1.8%	2.9%	1,000
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	5.4%	0.7%	0,071
	Con ARM	Sin ARM	Sig. (p)
Edad	55.7 ± 9.7	49.4 ± 12.2	0,001
Sexo (hombre)	81.4%	57.4%	0,001
Obesidad	27.5%	29.4%	0,792
Dislipemia	15.7%	7.4%	0,085
Enfermedad renal crónica	9.8%	7.4%	0,592
Asma	5.9%	11%	0,407
Enfermedad cardiovascular establecida	11.8%	4.4%	0,092
Enfermedad autoinmune	3.9%	2.9%	0,665
Neoplasia	2.0%	2.9%	1,000
Infección por VIH	2.0%	2.9%	1,000
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	5.9%	0.7%	0,062
	Con VA	Sin VA	Sig. (p)
Edad	55.7 ± 9.8	49.5 ± 12.7	0,001
Sexo (hombre)	81%	57%	0,001
Obesidad	26%	30.1%	0,581
Dislipemia	16%	7.4%	0,077
Enfermedad renal crónica	10%	7.4%	0,554
Asma	6.0%	11%	0,407
Enfermedad cardiovascular establecida	12%	4.4%	0,062

Enfermedad autoinmune	4.0%	2.9%	0,661
Neoplasia	2.0%	2.9%	1,000
Infección por VIH	2.0%	2.9%	1,000
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	6.0%	0.7%	0,060
	Muerte	Alta	Sig. (p)
Edad	58 ± 10.6	49.2 ± 12.3	<0,001
Sexo (hombre)	78%	60.8%	0,017
Obesidad	27.5%	30.7%	0,659
Dislipemia	15.7%	9.8%	0,250
Enfermedad renal crónica	11.8%	6.6%	0,234
Asma	5.9%	11.8%	0,295
Enfermedad cardiovascular establecida	11.8%	5.2%	0,110
Enfermedad autoinmune	3.9%	2.0%	0,601
Neoplasia	3.9%	2.0%	0,601
Infección por VIH	2.0%	2.6%	1,000
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	3.9%	1.3%	0,261

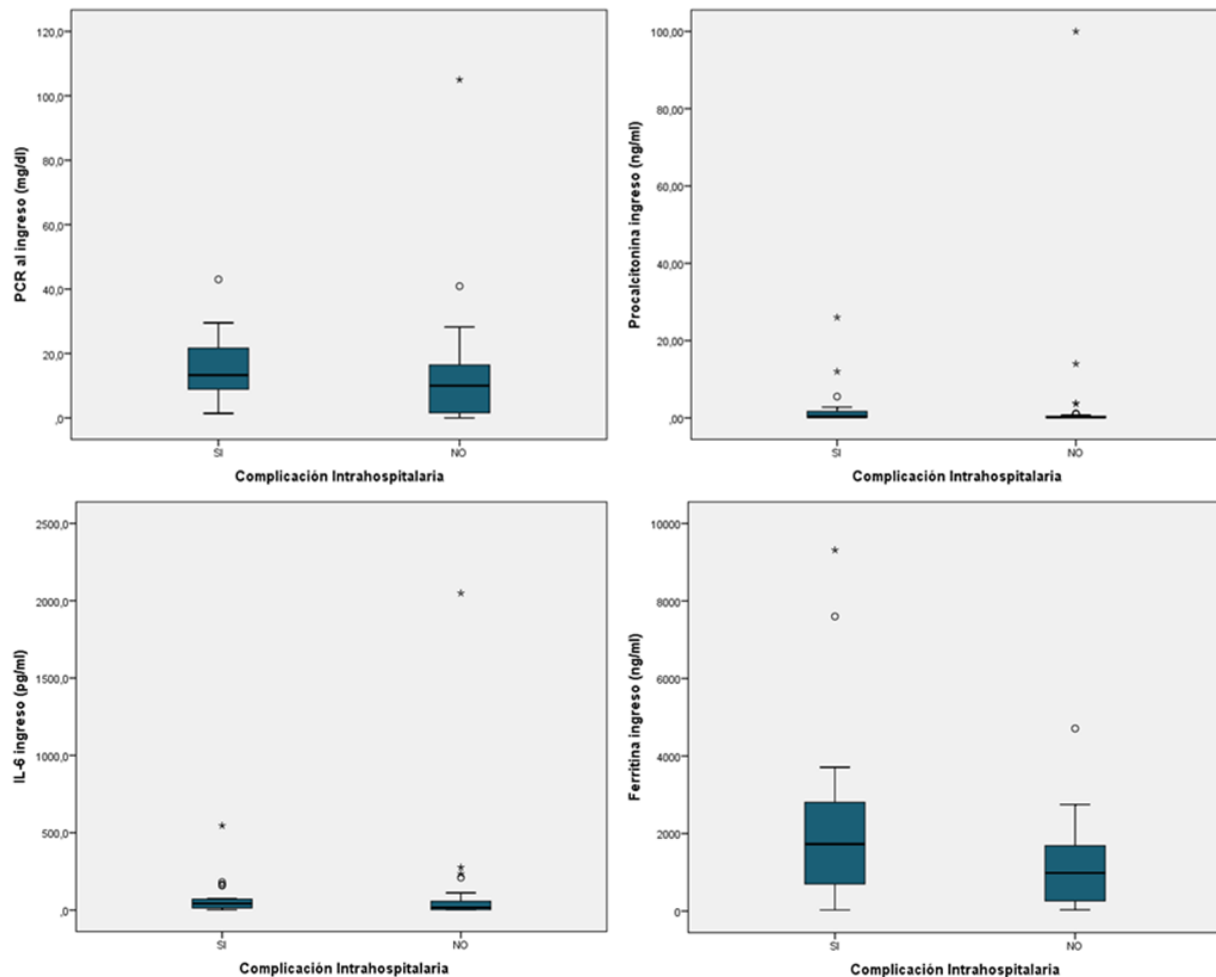
IV.2) ANÁLISIS BIVARIADO.

Desarrollo de complicaciones intrahospitalarias.

Al comparar los valores de los parámetros bioquímicos obtenidos en el ingreso en base al desarrollo de CIH (SI vs. NO) se observaron diferencias significativas en los siguientes biomarcadores: PCR 12 mg/dl (20.3 - 7.5) vs. 8.5 mg/dl (14.2 - 2.8), $p=0.001$; PCT 0.21 ng/ml (0.62 - 0.11) vs. 0.12 ng/ml (0.26 - 0.07), $p=0.005$; LDH 401 U/l (505 - 325) vs. 315 U/l (403 - 242), $p<0.0001$; TP 11.5 seg (12.6 - 10.7) vs. 10.9 seg (11.8 - 10.5), $p=0.03$; KPTT 29 seg (33 - 27.5) vs. 28 seg (31 - 26), $p=0.002$; IL-6 38 pg/ml (103 - 13) vs. 16.5 pg/ml (54 - 4.3), $p=0.026$; y FT SI= 2222 ug/l ±1479 vs. NO= 913 ug/l ±211, $p=0.042$. (Gráfico 3).

Con respecto a las variables de laboratorio VES, CPK, DD y FB, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del grupo con CIH vs el grupo sin las mismas.

Gráfico 3. Diagramas de caja para las variables proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleuquina 6 (IL-6) y ferritina (FT) obtenidas al ingreso hospitalario con respecto al desarrollo de complicaciones intrahospitalarias.

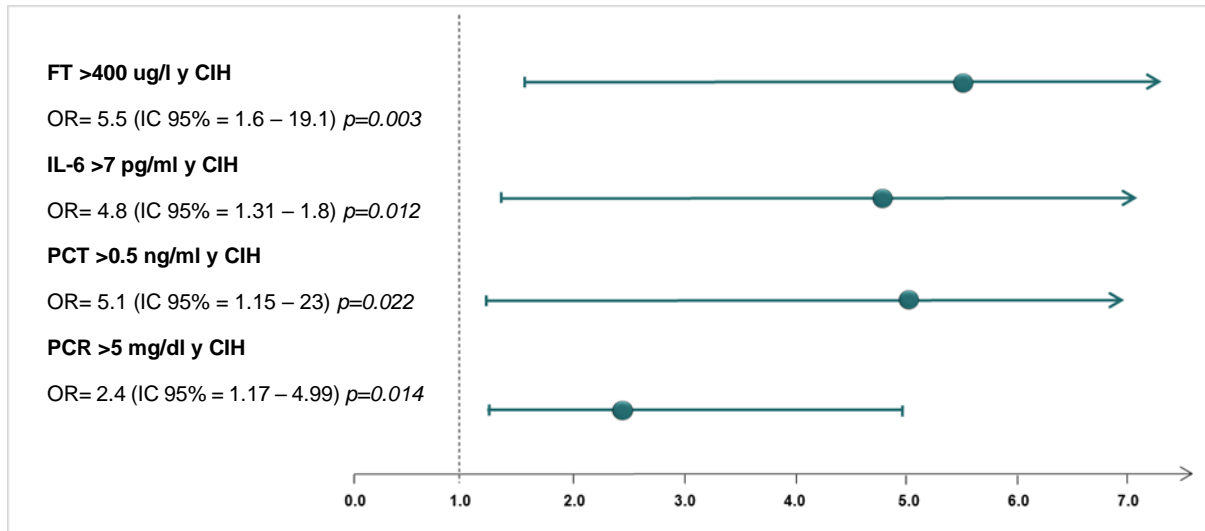


Se decidió evaluar la vinculación de los biomarcadores, analizándolos en base a los puntos de corte máximos establecidos por los reactivos utilizados por el Laboratorio Central de nuestra institución.

Hecho esto, se observó relación con el desarrollo de CIH en: PCR >5 mg/dl: OR = 2.4 (1.17 - 4.99), $p=0.014$; PCT >0.5 ng/ml: OR = 5.1 (1.15 - 23), $p=0.022$; IL-6 >7 pg/ml: OR = 4.8 (1.31 - 18), $p=0.012$; y FT >400 ug/l: OR = 5.5 (1.6 - 19.1), $p=0.003$. (Gráfico 4).

No se mantuvo la significancia estadística para las determinaciones TP, KPTT y LDH.

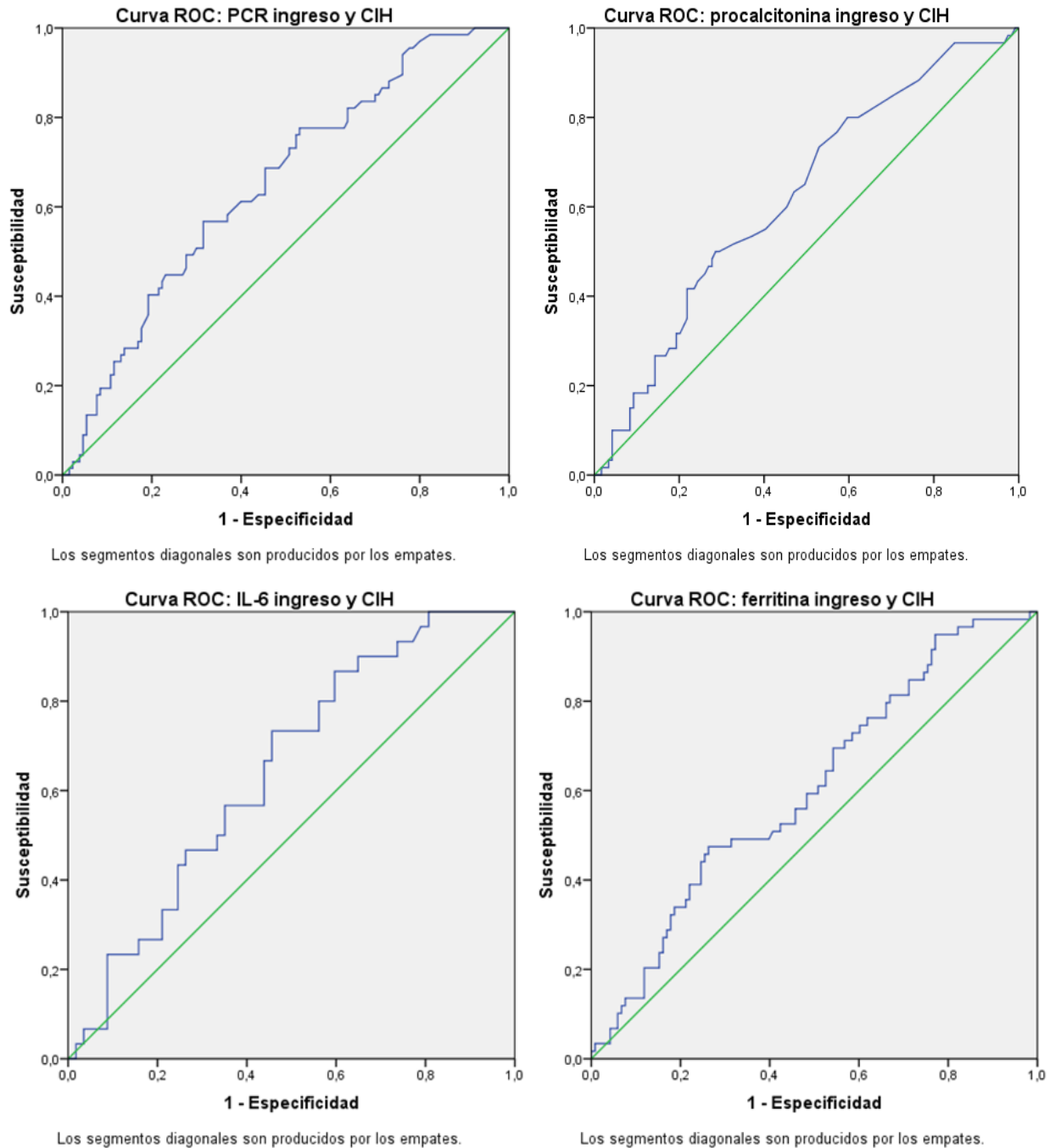
Gráfico 4. Forest plot para las variables de laboratorio con respecto al desarrollo de complicaciones intrahospitalarias.



Al realizar el análisis mediante curvas ROC de la capacidad discriminativa para el desarrollo de CIH de cada una de estas determinaciones de laboratorio, se observó:

- **PCR:** AUC=0.650 (IC95%= 0.572 - 0.729), $p=0.001$;
- **PCT:** AUC=0.624 (IC95%= 0.539 - 0.709), $p=0.007$;
- **IL-6:** AUC=0.646 (IC95%= 0.530 - 0.762), $p=0.026$;
- **FT:** AUC=0.605 (IC95%= 0.519 - 0.692), $p=0.023$. (Gráfico 5).

Gráfico 5. Curvas ROC para las variables proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleuquina 6 (IL-6) y ferritina (FT) obtenidas al ingreso hospitalario con respecto al desarrollo de complicaciones intrahospitalarias.



Para los puntos de corte establecidos de PCR, PCT, IL-6 y FT, se determinaron las siguientes capacidades pronósticas. (Tabla 4).

Tabla 4. Capacidad pronóstica de la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleuquina 6 (IL-6) y ferritina (FT) para los puntos de corte explorados y el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias.

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCR > 5 mg/dl	82	35	39	79
Procalcitonina > 0,5 ng/ml	97	15	36	90
IL-6 > 7 pg/ml	90	35	42	87
Ferritina > 400 ug/l	95	23	38	90

Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

Al comparar los valores de los parámetros bioquímicos obtenidos en el ingreso en base a la necesidad de ingreso a UCI (SI vs. NO) se observaron diferencias significativas en los siguientes biomarcadores: PCR 13 mg/dl (22.4 - 7.9) vs. 8.2 mg/dl (14.7 - 2.8), $p < 0.0001$; PCT 0.22 ng/ml (0.62 - 0.10) vs. 0.11 ng/ml (0.26 - 0.07), $p = 0.003$; LDH 423 U/l (507 - 329) vs. 309 U/l (402 - 242), $p < 0.0001$; TP 11.6 seg (12.6 - 10.7) vs. 10.9 seg (11.8 - 10.5), $p = 0.021$; KPTT 29 seg (32.7 - 27) vs. 28 seg (31 - 25), $p = 0.010$; IL-6 44.6 pg/ml (159 - 12.7) vs. 18.9 pg/ml (52.6 - 5), $p = 0.031$; y FT 1856 ug/l (2618 - 951) vs. 1132 ug/l (1800 - 477), $p < 0.0001$.

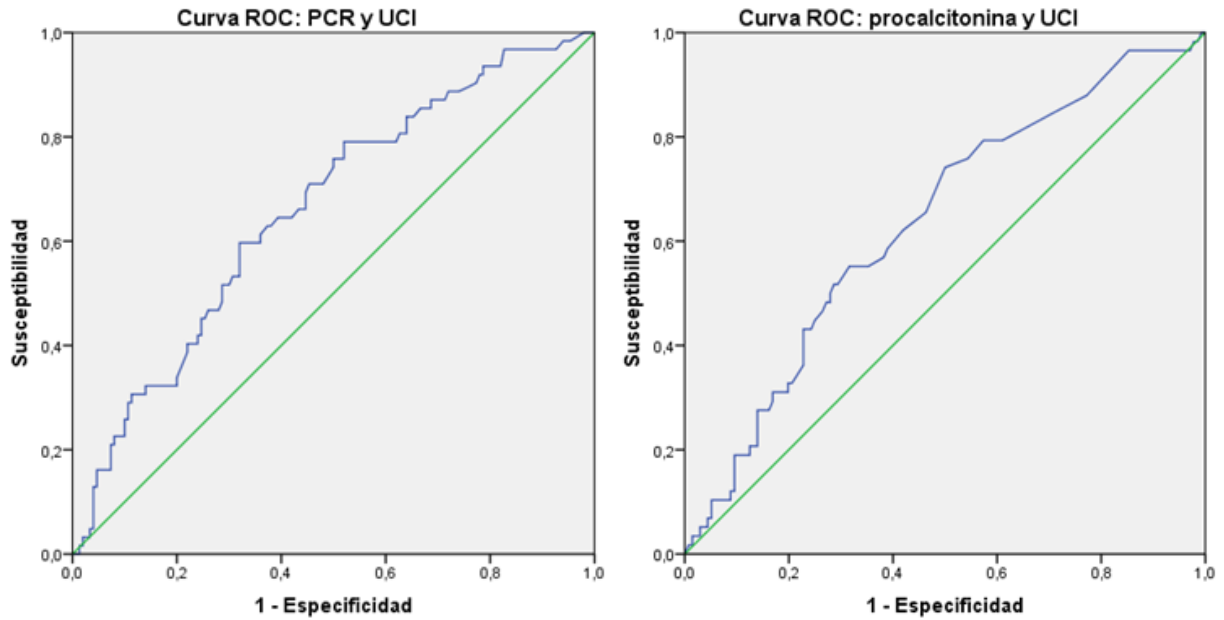
Con respecto a las variables de laboratorio VES, CPK, DD y FB, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas del grupo que requirió ingreso a UCI vs el que no.

Analizando los puntos de corte máximos establecidos por los reactivos utilizados por el Laboratorio Central de nuestra institución y la necesidad de ingreso a UCI en algún momento de la internación, se halló: PCR >5 mg/dl: OR = 2.7 (1.29 - 5.87), $p = 0.007$; PCT >0.5 ng/ml: OR = 4.8 (1.09 - 21.3), $p = 0.025$; y FT >400 ug/l: OR = 7.1 (1.63 - 30.9), $p = 0.002$. No se mantuvo la significancia estadística para las determinaciones LDH, TP, KPTT e IL-6.

Al realizar el análisis mediante curvas ROC de la capacidad discriminativa de la necesidad de ingreso a UCI de cada una de estas determinaciones de laboratorio, se observó:

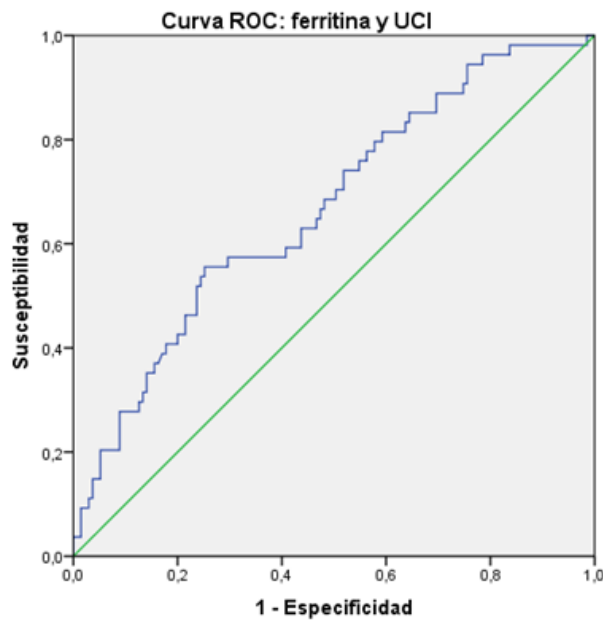
- **PCR:** AUC=0.661 (IC95%=0.581-0.740), $p < 0.0001$;
- **PCT:** AUC=0.635 (IC95%=0.552-0.719), $p = 0.003$;
- **FT:** AUC=0.669 (IC95%=0.584-0.753), $p < 0.0001$. (Gráfico 6).

Gráfico 6. Curvas ROC para las variables proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), y ferritina (FT) obtenidas al ingreso hospitalario con respecto a la necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Para los puntos de corte establecidos de PCR, PCT y FT, se determinaron las siguientes capacidades pronósticas respecto a la necesidad de ingreso a UCI. (Tabla 5).

Tabla 5. Capacidad pronóstica de la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), y ferritina (FT) para los puntos de corte explorados y la necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCR > 5 mg/dl	84	35	35	84
Procalcitonina > 0,5 ng/ml	97	15	33	91
Ferritina > 400 ug/l	96	21	33	94

Necesidad de Vasoactivos.

Al comparar los valores de los parámetros bioquímicos obtenidos en el ingreso en base a la necesidad de vasoactivos (SI vs. NO) se observaron diferencias significativas en los siguientes biomarcadores: PCR 12.5 mg/dl (22.7 - 7.5) vs. 8.5 mg/dl (16.3 - 2.8), $p=0.001$; PCT 0.24 ng/ml (0.65 - 0.12) vs. 0.12 ng/ml (0.28 - 0.07), $p=0.002$; LDH 402 U/l (526 - 324) vs. 315 U/l (404 - 244), $p<0.0001$; TP 11.6 seg (12.6 - 10.7) vs. 10.9 seg (11.8 - 10.5), $p=0.049$; KPTT 29 seg (32.2 - 27) vs. 28 seg (31.2 - 25), $p=0.048$; y FT 1863 ug/l (2662 - 1078) vs. 1132 ug/l (1800 - 476), $p=<0.0001$.

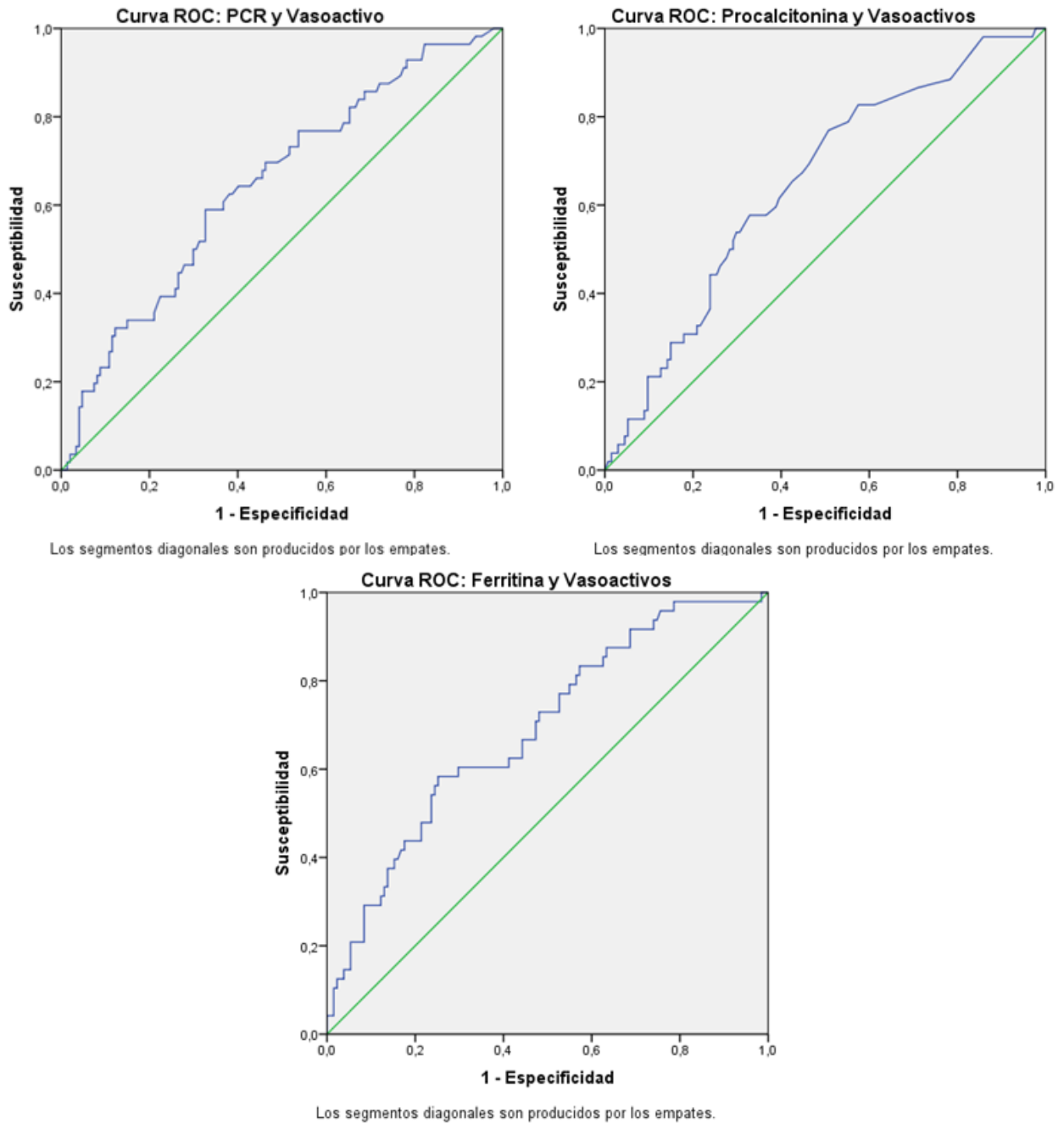
Con respecto a las variables de laboratorio VES, IL-6, CPK, DD y FB, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas del grupo que requirió empleo de VA vs el que no.

Analizando los puntos de corte máximos establecidos por los reactivos utilizados por el Laboratorio Central de nuestra institución y la necesidad de uso de VA en algún momento de la internación, se halló: PCR >5 mg/dl: OR = 2.3 (1.07 - 4.94), $p=0.030$; PCT >0.5 ng/ml: OR = 8.4 (1.09 - 64.6), $p=0.016$; y FT >400 ug/l: OR = 12.7 (1.68 -96.7), $p=0.001$. No se mantuvo la significancia estadística para las determinaciones LDH, TP y KPTT.

Al realizar el análisis mediante curvas ROC de la capacidad discriminativa de la necesidad de empleo de vasoactivos de cada una de estas determinaciones de laboratorio, se observó:

- **PCR:** AUC=0.648 (IC95%= 0.564 - 0.732), $p=0.001$;
- **PCT:** AUC=0.648 (IC95%= 0.563 - 0.733), $p=0.002$;
- **FT:** AUC=0.689 (IC95%= 0.603 - 0.776), $p<0.0001$. (Gráfico 7).

Gráfico 7. Curvas ROC para las variables proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), y ferritina (FT) obtenidas al ingreso hospitalario con respecto a la necesidad de uso de vasoactivos (VA).



Para los puntos de corte establecidos de PCR, PCT y FT, se determinaron las siguientes capacidades pronósticas respecto a la necesidad de uso de VA. (Tabla 6).

Tabla 6. Capacidad pronóstica de la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), y ferritina (FT) para los puntos de corte explorados y la necesidad de uso de vasoactivos.

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCR > 5 mg/dl	82	33	32	83
Procalcitonina > 0,5 ng/ml	98	14	31	95
Ferritina > 400 ug/l	98	21	31	97

Necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica.

Al comparar los valores de los parámetros bioquímicos obtenidos en el ingreso en base a la necesidad de ARM (SI vs. NO) se observaron diferencias significativas en los siguientes biomarcadores: PCR 13 mg/dl (23.2 - 7.5) vs. 8.5 mg/dl (15.8 - 2.8), $p=0.001$; PCT 0.25 ng/ml (0.64 - 0.12) vs. 0.12 ng/ml (0.27 - 0.07), $p=0.001$; LDH 412 U/l (517 - 325) vs. 312 U/l (403 - 244), $p<0.0001$; TP 11.6 seg (12.6 - 10.7) vs. 10.9 seg (11.8 - 10.5), $p=0.033$; IL-6 38 pg/ml (169 - 12.7) vs. 19.7 pg/ml (54.1 - 4.9), $p=0.046$; y FT 1865 ug/l (2698 - 1078) vs. 1114 ug/l (1782 - 476), $p=<0.0001$.

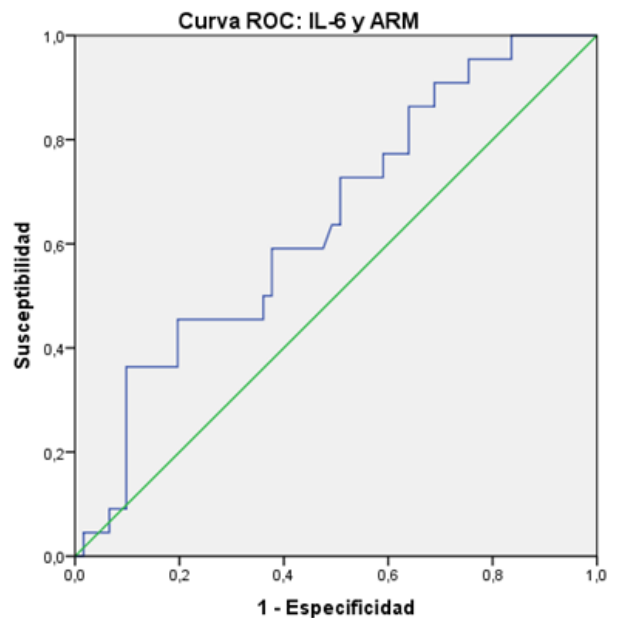
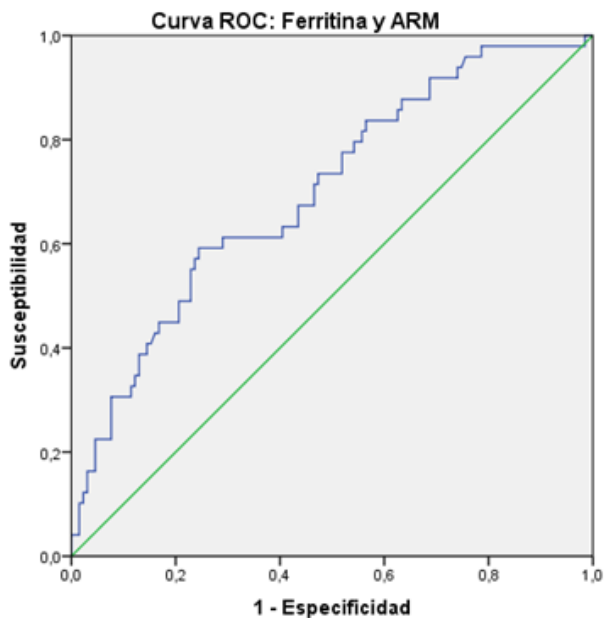
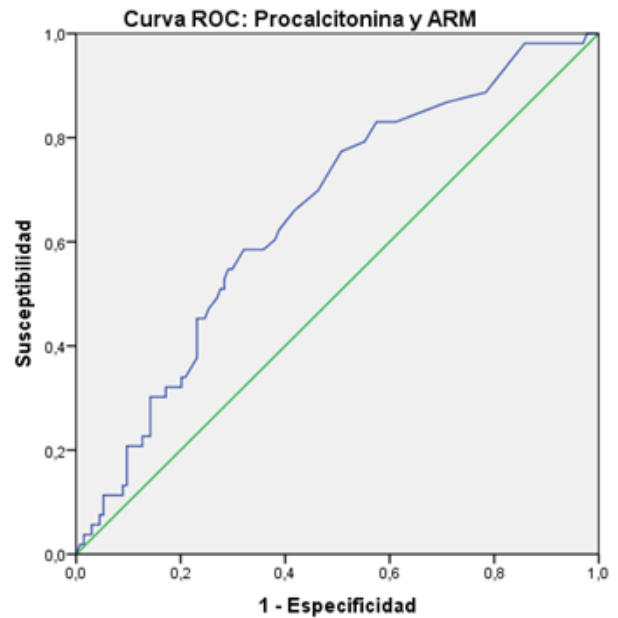
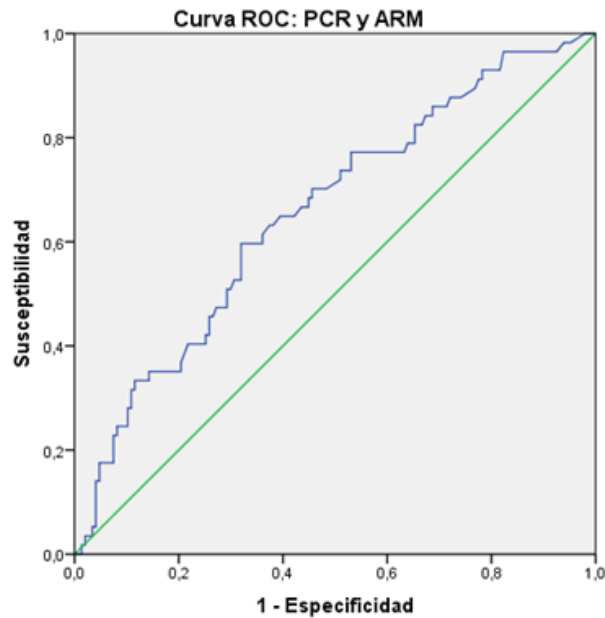
Con respecto a las variables de laboratorio VES, CPK, KPTT, DD y FB, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas del grupo que requirió vinculación a ARM vs el que no.

Analizando los puntos de corte máximos establecidos por los reactivos utilizados por el Laboratorio Central de nuestra institución y la necesidad de ARM en algún momento de la internación, se halló: PCR >5 mg/dl: OR = 2.3 (1.09 - 5.04), $p=0.026$; PCT >0.5 ng/ml: OR = 8.5 (1.12 - 65.9), $p=0.016$; FT >400 ug/l: OR = 13 (1.72 - 98.7), $p=0.001$; e IL-6 >7 pg/ml: OR = 4.5 (0.95 - 21.3), $p=0.048$. No se mantuvo la significancia estadística para las determinaciones LDH y TP.

Al realizar el análisis mediante curvas ROC de la capacidad discriminativa de la necesidad de ARM de cada una de estas determinaciones de laboratorio, se observó:

- **PCR:** AUC=0.657 (IC95%=0.574-0.740), $p=0.001$;
- **PCT:** AUC=0.655 (IC95%=0.571-0.740), $p=0.001$;
- **FT:** AUC=0.700 (IC95%=0.615-0.785), $p<0.0001$;
- **IL-6:** AUC=0.644 (IC95%=0.514-0.774), $p=0.046$. (Gráfico 8).

Gráfico 8. Curvas ROC para las variables proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), ferritina (FT) e interleuquina 6 (IL-6) obtenidas al ingreso hospitalario con respecto a la necesidad de Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM).



Para los puntos de corte establecidos de PCR, PCT, FT e IL-6, se determinaron las siguientes capacidades pronósticas respecto a la necesidad de ARM. (Tabla 7).

Tabla 7. Capacidad pronóstica de la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), ferritina (FT) e interleuquina 6 (IL-6) para los puntos de corte explorados y la necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCR > 5 mg/dl	82	33	32	83
Procalcitonina > 0,5 ng/ml	98	14	31	95
Ferritina > 400 ug/l	98	21	32	97
IL-6 > 7 pg/ml	91	31	32	90

Muerte por cualquier causa.

Al comparar los valores de los parámetros bioquímicos obtenidos en el ingreso en base a la evolución a muerte (SI vs. NO) se observaron diferencias significativas en los siguientes biomarcadores: PCR 13 mg/dl (22.6 - 5.7) vs. 8.5 mg/dl (14.3 - 3), $p=0.002$; PCT 0.27 ng/ml (0.96 - 0.12) vs. 0.11 ng/ml (0.26 - 0.07), $p<0.0001$; LDH 423 U/l (526 - 329) vs. 315 U/l (401 - 252), $p<0.0001$; TP 11.7 seg (12.6 - 10.7) vs. 10.9 seg (11.7 - 10.5), $p=0.006$; KPTT 29 seg (32.7 - 27) vs. 28 seg (31 - 26), $p=0.036$; IL-6 42 pg/ml (166 - 13.7) vs. 20.8 pg/ml (58.3 - 5.2), $p=0.032$; FT 1936 ug/l (2782 - 1078) vs. 1126 ug/l (1810 - 520), $p<0.0001$; y DD 0.87 μ g/ml (1.74 - 0.41) vs. 0.55 μ g/ml (1.15 - 0.30), $p=0.047$.

Con respecto a las variables de laboratorio VES, CPK y FB, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas del grupo de pacientes que fallecieron vs. el que no.

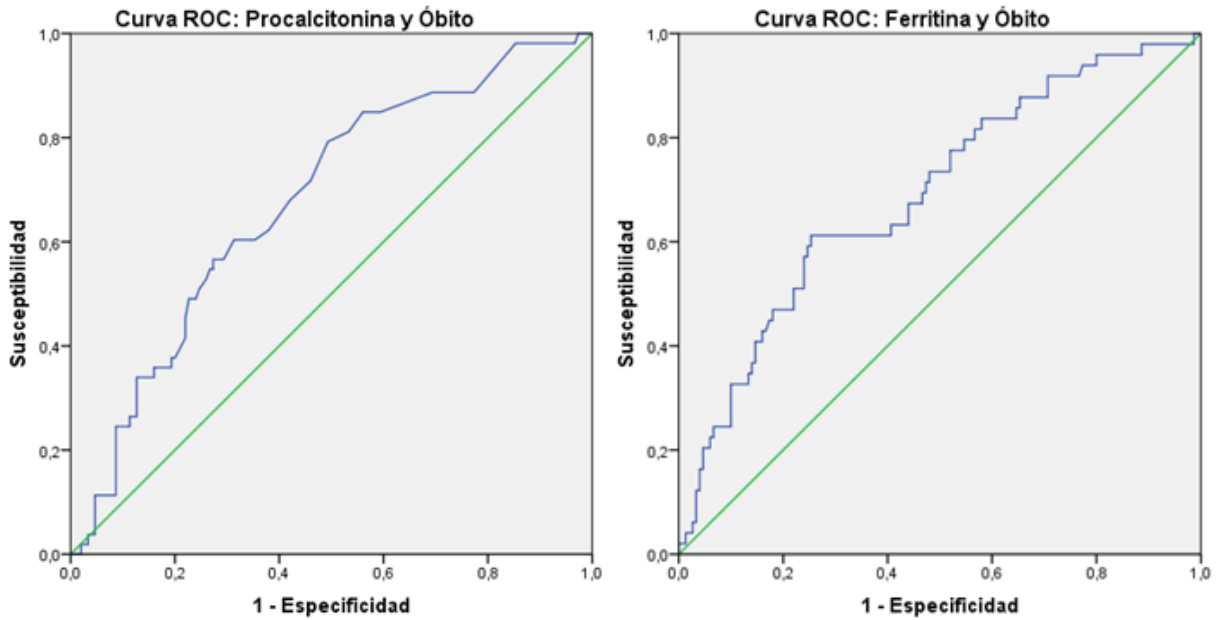
Analizando los puntos de corte máximos establecidos por los reactivos utilizados por el Laboratorio Central de nuestra institución y la evolución a muerte por cualquier causa, se halló: PCT >0.5 ng/ml: OR = 8.9 (1.17 - 68), $p=0.010$; FT >400 ug/l: OR = 5.8 (1.35 - 25.5), $p=0.007$; e IL-6 >7 pg/ml: OR = 4.6 (1.07 - 21.8), $p=0.049$. No se mantuvo la significancia estadística para las determinaciones PCR, LDH, TP, KPTT y DD.

Al realizar el análisis mediante curvas ROC de la capacidad discriminativa de la evolución a muerte de cada una de estas determinaciones de laboratorio, se observó:

- **PCT:** AUC=0.678 (IC95%=0.597 - 0.760), $p<0.0001$;
- **FT:** AUC=0.690 (IC95%=0.605 - 0.776), $p<0.0001$;
- **IL-6:** AUC=0.650 (IC95%=0.525 - 0.775), $p<0.032$. (Gráfico 9).

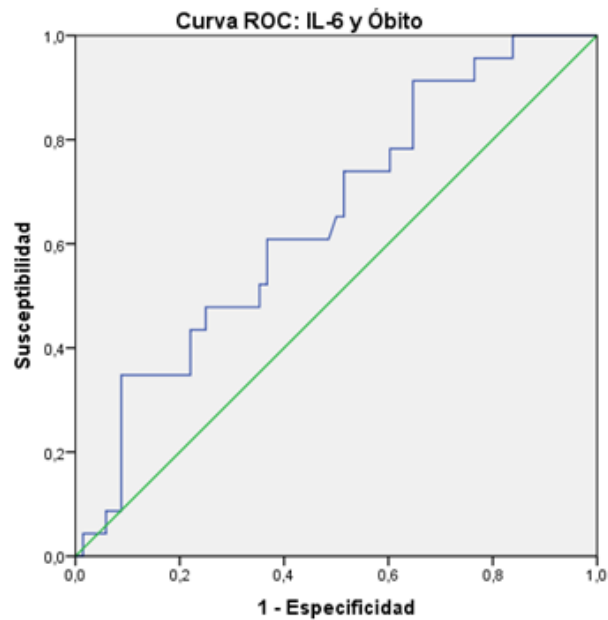
El valor de IL-6 se correlacionó con el valor de PCT ($p<0.0001$; $r= +0.93$).

Gráfico 9. Curvas ROC para las variables procalcitonina (PCT), ferritina (FT) e interleuquina 6 (IL-6) obtenidas al ingreso hospitalario con respecto a la evolución a muerte por cualquier causa.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Para los puntos de corte establecidos de PCT, FT e IL-6, se determinaron las siguientes capacidades pronósticas respecto a muerte por cualquier causa. (Tabla 8).

Tabla 8. Capacidad pronóstica de la procalcitonina (PCT), ferritina (FT) e interleuquina 6 (IL-6) para los puntos de corte explorados y la evolución a muerte por cualquier causa.

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Procalcitonina > 0,5 ng/ml	98	15	29	96
Ferritina > 400 ug/l	96	20	28	94
IL-6 > 7 pg/ml	91	31	31	91

IV.3) ANÁLISIS MULTIVARIADO.

En el análisis multivariado para la variable dependiente CIH se incorporaron al modelo de regresión logística las variables categóricas PCR >5 mg/dl, IL-6 >7 pg/ml, FT >400 ug/l y PCT>0,5 ng/ml, añadiendo EPOC como variable vinculada por presentar diferencia estadísticamente significativa entre las características basales de la población. Se ajustó el modelo por sexo y edad. Tras el análisis, la única variable que continuó relacionándose con el desarrollo de CIH fue la IL-6 >7 pg/ml ($p=0.049$); mientras que no se observó asociación con edad, sexo, EPOC, ni las otras variables de laboratorio analizadas. (Tabla 9). En el análisis multivariado para la variable dependiente muerte no se mantuvo asociación estadística para las variables anteriormente mencionadas. (Tabla 10).

Tabla 9. Análisis multivariado de los factores asociados a complicaciones intrahospitalarias.

	B	OR	IC 95%	Sig. (p)
Edad	0.02	1.02	0.95 – 1.10	0.514
Sexo	0.13	1.14	0.26 – 4.96	0.852
EPOC	21.5	-	-	0.999
PCR > 5 mg/dl	1.13	3.10	0.51 – 18.77	0.217
Procalcitonina > 0,5 ng/ml	- 0.61	0.53	0.05 – 5.60	0.605
IL-6 > 7 pg/ml	1.47	4.36	1.00 – 18.90	0.049
Ferritina > 400 ug/l	1.14	3.14	0.33 – 29.59	0.317

PCR: proteína C reactiva; IL-6: interleuquina 6.

Tabla 10. Análisis multivariado de los factores asociados a la evolución a muerte.

	B	OR	IC 95%	Sig. (p)
Edad	0.06	1.06	0.98 – 1.15	0.131
Sexo	0.07	1.07	0.23 – 5.02	0.925
EPOC	0.23	1.26	0.06 – 23.59	0.877
Procalcitonina > 0,5 ng/ml	0.60	1.83	0.18 – 18.69	0.608
Ferritina > 400 ug/l	- 0.08	0.91	0.08 – 9.48	0.942
IL-6 > 7 pg/ml	1.19	3.30	0.62 – 17.40	0.158

IL-6: interleuquina 6.

V.DISCUSIÓN

El mundo continúa luchando contra los efectos de la pandemia por la COVID-19. Los datos epidemiológicos han mostrado una desaceleración en la transmisión del virus en ciertas partes del mundo que alguna vez estuvieron profundamente afectadas gracias a la inmunización activa natural y artificial. Sin embargo, conocer el rol que cumplen diferentes biomarcadores en relación a la capacidad de predecir la posibilidad de evoluciones tórpidas y mortalidad en pacientes con COVID-19 es de suma importancia.

La tormenta inflamatoria observada en la COVID-19 se asocia a numerosas modificaciones en las determinaciones de laboratorio. Un análisis crítico de las mismas puede resultar de utilidad al médico clínico para pronosticar la evolución de los pacientes internados.⁽¹⁴⁾

(17) (18) (19)

A pesar de que los mecanismos intervinientes continúan siendo materia de debate, el hallazgo de niveles elevados de citoquinas, especialmente en los pacientes críticamente enfermos así como el efecto beneficioso de la terapéutica con agentes inmunosupresores, sugieren que las mismas contribuyen a la patogénesis de la COVID-19 y a las complicaciones posteriores, por lo que la evaluación temprana de aquellos marcadores que reflejen esta situación resulta fundamental para poder establecer modelos predictivos de gravedad.⁽¹⁸⁾

Este estudio incluyó a 236 individuos con COVID-19, internados por enfermedad moderada-severa en la sala de Clínica Médica y analizamos la posible relación entre las determinaciones de laboratorio asociadas a estados hiperinflamatorios y el desarrollo de las complicaciones intrahospitalarias. Si bien existen trabajos similares en la literatura^{(18) (20) (21)}, a la fecha, no hemos encontrado trabajos locales de similares características, representando una de sus principales fortalezas, ya que nos permite ver reflejada la situación de nuestra población, con sus características demográficas, socio-culturales y su perfil clínico.

La edad, el sexo y las comorbilidades son factores de riesgo que contribuyen por sí mismos a la mala evolución en pacientes con COVID-19.⁽²²⁾ En este trabajo se pudo observar diferencias estadísticamente significativas en todos los *end-points* medidos con relación a las variables edad y sexo. Al considerar las comorbilidades, sólo se halló relación estadísticamente significativa para la condición EPOC y el desarrollo de CIH, mientras que ningún antecedente recabado se vinculó por sí mismo al ingreso a UCI, la vinculación a ARM, la necesidad de VA, ni la evolución a muerte en el análisis bivariado.

Si relacionamos este estudio, con el análisis de las comorbilidades en 1590 pacientes con COVID-19 en toda China publicado por Guan WJ et al., se encontró que la EPOC tenía un odds ratio de 2,681 (IC del 95 %: 1,424–5,048; $p=0,002$) para el ingreso en la UCI, la ventilación mecánica o la muerte, incluso después del ajuste por edad y tabaquismo. El 62,5% de los casos graves tenían antecedentes de EPOC (frente a solo el 15,3% de los casos no graves) y el 25% de los fallecidos eran pacientes con EPOC (frente a solo el 2,8% de los supervivientes).⁽²³⁾ Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de neumonía grave y malos resultados cuando desarrollan COVID-19. Esto puede estar relacionado con reservas pulmonares subyacentes deficientes o una mayor expresión del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 en las vías respiratorias pequeñas.⁽²⁴⁾ En una revisión sistemática y metaanálisis de 17.052 pacientes publicada por Chaudhary R, et al., se observó que aquellos pacientes con COVID-19 severa o no sobrevivientes eran individuos de mayor edad, de sexo masculino y tenían una mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca o cerebrovascular, enfermedad renal crónica, malignidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁽¹⁷⁾

Sin embargo, debe destacarse que en nuestra experiencia dicha asociación estadística en el análisis bivariado no se mantuvo como variable de influencia independiente en el análisis multivariado. Resulta en este punto relevante reivindicar la importancia de realizar estudios locales y trabajos a gran escala para valorar los comportamientos de cada población.

En relación a la determinación de biomarcadores, este estudio sugiere que el aumento de PCR, PCT, FT e IL-6, coincidentemente con los trabajos científicos publicados, reflejan el estado hiperinflamatorio y su valor predictivo de complicaciones intrahospitalarias.^{(14) (17) (18) (20) (21) (25) (26)}

En el caso de la PCR, coincide con los resultados obtenidos en otras series, donde se ha demostrado una asociación positiva entre la gravedad de la enfermedad y los valores iniciales, jugando un rol importante en predecir un peor pronóstico en los pacientes que cursan una infección por SARS-CoV-2.^{(19) (21) (27) (28)} De hecho, se ha sugerido que puede ser el biomarcador más sensible y efectivo para predecir formas severas de la enfermedad.⁽¹⁸⁾ Llamativamente en nuestra serie, no encontró correlación estadísticamente significativa como sí lo hicieron PCT, FT e IL-6 para la valoración de muerte.

Los datos revelados por Malik et al., en una revisión sistemática de biomarcadores y hospitalizaciones por COVID-19, determinaron que valores de PCR >10 mg/dl, predijeron un

riesgo aumentado de casi cuatro veces de CIH. ⁽¹⁸⁾ En nuestro estudio, observamos un riesgo mayor de casi dos veces en aquellos que presentaban PCR > 5 mg/dl.

Se ha descrito la PCT como parte del conjunto de biomarcadores con buen rendimiento predictivo de morbimortalidad en etapas tempranas de la enfermedad. Nuevamente, nuestros hallazgos son coincidentes con lo publicado en la literatura. ^{(17) (18)} La PCT tiene un rol importante como marcador en procesos bacterianos sistémicos y usualmente no se modifica en infecciones virales. Un metaanálisis publicado por Lippi et al. mostró que valores elevados de PCT se asocian con formas severas de COVID-19, como neumonía y SDRA. ⁽¹⁸⁾ En esta situación especial, el incremento de IL-1, IL-6 y TNF- α , estimularía una mayor producción de dicho biomarcador, por lo cual, se detectan valores inusualmente elevados en el contexto de infección viral. ^{(14) (17) (18) (19)}

La hiperferritinemia como marcador de mal pronóstico, en este análisis, concuerda con los resultados publicados por Chaudhary R, en donde se observaron mayores niveles de dicho biomarcador en el grupo de pacientes con COVID-19 grave/no sobreviviente en comparación con el grupo COVID-19 no grave/sobreviviente (1367.0 \pm 744.5 vs 635.1 \pm 323.0 ng/ml; $p < 0,001$). ⁽¹⁷⁾

La IL-6 juega un rol preponderante al momento de explicar el modelo fisiopatológico de infección por SARS-CoV-2. La elevación de la misma ha sido especialmente estudiada como marcador de mal pronóstico para el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. ^{(14) (17) (18) (19) (29)} Estos hallazgos, son coincidentes con los descritos en nuestro estudio. En un análisis publicado por Herold et al., en pacientes con COVID-19, el aumento de IL-6 y PCR, eran altamente predictivos de vinculación a ARM. ⁽¹⁸⁾ Los niveles basales más altos de IL-6 en pacientes graves con COVID-19 se correlacionaron fuertemente con la necesidad de ventilación mecánica, daño pulmonar en tomografías computarizadas y otros marcadores inflamatorios, incluidos PCR, ferritina y dímero D. ⁽³⁰⁾ Un metaanálisis reciente reveló que los niveles de IL-6 eran casi tres veces más altos en pacientes graves con COVID-19 que en pacientes no graves. ⁽³¹⁾ Finalmente, destacamos que la IL-6 >7 pg/ml, en el análisis multivariado, fue la única determinación que continuó relacionándose con el desarrollo de CIH, reflejando el rol crucial en el modelo de severidad en COVID-19.

En el análisis de este estudio, las variables de laboratorio VES, CPK, DD y FB, no demostraron diferencias estadísticamente significativas en los *end-points* estudiados. A pesar de que la CPK, LDH y DD han mostrado un buen rendimiento pronóstico en otras publicaciones. ⁽¹⁸⁾

^{(20) (21) (27) (28)}

Por otra parte, el análisis estadístico de la implicancia de los valores de TP, KPTT y LDH que habían demostrado significancia numérica por su asociación con el desarrollo de CIH, han fallado en validar su significancia estadística, considerando los valores de corte de utilidad en la práctica clínica.

A modo de cierre, los resultados obtenidos en este estudio, permitieron valorar la magnitud del proceso inflamatorio en pacientes con enfermedad moderada-severa y su riesgo de CIH y de necesidad de cuidados críticos. En el contexto de una nueva enfermedad, el valor pronóstico y diagnóstico de los biomarcadores serían trascendentes en el manejo de la COVID-19. La heterogeneidad de las poblaciones afectadas en el mundo con relación a sus etnias, diferencias genéticas, contextos sociales, entre otros factores, nos obligan a conocer el comportamiento de los parámetros analíticos en nuestros pacientes. Consideramos que el grado de inflamación medido en forma indirecta con estos parámetros de laboratorio es un factor clave en la severidad y evolución de los pacientes con COVID-19. Los biomarcadores inflamatorios en alto título se relacionaron con una enfermedad moderada-severa y un mayor riesgo de complicaciones, aunque no necesariamente condujeron a una mayor mortalidad.

Limitaciones.

El trabajo presenta ciertas limitaciones que deben ser valoradas a la hora de interpretar los resultados. El Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria, provincia de Santa Fe, Argentina; se comporta como un centro de alta complejidad que recibe derivación de pacientes con COVID-19 moderada-severa, lo que implica cierto sesgo por mayor registro de casos graves en comparación con otras instituciones. Esto pudo determinar el hecho de no encontrar diferencias en algunas determinaciones entre los grupos comparados, en virtud de la gravedad generalizada de nuestra población.

Cabe también destacar que se trató de un estudio unicéntrico con recolección de variables de tipo retrospectiva, por lo que consideramos necesaria la validación de nuestros hallazgos mediante nuevas experiencias prospectivas y multicéntricas.

VI.CONCLUSIONES

Al ingreso hospitalario de pacientes cursando internación por COVID-19 moderada-severa, la determinación de una PCR >5 mg/dl se relacionó con CIH, UCI, VA y ARM; una PCT >0.5 ng/ml se vinculó con CIH, UCI, VA, ARM y muerte; una IL - 6 >7 pg/ml se relacionó con CIH, ARM y muerte; y una FT >400 ug/l se asoció con CIH, UCI, VA, ARM y muerte en el análisis bivariado.

Al análisis multivariado sólo la IL - 6 >7 pg/ml continuó vinculándose de manera independiente con el desarrollo de CIH, y ninguna determinación por encima de su punto de corte se vinculó con la evolución a muerte.

VII.BIBLIOGRAFÍA

1. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207.
3. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(11):e4208-e4213.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273.
7. WHO. Coronavirus Disease 2019 Situation Report 51 - 11th March 2020. *WHO Bull* [Internet]. 2020;2019(March):2633. [Online]. [citado Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
8. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. [Online]. [citado Noviembre 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
9. Koelle K, Martin MA, Antia R, Lopman B, Dean NE. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science.* 2022;375(6585):1116-1121.
10. Centre for Evidence-Based Medicine. Global Covid-19 Case Fatality Rates. [Internet]. [Online]. [citado Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.cebm.net/%0Acovid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/>.
11. Boietti BR, Mirofsky M, Valentini R, Peuchot VA, Cámara LA, Pollán JA, et al. Análisis descriptivo de 4776 pacientes internados en servicios de Clínica Médica por COVID-19.

- Resultados del Registro Multicéntrico Argentino - REMA-COVID-19. *Medicina* (B. Aires). 2021;81(5):703-714.
12. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768.
 13. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Van de Veen W, Brügggen MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564-1581.
 14. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273.
 15. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955.
 16. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67.
 17. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021;5(2):388-402.
 18. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, Gabrilove JL, Sacks H. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26(3):107-108.
 19. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med*. 2021;41(6):540-548.
 20. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):394.

21. Zhang SY, Lian JS, Hu JH, Zhang XL, Lu YF, Cai H, et al. Clinical characteristics of different subtypes and risk factors for the severity of illness in patients with COVID-19 in Zhejiang, China. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):85.
22. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med*. 2021;19(1):212.
23. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547.
24. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2002108.
25. Loomba RS, Villarreal EG, Farias JS, Aggarwal G, Aggarwal S, Flores S. Serum biomarkers for prediction of mortality in patients with COVID-19. *Ann Clin Biochem*. 2022;59(1):15-22.
26. Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:857573.
27. Ferguson J, Rosser JI, Quintero O, Scott J, Subramanian A, Gumma M, et al. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease Patients under Nonsurge Conditions, Northern California, USA, March-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1679-1685.
28. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2021;36(1):17-26.
29. Ling L, Chen Z, Lui G, Wong CK, Wong WT, Ng RWY, et al. Longitudinal Cytokine Profile in Patients With Mild to Critical COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:763292.
30. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med*. 2020; 12(7):e12421.
31. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1-9.