



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MÉDICO ABC.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR MARIO SHAPIRO".**

**ASOCIACIÓN DE NIVELES INICIALES DE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS
CON MORTALIDAD, PRONÓSTICO Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA EN PACIENTES
CON COVID-19 SEVERO EN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
MEDICINA CRÍTICA.**

**PRESENTA:
DANIEL GÓMEZ-DE-SEGURA GONZÁLEZ.**

**DIRECTOR DE TESIS.
DR. AXEL PEDRAZA MONTENEGRO.**

**ASESOR.
Q.F.B. OMAR GONZÁLEZ MARCOS.**

SUR 136 NO. 116. LAS AMÉRICAS, ÁLVARO OBREGÓN 01120, CDMX. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Marco Teórico.

Desde el inicio de la pandemia por *SARS-CoV-2* en Diciembre del 2019 y al día que se escribió este documento (Agosto 2021) se han reportado 206,651,384 casos a nivel mundial con 4,352,953 muertes, de las cuales en México se han registrado 3,068,329 casos (1.48% de la incidencia mundial) con 247,414 muertes en cifras oficiales (8% de mortalidad a nivel nacional y 0.11% a nivel mundial).¹

La mayoría de los casos cursan con cuadros asintomáticos, donde un 5-14% presentan deterioro respiratorio requiriendo de manejo hospitalario. El 5-25% de los pacientes son trasladados a la unidad de terapia intensiva (UTI).^{2,3} La mortalidad reportada a lo largo de la pandemia ha sido variada y dependiente del nivel de atención, recursos hospitalarios, especialización de los centros y ajustadas a la evidencia científica en relación al manejo, estimando una mortalidad mundial 2.1% entre todos los casos.³ En relación a los pacientes críticamente enfermos se han registrado incidencia de mortalidad del 30-49%.^{2,3} En nuestro centro de atención a pacientes COVID-19 en la unidad de terapia intensiva respiratoria (UTIR), se reportó ser <7%.

Otros factores relacionados a la mortalidad de los pacientes con COVID-19 severo (C19S) son la presencia de comorbilidades (*ej.* Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad, etc), edad >65 años, tabaquismo, infección intra-hospitalaria, entre otras, sin embargo en la población críticamente enferma el C19S puede estar presente en población sin ningún factor de riesgo relacionado a mortalidad.³ El pináculo de la severidad en pacientes con COVID-19 es la hipoxemia progresiva debida al síndrome de dificultad respiratoria aguda ó SRDA caracterizado por deterioro en la oxigenación ($PaO_2 < 60\text{mmHg}$ ó $SpO_2 < 90\%$ al aire ambiente) acompañado de dificultad respiratoria y/o incremento en la frecuencia respiratoria.^{2,3} Este síndrome se puede presentar hasta en el 60-70% de los pacientes en la UTIR, siendo la primera causa de muerte dentro de esta población.²

En un esfuerzo por determinar que pacientes van a generar SRDA durante su evolución hospitalaria o quienes serán trasladados a la UTIR, diferentes estudios retrospectivos y meta-análisis han demostrado que la presencia de biomarcadores inflamatorios iniciales (BMI) relacionados al proceso fisiopatológico pueden predecir la progresión de la enfermedad, severidad del cuadro, aparición de SRDA y mortalidad dentro ó fuera de la UITR, así como un peor desenlace final.⁴⁻⁹

Biomarcadores y Fisiopatología en COVID-19 severo.

Desde la descripción del primer brote mundial por SARS-CoV (2003) y la epidemia de MERS (2012) en medio oriente, se encontró que la respuesta inflamatoria mediada por el virus era responsable de la disfunción multiorgánica producida directamente por las citocinas proinflamatorias y la disregulación inmune debido a la replicación viral, alteraciones en la proteonómica celular y la apoptosis desmesurada.^{4,10} En pacientes con SRDA (indiferente a la causa), el incremento en citocinas proinflamatorias mantienen una retroalimentación positiva a la activación leucocitaria, incrementando la respuesta inflamatoria de forma cíclica con inhibición de moléculas antiinflamatorias, perpetuando el daño.^{10,11} En los pacientes con SRDA por COVID-19 severo (C-SRDA) el inicio de la cascada inflamatoria es determinado principalmente por la interleucina-6 (IL6), quien incrementa la producción de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-10,

interleucina-1, activación de complemento y otras moléculas de inflamación.^{10,14} Secundario la destrucción celular mediada por la replicación viral, se ha demostrado que los niveles de IL6 se correlacionan con carga viral de *SARS-CoV-2*, especialmente en población críticamente enferma. A mayor replicación viral se supone una mayor destrucción celular y por lo tanto mayores concentraciones de IL6 en sangre.¹²

La IL6 juega un papel primordial en la progresión de la enfermedad severa por el *SARS-CoV-2* al perpetuar la tormenta de citocinas, propiciando la diferenciación y activación de células inmunológicas residentes de diferentes tejidos, especialmente en el parénquima pulmonar (*ej.* macrófagos alveolares, megacariocitos alveolares) y de neutrófilos, quienes al ser expuestos a altas cantidades de IL6, liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NETs por sus siglas en inglés) al torrente o parénquima afectado.⁴ Estas trampas de neutrófilos se comportan como patrones moleculares asociadas a daño (DAMPs por sus siglas en inglés), propiciando la activación de otras células como macrófagos (Mrc), plaquetas (PLT) y linfocitos, dando un perfil pro-inflamatorio y pro-trombótico alto.^{10,13} Estas células, junto con los neutrófilos (y secundario al estímulo de IL6) degranulan el contenido citoplasmático al microambiente lo que genera más lesión y producción de radicales libres, incrementando el daño celular.¹⁰ Como consecuencia de esto, la migración leucocitaria a sitios de amplio daño tisular aumentan la señalización y alteración en la regulación inmunológica disminuyendo la población linfocitaria encargada de autolimitar los estímulos inflamatorios.^{4,14}

Otros fenómenos relacionados a la IL6 es la producción de fibrinógeno/fibrina por lesión endotelial, incremento en la proteína C reactiva (PCR) y de ferritina (FS) como reactantes de fase aguda. Los niveles de IL6 se correlacionan directamente con los de PCR y FS en C19S por estimulación directa en la producción.^{4,10,14}

Los niveles elevados de fibrinógeno son transformados por el endotelio a fibrina, aumentando el contenido de proteínas atrapados en las NETs, con el fin último de incrementar su función de confinamiento. Los Mrc incrementan la producción de plasmina destruyendo las uniones de fibrina en productos de la degradación de fibrina como el dímero D (DD), aumentando su concentración en sangre.¹³ Los niveles de dímero D en pacientes con C19S se relacionan a niveles elevados de otros reactantes de fase aguda (como la IL6 y lesión endotelial trombogénica), por lo tanto la elevación del DD en esta patología es un reflejo de la actividad inmunológica instaurada por la tormenta de citocinas. La elevación del DD puede ser explicada por diferentes fenómenos, procesos fisiopatológicos e inclusive por la propia enfermedad (36-43% de los pacientes con COVID-19). Un valor inicial alto en pacientes con formas leves puede sobre-estimar la cantidad de daño mediado por el virus, especialmente en pacientes sin datos de severidad.¹⁵

En estudios moleculares de pulmones afectados por C-SRDA, se ha demostrado que mediante enzimas de matriz extracelular, la capacidad de lisis de fibrina por los alveolos incrementa la cantidad de DD en sangre, siendo proporcional su concentración con el porcentaje de daño pulmonar.^{13,16} El papel de marcadores como PCR, FS y DD en la fisiopatología suele ser incierto al ser únicamente reactantes de fase aguda, aunque hay evidencia de qué pueden tener funciones inmunorreguladoras o de mensajeros.

Figura 1. Lista de biomarcadores en COVID-19 y el tejido o sistema involucrado.

Coagulación.	Dímero D. Fibrinógeno. Productos de la degradación de fibrina. Tiempo de protrombina y Tiempo de tromboplastina activada.
Inflamación.	Lactato deshidrogenasa. Proteína C Reactiva. Citoquinas (Interleucina—6 , Interleucina-10, Factor de Necrosis Tumoral alfa) Procalcitonina. Ferritina.
Cardiaco	NT-proBNP — Troponina T.
Hematológico.	Alteraciones relacionadas a plaquetas. Leucocitosis/Leucopenia (<i>ej.</i> Linfopenia). Neutrofilia. Reducción de CD4 y/o CD8. Relación neutrófilo/linfocitos elevada.

Lista de biomarcadores en relación al sistema y/o tejido lesionado. Reproducción de [4].

Otra molécula asociada a la evolución de pacientes C19S es la procalcitonina (PCT). Esta es una glicoproteína que corresponde al pro-péptido de la calcitonina. Es producida mayormente por las células tipo C de la glándula tiroides en condiciones normales con niveles séricos casi indetectables (0-0.5ng/mL). Al recibir un estímulo proinflamatorio, tejidos extratiroides incrementan la producción de PCT hasta niveles tal altos como >10ng/mL, especialmente el hígado, pulmón, riñón, páncreas e intestino. El estímulo que más incrementa la producción extra-tiroidea de PCT son las infecciones de origen bacteriano, aunque en proceso fúngicos, virales y oncológicos puede elevarse sin incrementar tanto los niveles.¹⁷ La presencia de elevación de PCT predice de manera adecuada la probabilidad de una sobreinfección bacteriana en pacientes con SDRA, C-SRDA y/o C19S.¹⁸ En la figura 1 se exponen la relación de los BMI con los sistemas orgánicos involucrados.

Biomarcadores y evidencia de utilidad.

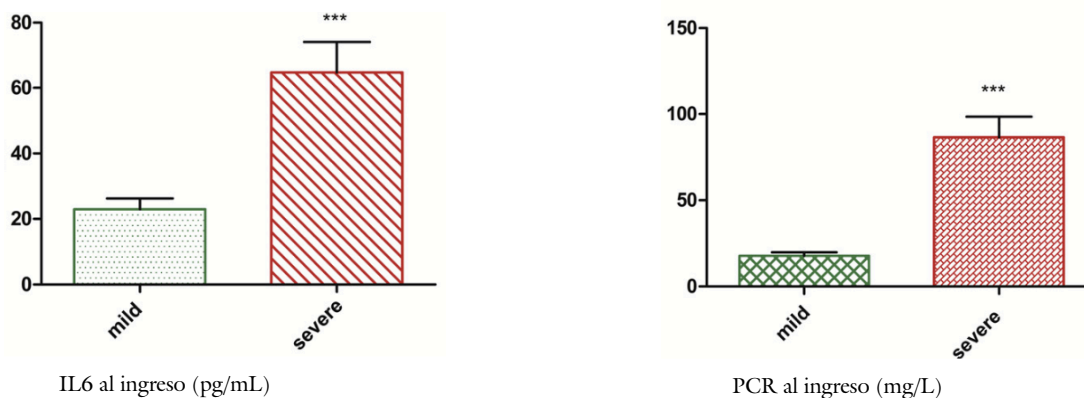
Como definición, un *biomarcador* es una característica que puede ser medida de manera objetiva y evaluada como indicador de un evento biológico normal o un proceso patológico.¹⁹ El uso de biomarcadores en COVID-19 se ha relacionado a:

- Sospecha inicial de la enfermedad.
- Confirmación y clasificación de la severidad de la enfermedad.
- Riesgo de requerir hospitalización para manejo.
- Riesgo de ser ingresado a la unida de terapia intensiva.
- Evaluar respuesta al tratamiento.
- Predecir desenlace.

Entre otros eventos, obviando la necesidad de verse ajustado a otras comorbilidades y/o terapéutica del C19S.⁴

Al inicio de la pandemia, los niveles séricos de los diferentes biomarcadores como valor único se fueron relacionado con la severidad del cuadro y el pronóstico. Liu *et al.* en pacientes tras el ingreso hospitalario relacionó los niveles elevados de IL6 a niveles mayores de marcadores inflamatorios ó reactantes de fase aguda con mayor riesgo de evolucionar a C19S, favoreciendo la hipótesis de la intensidad de la inflamación con la severidad de la enfermedad.²⁰ En 150 pacientes con COVID-19, los niveles de IL6 y FS fueron mayores en el grupo de pacientes que murieron.²¹ Similar estos

Figura 2. Niveles séricos de IL6 y PCR al ingreso hospitalario en relación a la severidad.



Niveles de biomarcadores al ingreso hospitalario en pacientes COVID-19 severos. Izquierda: interleucina-6. Derecha: Proteína C reactiva. Tomado de [3].

hallazgos reportados, en 155 pacientes hospitalizados por COVID-19 el 54.8% ($N= 85$) tenían diagnóstico de C19S y presentaban niveles elevados de IL6 al ingreso y durante la hospitalización en comparación con formas leves de la enfermedad.

Otros autores han estudiado el riesgo atribuido a la elevación de biomarcadores con el pronóstico. Liu *et al.*³ en un estudio prospectivo realizado en China, reportó que al ingreso hospitalario de 141 casos de C19S, el 67.9% y 65% tenía niveles elevados de IL6 y PCR, respectivamente. Esto atribuyó para IL6 un cociente de riesgo (HR) para mortalidad de 3.9 (IC 95%, 1.890-8.119) y para PCR un HR de 6.5 (IC 95%, 3.008-14.059). Niveles de IL6 >32.1pg/mL y de PCR >4.18mg/dL se asociaron a la mayor severidad durante la evolución.

Figura 3. Análisis de variables de riesgo atribuible para mortalidad y evolución a severidad en COVID-19.

Variable/corte	Mortalidad.			COVID-19 severo		
	Pacientes (estudios involucrados)	RM IC 95% (rango)	% de probabilidad de mortalidad	Pacientes (estudios involucrados)	RM IC 95% (rango)	% de probabilidad de C19S
Tabaquismo*	12,025(16)	1.57 (1.19-2.07)	4.3	9,147(45)	1.65 (1.25-2.15)	6.3
HAS	31,341(52)	2.02 (1.71-2.38)	6	20,817(94)	2.5 (2.21-2.9)	12.1
DM	30,303(52)	1.84 (1.61-2.1)	5.6	21,381(97)	2.51 (2.2-2.87)	13.2
Obesidad*	9,127(3)	1.41 (1.15-1.74)	3.1	1,140(8)	3.74 (2.37-5.89)	18.7
PCT > >0.05ng/mL	4,735(10)	12.42 (7.18-21.5)	32.3	7,923(28)	5.13 (3.16-8.35)	24.8
DD >1000ng/mL	4,361(17)	4.81 (3.15-7.34)	11.2	6,356(24)	3.27 (2.46-4.36)	12.5
PCR >1mg/dL	2,107(8)	6.6 (3.36-12.99)	7.9	9,094(37)	4.5 (3.1-6.23)	13.2
IL6 >20pg/mL	4,36(4)	1.31 (0.14-12.27)	22	1,211(7)	7.36 (2.97-18.27)	19.7
SOFA >2pts	585(3)	1.97 (1.22-3.2)	7.3	92(2)	21.31 (6.26-72.6)	5 63

Abreviaturas: DM: Diabetes mellitus. DD: Dímero D. HAS: Hipertensión arterial sistémica. IC 95%: Índice de Confianza 95%. IL6: Interleucina-6. PCR: Proteína reactiva. PCT: Procalcitonina. RM: Razón de Momios. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment* por sus siglas en inglés. *Consumo actual o previo de tabaco. **Definido con índice de masa corporal 25-30kg/m². Reproducido de [7].

De forma aislada, Huang *et al.*²³ demostró que niveles de PCR >1mg/dL se relacionada a mal pronóstico. Otros estudios encontraron que niveles >26mg/dL de PCR puede servir como punto de corte para predecir progresión de la enfermedad a formas severas.²⁴

La participación del DD en el pronóstico de los pacientes ha sido evaluado tanto en estudios de cohorte histórico como prospectivo, relacionando la lesión endotelial y el estado de hipercoagulabilidad a la severidad de la enfermedad de forma inicial.⁴ Niveles séricos de DD >2,000ng/mL tuvieron una relación directa con las severidad de la enfermedad en diferentes estudios prospectivos.²⁵⁻²⁷

En el tiempo, se han publicado múltiples estudios evaluando el poder pronóstico de los diferentes biomarcadores pero usualmente con números reducidos de pacientes o con heterogeneidad entre sus resultados, sin embargo diferentes meta-análisis y revisiones sistematizadas han demostrado una asociación significativa entre los biomarcadores y el pronóstico final del paciente con COVID-19.^{7-9,23,28,29}

Izcovich *et al.*⁷ realizaron un meta-análisis de 207 artículos comprendiendo 57,044 pacientes con COVID-19. Evaluaron el riesgo atribuible de PCR, PCT, DD, FS e IL6 a la mortalidad y a la severidad de la enfermedad, analizando otras variables de riesgo como características demográficas y comorbilidades (tabla 2). La elevación de biomacadores demostró conferir mayor riesgo de mortalidad y mal pronóstico, donde la IL6 y PCT tuvieron el mayor HR (7.36 y 5.13, respectivamente) para evolucionar a un cuadro mas severo, por otro lado la PCR se le atribuyó mayor riesgo de mortalidad (HR 6.6). Estos resultados son compatibles con otros reportados en un

meta-análisis de 16 estudios de población China, comprendiendo 3,962 pacientes con COVID-19, relacionando las concentraciones séricas de PCT, PCT e IL6 se a peor severidad del cuadro.⁵

Figura 4. Riesgo atribuible a PCR, PCT y DD para desarrollar COVID-19 severo.

Variable/corte	Pacientes (estudios involucrados)	RM IC 95%(r)	Riesgo mayor
PCT >0.5ng/mL	6,031(21)	6.33 (4.24-9.45)	6 veces mayor riesgo
PCR >1mg/dL	4,843(20)	3.97 (2.89-5.45)	4 veces mayor riesgo
DD >500ng/mL	4,862(16)	3.39 (2.66-4.33)	3 veces mayor riesgo

Abreviaturas: DD: Dímero D. PCR: Proteína reactiva. PCT: Procalcitonina. Referencia de [9].

En una revisión sistemática de 12 estudios que evaluaron interleucina-6 en población críticamente enferma, encontraron en mayores concentraciones y mas frecuentemente elevados en los casos severos.²⁹ Tjendra *et al.* demostró que la IL6 fue el biomarcador con mayor sensibilidad para la progresión de la enfermedad, con mayor especificidad en niveles >10pg/mL.³⁰

La evidencia en referencia a la ferritina sérica ha sido contraria entre los estudios. La ferritina sérica ha demostrado que la elevación de su concentración se relaciona a mayor actividad inflamatoria, sin embargo en pacientes con COVID-19 severo no se ha relacionado de manera significativa con la mortalidad o la severidad de la enfermedad.^{31,32} Una explicación a esto es la temporalidad en que la ferritina suele elevarse, teniendo el mayor pico de forma más tardía en comparación a otros marcadores inflamatorios que se elevan de manera temprana.³³ En comparación con la PCR ultrasensible (que se eleva en las primeras horas tras iniciada la reacción inflamatoria) la elevación de FS suele ser de 5-6 días después al pico máximo de inflamación en pacientes críticamente enfermos, correlacionando de manera directa los niveles de FS con la mortalidad especialmente al ser cuantificados durante la evolución.^{8,23,33}

En un estudio multicéntrico Italiano publicado en Agosto 2021 se evaluó en 1,260 pacientes críticamente enfermos por COVID-19 severo los factores de riesgo asociados a mortalidad durante su estancia en la unidad de terapia intensiva. Se reportó una mortalidad de 33.81% ($N=426$). De forma inicial, un puntaje de SOFA >4 pts demostró un HR 1.2 (1.18-1.33) para predecir mortalidad al ingreso a la terapia intensiva durante la evolución. De igual manera, se encontró que los valores aislados de múltiples biomarcadores (*ej.* IL6, PCR, PCT, DD, FS) no se asoció a mortalidad en comparación con la tendencia en el tiempo, planteando una disyuntiva con lo descrito en la bibliografía durante la pandemia.³⁴ Por otro lado, Malik *et al.*⁹ realizaron un meta-análisis de 32 estudios retrospectivos y prospectivos internacionales ($N=10,491$ pacientes hospitalizados) para identificar el valor de diferentes biomacadores con el desenlace, demostrando el riesgo atribuible a la mortalidad con la elevación de cada uno de ellos (Tabla 3).

Indudablemente la evidencia señala que los biomacadores tienen un papel en el seguimiento y pronóstico de población hospitalizada por COVID-19 así como en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 severo. El objetivo de nuestro estudio es comparar biomarcadores asociados a mortalidad y mal pronóstico en pacientes COVID-19 severo con escalas de mortalidad estandarizadas para pacientes críticamente enfermos dentro de nuestra población.

Planteamiento del Problema.

P: Pacientes con COVID-19 severo bajo ventilación mecánica invasiva.

I: Medición de biomarcadores al ingreso hospitalario.

C: Valores de biomarcadores altos contra bajos.

O: Mortalidad y severidad de la enfermedad.

¿En pacientes con COVID-19 severo bajo ventilación mecánica invasiva los niveles de biomarcadores al ingreso se relacionaran a mortalidad y severidad de la enfermedad?

Justificación.

El pronóstico de la infección generada por el SARS-CoV-2 puede generar llegar a ser severa en el 5-14% de toda la población infectada, donde el 5-25% ingresan a la UTIR y en el 60-70% es necesario el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) tras su ingreso para el manejo de la hipoxemia y el distress respiratorio. La falla respiratoria acompañada de otras lesiones orgánicas son los responsables de los desenlaces fatales en los pacientes con COVID-19 severo. En un esfuerzo por predecir el pronóstico y desenlace de estos pacientes, diferentes escalas de severidad estandarizadas para la población de la terapia intensiva han logrado escalonar el impacto de la infección así como clasificar la gravedad de la falla orgánica múltiple, ofreciendo un pronóstico de mortalidad en diferentes temporalidades específicas, sin embargo se ha descrito que no tienen una relación perfectamente lineal con el desenlace final. El estudio de biomarcadores en la población críticamente enferma ha demostrado predecir de manera independiente la evolución y mortalidad de estos pacientes, tomando en cuenta que no son tomados medidos en las escalas de severidad preestablecidas. Con un papel importante en la fisiopatología de la infección, los biomarcadores logran la cuantificación del proceso fisiopatológico de la infección y hacen objetiva la medición del involucro del virus en el pronóstico. Lo que se propone es estudiar la relación que tienen los niveles séricos de proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, Interleucina-6 y Ferritina en pacientes con COVID-19 severo bajo VMI al ingreso con la severidad, pronóstico y mortalidad de la infección cuantificado con escalas de gravedad (APACHE-II, SAPS-II y SOFA), días de estancia dentro y fuera de la UTIR y parámetros de lesión pulmonar (días de ventilación mecánica invasiva, distensibilidad estática del sistema respiratorio [Cr_s'], presión arterial de CO₂ [PaCO₂] y relación PaO₂/FiO₂). Se hipotetiza una relación directamente proporcional de los niveles séricos de dichos biomarcadores con la severidad y mortalidad de la infección en nuestra población.

Objetivos.

- *Primario.*

I.- Relacionar los niveles séricos de PCR, PCT, DD, IL6 y FS de pacientes COVID-19 severo bajo ventilación mecánica invasiva al ingreso a la UTIR con la mortalidad.

- *Secundarios.*

I.- Relacionar los niveles séricos de PCR, PCT, DD, IL6 y FS de pacientes COVID-19 severo bajo ventilación mecánica invasiva al ingreso a la UTIR con la severidad de la enfermedad clasificado mediante SOFA, APACHE-II y SAPS-II.

2.- Relacionar los niveles séricos de PCR, PCT, DD, IL6 y FS de pacientes COVID-19 severo bajo ventilación mecánica invasiva al ingreso a la UTIR con los días de estancia hospitalaria, días de estancia dentro de la UTIR y días de ventilación mecánica invasiva.

3.- Relacionar los niveles séricos de PCR, PCT, DD, IL6 y FS de pacientes COVID-19 severo bajo ventilación mecánica invasiva al ingreso a la UTIR con la severidad de la lesión pulmonar medidos mediante las Crs², PaCO₂, relación PaO₂/FiO₂ iniciales.

Objetivos.

- Hipótesis alterna. Los niveles de biomarcadores al ingreso a la unidad de terapia intensiva se asocian a un mayor riesgo de mortalidad, severidad o mal pronóstico de la enfermedad en pacientes con COVID-19 severo bajo ventilación mecánica invasiva.
- Hipótesis nula. Los niveles de biomarcadores al ingreso a la unidad de terapia intensiva no se asocian a un mayor riesgo de mortalidad, severidad o mal pronóstico de la enfermedad en pacientes con COVID-19 severo bajo ventilación mecánica invasiva.

Población.

Se realizó la evaluación en pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva respiratoria COVID-19 del Centro Médico ABC campus Observatorio que fueron usuarios de ventilación mecánica invasiva al ingreso hospitalario.

Diseño.

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo y longitudinal.

Modelo arquitectónico de la investigación.

- Estado basal.

Se estudió pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmados por PCR-TR para SARS-CoV-2 y clasificado como severo por la presencia de hipoxemia con saturación periférica de oxígeno <90% al aire ambiente y/o con falla respiratoria aguda, que fueran trasladados a la unidad de terapia intensiva al ingreso hospitalario.

· Criterios de inclusión.

- 1.- Pacientes mayores o igual a 18 años.
- 2.- Diagnóstico de falla respiratoria aguda tras el ingreso a la UTIR.
- 3.- Inicio de ventilación mecánica invasiva en las primeras 48 horas tras el ingreso a UTIR.

· Criterios de exclusión.

- 1.- Manejo de la hipoxemia mediante oxígeno suplementario sin presión positiva.
- 2.- Manejo de la hipoxemia mediante ventilación mecánica no invasiva.
- 3.- Inicio de la ventilación mecánica invasiva más de 48 horas posteriores tras el ingreso a UTIR.
- 4.- Pacientes intubados por otras causas.
- 5.- Pacientes en estado post-paro cardiorespiratorio previo al ingreso a la UTIR.
- 6.- Pacientes con diagnóstico de enfermedades con sobrevida basal <6 meses previo al ingreso.

- Estratificación pronóstica.

· Estratificación cronométrica.

Edad: 18-90 años

Tiempo de evolución: Días de inicio de la sintomatología y llegada al servicio de terapia intensiva respiratoria.

· Estatus.

Sexo: Masculino/femenino.

Constitución física: índice de masa corporal (IMC).

Severidad: APACHE-II, SAPS-II y SOFA

· Morfológica.

Niveles séricos de Proteína C reactiva.

Niveles séricos de Procalcitonina.

Niveles séricos de Dímero D.

Niveles séricos de Interleucina-6.

Niveles séricos de Ferritina.

· Comorbilidad.

Sobrepeso y Obesidad.

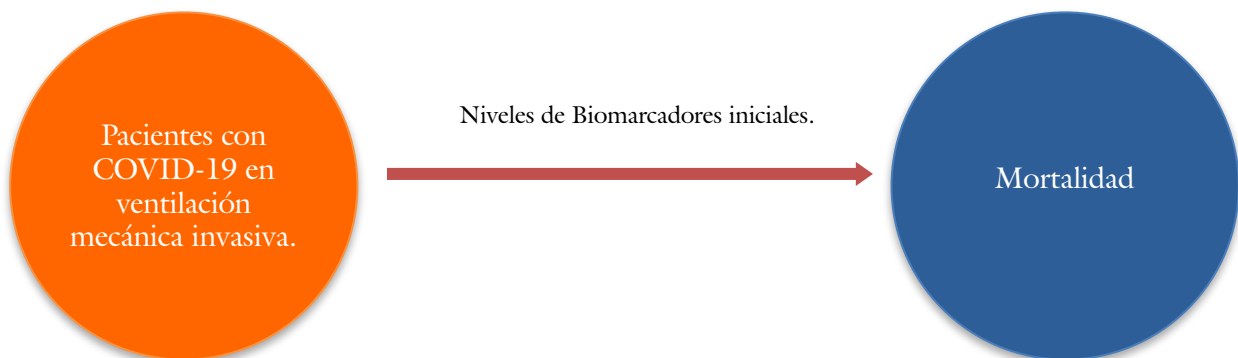
Diabetes mellitus tipo 2 (DM).

Hipertensión arterial sistémica (HAS).

Uso previo o actual de tabaco.

· SAPS-II, APACHE-II, SOFA.
· Días de estancia hospitalaria y de estancia en UTIR, Días de VM.
· Crs', PaCO₂, relación PaO₂/FiO₂

- **Diagrama de flujo.**



Procedimientos.

- Medición Basal.

Por medio del sistema de archivo electrónico se realizó la búsqueda de los pacientes que involucren los ingresos en la unidad de terapia intensiva respiratoria en el año 2020. Se obtendrán los datos demográficos de la población así como características de somatometría y comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, uso de tabaco). Se obtendrán los niveles iniciales séricos de proteína C Reactiva, procalcitonina, dímero D, interleucina-6 y ferritina. Se determinó una concentración elevada de los biomarcadores por los cortes altos de nuestro laboratorio: (PCR ≥ 0.5 mg/dL, PCT ≥ 0.5 ng/mL, IL6 ≥ 4 pg/mL, DD $\geq 2,000$ ng/mL y FS ≥ 150 ng/mL).

- Mediciones de Seguimiento.

No hay seguimiento por los objetivos del estudio.

- Mediciones de Desenlace.

Por medio del sistema de archivo electrónico se realizó la búsqueda de los días de estancia hospitalaria al egreso o a la defunción, junto con los días de estancia dentro de la unidad de terapia intensiva. Se documentó mediante la nota de ingreso a la unidad de terapia intensiva las escalas de severidad inicial calculadas así como los gases iniciales (PaO_2 , PaCO_2 , Distensibilidad del sistema respiratorio) en las hojas de monitoreo ventilatorio invasivo.

- Cálculo de Muestra.

Tomando en cuenta estudios publicados^{21,22,27} los cuales estudiaron la mortalidad asociada a biomarcadores en COVID-19, se calculó con OPEN-EPI un tamaño de muestra necesario de 122 pacientes, con OR de 8.3, índice de confianza del 95% y potencia beta del 80%.

- Análisis estadístico.

La descripción de las características generales de la población en estudio (estratificación pronóstica), se realizó utilizando las pruebas de normalidad con Kolmogorov-Smirnov, para las variables cuantitativas, como la edad y las pruebas bioquímicas, donde un valor de $P > 0.05$ se consideró distribución normal, por lo que se resumió con media y desviación estándar, para las variables de libre distribución se utilizó como medida de tendencia central la mediana y como medida de dispersión rango intercuartílico, mientras que para las variables cualitativas nominales, tales como sexo y comorbilidades, se resumió como número y porcentaje.

Posteriormente se agruparon los niveles de biomarcadores (Interleucina – 6, Dímero – D, Proteína C reactiva, Procalcitonina, Ferritina) entre niveles altos y bajos (cortes específicos de nuestro laboratorio) para contrastar si existen diferencias entre el estado basal de acuerdo a la asignación de la maniobra, para las variables cualitativas se utilizó χ^2 , para las cuantitativas de distribución normal, t de Student, mientras que para las cuantitativas de libre distribución U Mann Whitney.

Finalmente, para conocer la asociación de los marcadores bioquímicos, el estado clínico al ingreso hospitalario (APACHE-II, SAPS-II y SOFA) y la mortalidad se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan Meier, con lo cual se identificó las variables que tiene mayor relación con el desenlace.

Aspectos éticos.

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en :

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud título Segundo, Capítulo 1:
- Art. 16. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándose sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

El presente proyecto de investigación fue sometido a los comités de bioética e investigación de este Centro Médico para su revisión.

Resultados.

· Características demográficas.

Durante el intervalo de tiempo establecido, se incluyeron 141 pacientes al estudio. La totalidad de la distribución de la población se describen en la tabla 1. Con una distribución entre hombres y mujeres del 77.3% ($N=109$) y 22.7% ($N=32$), respectivamente. La media de edad fue de 58.8 ± 12.8 años. Las comorbilidades más frecuentes en toda la población fueron la diabetes mellitus tipo 2 (27.7%) y la hipertensión arterial sistémica (47.5%). De forma conjunta, se presentaron en el 24.8% ($N=35$) de la población total. La DM y la HAS fueron más frecuente en hombres, con un 30.2% ($N=33$) y 45.8% ($N=50$) respectivamente. En hombres, la combinación de DM + HAS se presentó en 27 (81.8%) de los 33 pacientes con ambas patologías. La historia de tabaquismo previo al ingreso fue del 24.8% ($N=35$), donde el 68.5% ($N=24$) de ellos eran mujeres. Aunque la media de IMC en la población dentro de la unidad era obesa (28kg/m^2), el 35.4% ($N=25$) de ellos tenían un IMC $<25\text{kg/m}^2$.

La gravedad del cuadro fue variada en la población, donde la media de puntaje de las escalas para para mayor falla orgánica múltiple (SOFA) y/o peor pronóstico al ingreso (SAPS-II y APACHE-II) fue inferior a los cortes propuestos para el análisis. Teniendo en cuenta esto $>15\%$ de la población tenía un pronóstico de mortalidad mayor del 50% al ingreso hospitalario. El 3.54% ($N=5$) pacientes presentaron de manera conjunta puntajes superiores al corte específico de las tres escalas, de los cuales 4 fallecieron.

Con respecto a los gases arteriales iniciales, el 36.9% ($N=52$) presentó $\text{PaO}_2 >150$ mmHg al ingreso contra el 63.1% ($N=89$) que que presentó ≤ 150 mmHg.

De de manera inversa, la hipercapnia ($\text{PaCO}_2 >50$ mmHg) se presentó únicamente en el 27% ($N=38$) de los casos, contra un 73% ($N=103$) que no la presentó de forma inicial. La falla respiratoria hipercápnica e hipoxémica ($\text{PaCO}_2 >50$ mmHg más $\text{PaO}_2 \leq 150$ mmHg) se presentó en el 27.5% de los casos. La hipoxemia fue el trastorno respiratorio más común al ingreso.

El 80.1% ($N=113$) de los pacientes presentaron una $\text{Crs}' >30$ mL/cmH₂O contra un 19.9% ($N=28$) que tenía una peor mecánica ventilatoria inicial. Sin embargo el 78.5% ($N=22$) de los pacientes con $\text{Crs}' <30$ mL/cmH₂O tenían una $\text{PaO}_2 \leq 150$ mmHg. Esta relación no se vió en los niveles de PaCO_2 donde el 46.4% ($N=13$) tenían $\text{Crs}' <30$ mL/cmH₂O al inicio de la ventilación mecánica invasiva. La mortalidad reportada fue del 17.7% ($N=25$). El promedio de días de estancia hospitalaria 24.5 (11-215), con un promedio de días en la UTIR de 19 (4-111) y promedio de días bajo VMI 13.9 (3-94).

· Biomarcadores y niveles iniciales.

La distribución de los niveles altos y bajos de los BMI en la población se refleja en la tabla 2. La presencia de los 5 biomarcadores con niveles altos se presentó en el 9.9% ($N=14$). Ningún paciente presentó todos los BMI bajos. En toda la población, se encontraron niveles altos de: PCR 98.6% ($N=139$), PCT 45.4% ($N=64$), IL6 78% ($N=110$), DD 25.5% ($N=36$) y FS 96.5% ($N=136$) al ingreso. Los BMI más frecuentemente elevados en todas las poblaciones fue la FS y PCR, por el contrario, el DD y la PCT fueron los BMI con menor prevalencia en su elevación inicial. El 75.9%

(N=107) presentó ≥ 3 BMI elevados contra el 24.1% (N= 34) con ≤ 2 BMI elevados. La proporción de hombres con ≥ 3 BMI elevados fue mayor que en las mujeres, en el 70.9% (N=100) y 5% (N=7) respectivamente.

A excepción del DD, todos los BMI se encontraron elevados en quienes tenían escalas de gravedad mayores. Los niveles de PCT altos se relacionaron mas frecuentemente en quienes tenían un SOFA ≥ 10 pts (73.9% [N=17] vs. 26.1% [N=6]), sin ser equiparable en niveles de PCT bajos con SOFA ≤ 9 pts (40.7% [N=48] vs. 59.3% [N=70]).

· Desenlace primario y secundario.

Los pacientes con ≥ 3 BMI elevados presentaron un mayor riesgo relativo (RR) para la mortalidad durante su estancia hospitalaria con un RR de 1.15 (IC 95%, 0.96-1.35) sin significancia estadística. Presentar ≥ 3 BMI elevados se asoció a ≥ 15 días de hospitalización (RR 2.72 [IC 95%, 1.31-5.62]), ≥ 10 días dentro de la UTIR (RR 2.86 [IC 95%, 1.37-5.96]) y a ≥ 7 días bajo VMI

(RR 3.02 [IC 95%, 1.3-7]), con significancia estadística (tabla 3). Duraciones mayores de días de estancia hospitalaria (≥ 21 días) no se relacionaron con los niveles iniciales de BMI, en comparación con estancias en UTIR ≥ 15 días (RR 1.6 [IC 95%, 1.1-2.2]) y de VMI por ≥ 11 días (RR 3.22 [IC 95%, 1.71-3.97]).

Tras la agrupación de los niveles de BMI (≤ 2 y ≥ 3 elevados), no hubo diferencia estadística entre las poblaciones con mayor riesgo a mal pronóstico (tabla 4), a excepción del grupo de edad ≥ 60 años con un RR 5.75 (IC 95%, 1.34-24.76, $P=0.01$). Los pacientes con HAS tuvieron una tendencia a peor pronóstico con un RR de 3.32 (IC 95%, 0.97-2.87, $P=0.04$). El desenlace primario de mortalidad por curvas de Kaplan-Meier en toda la población se alcanzó al 50% en el día +39 de estancia hospitalaria, en el día +35 (± 0.85) en UTIR y en el día +30 (± 1.27) de VMI. Entre los grupos de BMI elevados (≤ 2 y ≥ 3), no hubo diferencia en las curvas de supervivencia y los días de hospitalización (39.7 vs 39.9 días), sin embargo se encontró diferencia entre la supervivencia y los días de estancia en UTIR (28 vs 34 días) y días bajo VMI (27 vs 33 días).

Tabla 1. Características demográficas de la población.

Variable	N = 141
Hombres — N (%)	109 (77.3)
Edad — años (DE)	58.8 \pm 12.8
Índice de Masa Corporal — kg/m ² a	28 (25.7, 33.1)
Comorbilidades. n (%)	
DM Tipo 2.	39 (27.7)
HAS.	67 (47.5)
Tabaquismo.	35 (24.8)
Escalas pronosticas iniciales. n (%)	
SAPS II — puntos ^a	27 (2.5-39)
SAPS II ≥ 50 pts.	24 (17)
APACHE II — puntos ^a	12 (8-18)
APACHE II ≥ 25 pts.	10 (7.1)
SOFA — puntos ^a	6 (3-8.5)
SOFA ≥ 10 pts.	23 (16.3)
Ventilación y Gasometría	
PaO ₂ — mmHg ^a	122 (83, 195.4)
PaCO ₂ — mmHg ^a	43 (37, 51)
Crs ^a — mL/cmH ₂ O (DE)	39.1 \pm 12.2
BMI. mediana (Percentil 25-75)	
PCR — mg/mL	16.4 (9.3, 27.8)
PCT — ng/mL	0.4 (0.2, 1.2)
IL6 — pg/mL	196 (83.3, 484)
DD — ng/mL	1219 (774, 2002)
FS — ng/mL	1535 (1007.5, 2592.5)

^a Rangos intercuartílicos. Abreviaciones: BMI: biomarcadores inflamatorios iniciales, Crs^a: Distensibilidad estática del sistema respiratorio, DD: dímero D, DM: diabetes mellitus, FS: Ferritina sérica, HAS: hipertensión arterial sistémica, IL6: Interleucina-6, PaO₂: Presión arterial de oxígeno, PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina.

Para determinar el poder pronóstico de las escalas usadas en nuestra población, el análisis de supervivencia por Kaplan-Meier de las escalas SAPS-II, APACHE-II y SOFA en los puntajes especificados, demostraron distribuciones diferentes. Para el SAPS-II y supervivencia, se encontró

diferencia en los días de hospitalización (<50 pts: 46 días vs ≥50 pts: 33 días) y días de estancia en UTIR (<50 pts: 36 días vs ≥50pts: 32 días), sin diferencias en los días de VMI (<50 pts: 31 días vs ≥50pts: 30 días). En el caso del APACHE-II y supervivencia, se encontró diferencia en los días de hospitalización (<25 pts: 40 días vs ≥25 pts: 30 días) y en los días de estancia en UTIR (<25 pts: 34 días vs ≥25 pts: 30 días). No se encontró diferencia en los días de VMI y supervivencia (<25 pts: 31 días vs ≥25 pts: 30 días). En cuanto al puntaje de SOFA y supervivencia, la única diferencia se encontró en los días de hospitalización (<10 pts: 40 días vs ≥10 pts: 35 días), sin diferencia en los días de estancia en la UTIR (<10 pts: 37 días vs ≥10 pts: 36 días) ó los días de VMI (<10 pts: 31 días vs ≥10 pts: 30 días). Tomando en cuenta las comorbilidades y características de los pacientes, el género reportó relevancia en los días de la VMI al desenlace, siendo en las mujeres en el día +22 y en hombres en el día +31. Este fenómeno, no se presentó en los días de estancia hospitalaria o dentro de la UTIR. La DM2 y la historia de tabaquismo, no presentó diferencia entre los días al desenlace, a diferencia de pacientes hipertensos y los días de estancia en UTIR (HAS: 28 días vs no HAS: 33 días) y días de VMI al desenlace (HAS: 24 días vs no HAS: 28 días).

Tabla 2. Distribución de Biomarcadores por grupos en niveles Altos y Bajos.

N — %	PCR <0.51	PCR ≥0.51	PCT <0.5	PCT ≥0.5	IL6 <41	IL6 ≥41	DD <2000	DD ≥2000	FS <150	FS ≥150	
	mg/mL	mg/mL	ng/mL	ng/mL	pg/mL	pg/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		
Hombres	109	1 (0.9)	108 (99.1)	58 (53.2)	51 (46.8)	17 (15.6)	92 (84.4)	82 (75.2)	27 (24.8)	0 (0)	109 (100)
Mujeres	32	1 (3.1)	32 (96.9)	19 (59.4)	13 (40.6)	4 (12.5)	28 (87.5)	23 (71.9)	9 (28.1)	2 (6.3)	30 (93.7)
≥60 años	69	2 (2.9)	67 (97.1)	33 (47.8)	36 (52.2)	7 (10.1)	62 (89.9)	49 (71.0)	20 (29.0)	0 (0)	69 (100)
<60 años	72	0 (0)	72 (100)	44 (61.1)	28 (38.9)	14 (19.4)	58 (80.6)	54 (75)	8 (25)	2 (2.8)	70 (97.2)
IMC ≥28 kg/m ²	71	0 (0)	71 (70.0)	40 (56.3)	31 (43.7)	8 (11.3)	63 (88.7)	57 (80.3)	14 (19.7)	2 (2.8)	69 (97.2)
IMC <28 kg/m ²	70	2 (2.9)	68 (97.1)	37 (52.9)	33 (47.1)	13 (18.6)	57 (81.4)	45 (64.3)	25 (35.7)	1 (1.4)	69 (98.6)
Comorbilidades											
DM2	39	0 (0)	39 (100)	22 (56.4)	17 (43.6)	6 (15.4)	33 (84.6)	28 (71.8)	11 (28.2)	0 (0)	39 (100)
No DM2	102	2 (2)	100 (98)	54 (52.9)	48 (47.1)	15 (14.7)	87 (85.3)	76 (74.5)	26 (25.5)	2 (2)	100 (98)
HAS	67	1 (1.5)	66 (98.5)	36 (53.7)	31 (46.3)	7 (10.4)	60 (89.6)	49 (73.1)	18 (26.9)	1 (1.5)	66 (98.5)
no HAS	74	1 (1.4)	73 (98.6)	40 (54.1)	34 (45.9)	14 (18.9)	60 (81.1)	54 (73)	20 (27)	1 (1.4)	73 (98.6)
Tabaquismo	35	0 (0)	35 (100)	23 (65.7)	12 (34.3)	8 (22.9)	27 (77.1)	29 (82.9)	6 (17.1)	0 (0)	35 (100)
No Tabaquismo	106	2 (1.9)	104 (98.1)	53 (50)	53 (50)	14 (13.2)	92 (86.8)	74 (69.8)	32 (30.2)	3 (2.8)	103 (97.2)
Escalas pronósticas											
SAPS II ≥50 pts	24	0 (0)	24 (100)	9 (37.5)	15 (62.5)	3 (12.5)	21 (87.5)	15 (62.5)	9 (37.5)	0 (0)	24 (100)
SAPS II <50 pts	117	2 (1.7)	115 (98.3)	67 (57.3)	50 (42.7)	19 (16.2)	98 (83.8)	89 (76.1)	28 (23.9)	3 (2.6)	114 (97.4)
APACHE II ≥25 pts	10	0 (0)	10 (100)	4 (40)	6 (60)	1 (10.0)	9 (90.0)	7 (70)	3 (30)	0 (0)	10 (100)
APACHE II <25 pts	131	2 (1.5)	129 (98.5)	72 (55)	59 (45)	21 (16)	110 (84)	97 (74)	34 (26)	3 (2.3)	128 (97.7)
SOFA ≥10 pts	23	0 (0)	23 (100)	6 (26.1)	17 (73.9)	3 (13.0)	20 (87.0)	16 (69.6)	7 (30.4)	0 (0)	23 (100)
SOFA <10 pts	118	2 (1.7)	116 (98.3)	70 (59.3)	48 (40.7)	19 (16.1)	99 (83.9)	88 (74.6)	30 (25.4)	3 (2.5)	115 (97.5)
Ventilación											
PaO ₂ <150 mmHg	89	1 (1.1)	88 (98.9)	49 (55.1)	40 (44.9)	11 (12.4)	78 (87.6)	68 (76.4)	21 (23.6)	1 (1.1)	88 (98.9)
PaO ₂ ≥150 mmHg	52	1 (5.8)	49 (94.2)	27 (51.9)	25 (48.1)	11 (21.2)	41(78.8)	37 (71.2)	15 (28.8)	2 (3.8)	20 (96.2)
PaCO ₂ ≥50 mmHg	38	1 (2.6)	37 (97.4)	22 (57.9)	16 (42.1)	7 (18.4)	31 (81.6)	26 (68.4)	12 (31.6)	1 (2.6)	37 (97.4)
PaCO ₂ <49 mmHg	103	1 (1)	102 (99)	55 (53.4)	48 (46.6)	15 (14.6)	88 (85.4)	78 (75.7)	25 (24.3)	2 (1.9)	101 (98.1)
Cr _s ' <30 mL/cmH ₂ O	28	2 (7.1)	26 (92.9)	17 (60.7)	11 (39.3)	4 (14.3)	24 (85.7)	21 (75.0)	7 (25.0)	1 (3.6)	27 (96.4)
Cr _s ' ≥30 mL/cmH ₂ O	113	0 (0)	113 (100)	59 (52.2)	54 (47.8)	18 (15.9)	95 (84.1)	84 (74.3)	29 (25.7)	2 (1.8)	111 (98.2)

Abreviaciones: Cr_s': Distensibilidad estática del sistema respiratorio, DD: dímero D, DM: diabetes mellitus, FS: Ferritina sérica, HAS: hipertensión arterial sistémica, IL6: Interleucina-6, PaO₂: Presión arterial de oxígeno, PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina.

El cálculo del cociente de riesgo para la mortalidad de cada variable de describe en la tabla 5. La presencia de ≥ 3 BMI elevados únicamente, no alcanzó significancia estadística con un HR de 1.3 (IC 95%, 0.17-10.05). Con otras variables de forma aislada, se reportó significancia estadística en el modelo multivariado en cuanto al SAPS-II ≥ 50 pts con un HR 2.51 (IC 95%, 1.83-5.84), sin ser equiparable en otras variables.

Añadiendo al análisis la presencia de BMI elevados, el HR calculado para SAPS-II ≥ 50 pts + ≥ 3 BMI confirió mayor riesgo de mortalidad con 2.89 (IC 95%, 1.15-6.97). En otras variables, este fenómeno no alcanzó significancia estadística. En hombres con ≥ 3 BMI + SAPS-II ≥ 50 pts obtuvieron el mayor riesgo de mortalidad de todos, con un HR 3.68 (IC 95%, 1.49-9.1 $P < 0.01$). Se encontró que tener un DD $\geq 2,000$ ng/mL + APACHE-II ≥ 25 pts alcanzó significancia estadística para mortalidad con un HR 3.23 (IC 95%, 1.04-9.96 $P < 0.05$), siendo el único biomarcador específico junto con una escala de riesgo que reflejó mortalidad.

Tabla 3. Diferencia de elevación de biomarcadores con desenlaces.

Desenlace. N (%)	BMI ≤ 2 elevados	BMI ≥ 3 elevados	RR	IC 95%	P
Mortalidad.	1 (7.1)	24 (18.9)	1.15	(0.96-1.35)	0.46
Días de hospitalización ≥ 15 días.	8 (57.1)	107 (84.3)	2.72	(1.31-5.62)	0.02
Días de hospitalización ≥ 21 días.	5 (37.5)	65 (51.2)	1.31	(0.85-2)	0.27
Días de UTI ≥ 10 días.	8 (57.1)	108 (85.0)	2.86	(1.37-5.96)	0.01
Días de UTI ≥ 15 días.	3 (21.4)	65 (51.2)	1.61	(1.16-2.23)	0.03
Días de VMI ≥ 7 días.	9 (64.3)	112 (88.2)	3.02	(1.3-7)	0.03
Días de VMI ≥ 11 días.	4 (28.6)	65 (51.2)	3.22	(1.71-3.97)	0.02

Abreviaciones: BMI: Biomarcadores inflamatorios. UTI: Unidad de terapia intensiva. VMI: Ventilación mecánica invasiva

Discusión.

El análisis de los BMI ha tenido múltiples resultado de interés, con heterogeneidad entre ellos, contrarios en otros y similares en grupos de pacientes específicos (*ej.* HAS, DM2, etc). En nuestro estudio la distribución de los valores fue muy variada con algunas diferencias marcadas. El universo de pacientes estudiados ($N=141$) con COVID-19S fue pequeño con respecto a otras muestras multicéntricas e internacionales^{5,29,34} y equiparable a estudios regionales o de poblaciones específicas obteniendo resultados similares.^{6,20-22} Como observación, cada estudio estipuló un punto de corta específico para cada BMI, calculado por mayor sensibilidad o especificidad^{6,21,24} o con relación los descritos en la literatura^{7,9}, alterando así los resultados sobre la incidencia de los marcadores elevados en población severamente enferma. Otro factor importante a remarcar es la relación estudiada de BMI elevados con el pronóstico y mortalidad en las diferentes poblaciones, donde no hacen distinción entre pacientes ambulatorios, hospitalizados de urgencias o dentro de la UTI, aumentando o disminuyendo la sensibilidad en la población exclusivamente en la unida de terapia intensiva.^{5,7,9} Por otro lado, en pacientes dentro de unidades de atención especializada o al ingreso hospitalario, la correlación de los BMI suele ser más directa.⁶

La distribución del género de nuestra población fue mayormente en hombres (77.3%) a comparación de otros estudios, donde las mujeres fueron más frecuentemente hospitalizadas (65-75.8%) y con mayor severidad (75-84%).^{6,21}. Estos resultados son opuestos a los obtenidos en

cortes poblacionales italianas dentro de la UTI, donde el 77.7% era masculina y tenían un peor pronóstico en el 79.5% de los casos, muy similar a nuestros hallazgos.³⁴ Esta diferencia ha sido descrita en algunas poblaciones, donde el sexo femenino busca atención primaria de manera más temprana que su contraparte ó directamente ligado a efectos de predisposición biológica del sexo masculino.³ La edad media y el IMC dentro de la UTI fue similar a la reportada en críticamente enfermos en otros países, sin embargo no se realizó un análisis directo de la mortalidad relacionado a estas variables.

En nuestro estudio, las comorbilidades más prevalentes fueron la HAS (47.5%) y DM2 (27.7%), similar en otros estudios dentro de la UTI en el 49-52.3% y 32.1-44%, respectivamente.^{6,22} En un meta-análisis en pacientes con COVID-19 leve y severo ($N > 57,000$) la diferencia en la prevalencia de HAS y DM fue mucho más alta que en nuestra población (52% ambas) y en la población críticamente enferma ($N > 20,000$) la prevalencia fue aún mayor (94 y 97%, respectivamente). Por otro lado, en su estudio el tabaquismo en toda la población fue del 16% y en C19S en el 45%, siendo en la nuestra menor a comparación, en el 24.8%.⁷ En un estudio en 141 pacientes hospitalizados por COVID-19, la prevalencia de tabaquismo fue en el 22%, sin hacer distinción entre la severidad de la enfermedad.⁶ Zanella *et al.* en pacientes dentro de la UTI críticamente enfermos, la HAS fue la comorbilidad más prevalente (48.2%) seguido por la DM2 (18.1%), presentándose de forma conjunta en el 27% de los casos, contra 24.8% dentro de nuestra población.³⁴ En 150 pacientes con C19S en China, la prevalencia de HAS y DM fue del 43 y 18%, respectivamente.

Los hombre tuvieron un peor pronóstico (72% *vs* 28%) y mayor mortalidad (65% *vs* 35%), reflejando los hallazgos en nuestra población con un número similar de pacientes estudiados.²¹.

En cuanto a la distribución de las escalas de mortalidad, la mayoría de los estudios mencionan el puntaje del SOFA como estándar de severidad.^{34,7} Ningún otro estudio reportó el cálculo de escalas como SAPS-II y APACHE-II dentro de la población. En el por Zanella *et al.*, la mediana del SOFA fue de 4 (3-5) en la población general siendo mayor en la nuestra (6 [3-8]) sin embargo, la población con mayor mortalidad no tuvo una escala de SOFA mayor (4 [3-5]), siendo similar a nuestros hallazgos.³⁴ En el meta-análisis realizado por Izcovich *et al.*, la escala de SOFA >2pts solo se presentó en el 2% de toda la población

Tabla 4. Diferencias entre número de BMI elevados por grupo y pronóstico.

Variable. N (%)	BMI ≤2	BMI ≥3	RR	IC95%	P
	elevado	elevados			
N=141					
Hombres.	9 (6.3)	100 (70.9)	2.06	(0.63-6.64)	0.31
Edad ≥60 años.	2 (1.4)	67 (47.5)	5.75	(1.34-24.76)	0.01
IMC ≥28 — kg/m ² .	7 (4.9)	64 (45.3)	1.01	(0.38-2.74)	0.98
Comorbilidades					
DM tipo 2.	4 (2.8)	35 (24.8)	0.96	(0.32-2.87)	1.00
HAS.	3 (2.1)	64 (45.3)	3.32	(0.97-11.39)	0.04
Tabaquismo.	5 (3.5)	30 (21.2)	0.59	(0.21-1.66)	0.34
Escalas pronosticas					
SAPS II ≥50 pts.	1 (0.7)	23 (16.3)	2.67	(0.37-19.43)	0.46
APACHE II ≥25 pts.	1 (0.7)	9 (6.3)	0.99	(0.14-6.83)	1.00
SOFA ≥10 pts.	1 (0.7)	22 (15.6)	2.53	(0.35-18.43)	0.47
Ventilación y Gasometría.					
PaO ₂ ≤150 mmHg.	8 (6.3)	81 (57.4)	1.28	(0.47-3.50)	0.63
PaCO ₂ >50 mmHg.	5 (3.5)	33 (23.4)	0.66	(0.24-1.86)	0.53
Crs' ≤30 mL/cmH ₂ O.	6 (4.2)	22 (15.6)	0.33	(0.13-0.88)	0.03

Abreviaciones: BMI: Biomarcadores inflamatorios, Crs': Distensibilidad estática del sistema respiratorio, DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, IMC: índice de masa corporal, PaO₂: Presión arterial de oxígeno, PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono.

Tabla 5. Modelo multivariado de Cox para mortalidad con BMI 3-5 elevados.

Covariable	HR	IC95%	P
BMI ≥3	1.308	(0.17-10.05)	0.80
SAPS II ≥50 pts.	2.51	(1.83-5.84)	0.03
APACHE II ≥25 pts.	2.14	(0.30-14.99)	0.44
SOFA ≥10 pts.	0.80	(0.13-5.83)	0.90
PaO ₂ ≤150 mmHg.	0.87	(0.35-2.2)	0.79
PaCO ₂ >50 mmHg.	1.71	(0.71-4.11)	0.22
Crs' ≤30 mL/cmH ₂ O.	0.45	(0.19-1.09)	0.08
BMI ≥3 + SAPS II ≥50 pts.	2.89	(1.15-6.97)	0.01
BMI ≥3 + APACHE II ≥25 pts.	2.143	(0.31-14.99)	0.44
BMI ≥3 + SOFA ≥10 pts.	0.894	(0.14-5.84)	0.91
BMI ≥3 + PaO ₂ ≤150 mmHg.	0.89	(0.36-2.20)	0.80
BMI ≥3 + PaCO ₂ >50 mmHg.	1.72	(0.72-4.12)	0.22
BMI ≥3 + Crs' ≤30 mL/cmH ₂ O.	0.46	(0.19-1.11)	0.08

Abreviaciones: BMI: Biomarcadores inflamatorios, Crs': Distensibilidad estática del sistema respiratorio, PaO₂: Presión arterial de oxígeno, PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono.

hospitalizada y únicamente en el 3% de la población finada por COVID-19, sin reportar los valores en pacientes dentro de la UTI.⁷ En nuestro estudio, la escala de SOFA >2pts se presentó en el 87.9% ($N=124$), en quienes murieron en el 92% del total de fallecidos ($N= 25$) y en el 16.1% ($N=23$) de la población total. En la literatura, el corte de gravedad del SOFA que ha demostrado relación con a mortalidad es de >2pts (OR 1.97 [IC 95%, 1.22-3.2])⁷ ó SOFA >4pts (1.2 [IC 95%, 1.18–1.33]).³⁴ En nuestro estudio, el SOFA no demostró relación con la mortalidad, aún realizando el análisis con un puntaje >2pts o con un puntaje que pronostique una mortalidad >50% (SOFA ≥ 10 pts), situación similar con el APACHE-II. Esto se puede deber a que nuestra población únicamente evaluaba pacientes con severidad mayor de la enfermedad al inicio (COVID-19 severo) y que >80% al ingreso tenía un puntaje mayor al descrito en la literatura (en el caso del SOFA). Esta situación se presentó de igual manera con el uso del APACHE-II. En el caso del SAPS-II de manera aislada, un puntaje ≥ 50 demostró un peor pronóstico a mortalidad que el resto de las escalas, con un HR 2.51 (IC 95%, 1.83-5.84). No se ha descrito en otro estudio el uso de SAPS-II para pronóstico de mortalidad en pacientes con C19S.

Otros hallazgos que no se han reportado en los estudios, es la relación de las escalas de severidad con el pronóstico hospitalario. En nuestro análisis tanto el SAPS-II ≥ 50 pts, APACHE-II ≥ 25 pts ó SOFA ≥ 10 pts se relacionaron con mayor número de días de hospitalización, reflejando mayor severidad al inicio del cuadro. Sin embargo, únicamente el SAPS-II y el APACHE-II se relacionaron con los días dentro de la UTI. En el caso particular del SAPS-II fue la única escala que se asoció a mayor días de VMI. Esto puede ser explicado por la incidencia de mayor severidad del cuadro de forma inicial en nuestra población.^{2,5} La mortalidad predicha (en los cortes seleccionados) de las escalas pronósticas utilizadas es mayor al 50% en el tiempo de estudio, sin embargo al modificar el corte a mortalidad a $\geq 10\%$ (SAPS-II ≥ 30 pts, APACHE-II ≥ 10 pts y/o SOFA ≥ 4 pts) se mantuvo con una alta prevalencia inicial en el daño orgánico, presentando un mayor puntaje de: SAPS-II ≥ 30 pts 41.8% ($N= 59$), APACHE-II ≥ 10 pts 63.8% ($N= 90$) y SOFA ≥ 4 pts 65.2% ($N= 92$). Por eso, creemos que el uso de SAPS-II al inicio del cuadro en C19S puede tener un mejor poder pronóstico tanto de severidad como de mortalidad que el uso de otras escalas estandarizadas, pero esperaríamos el mismo efecto en el resto de las escalas pronóstica.

El análisis de los gases arteriales iniciales no demostró diferencia en el riesgo de mortalidad o peor pronóstico, probablemente por qué todos los pacientes tenían una relación PaO₂/FiO₂ de mal pronóstico (<200 mmHg) de forma inicial, con una mediana <150 mmHg (122 [83-195]). Este misma situación se presentó los niveles de PaCO₂ y de las Crs'. Congruente con la literatura, el 78.5% de los pacientes con Crs' <30 mL/cmH₂O tenían una PaO₂/FiO₂ ≤ 150 mmHg, sin tener relación con la PaCO₂ >50mmHg inicial (46.4% vs 53.6%). Esto puede es explicado por el predominio de la hipoxemia en la fisiopatología del C19S y del ARDS en general.^{2,3,11}

En cuanto a la mortalidad, nuestra tasa fue del 17.7% en pacientes con C19%. Las reportadas en la literatura varían mucho, tanto por el tipo de población incluida en el análisis (ambulatoria vs hospitalizada dentro o fuera de la UTI) o por los recursos que tenían disponibles durante la pandemia. En pacientes dentro de la UTI la mortalidad ha sido reportada en el 30-49%.^{3,4} En pacientes hospitalizados en una UTI en China, la mortalidad de la población total fue del 51% y en pacientes con PaO₂/FiO₂ <200mmHg hasta en el 79%, siendo valores prevalentes en la literatura.²² En contraste y teniendo en cuenta el papel de los recursos disponibles durante la hospitalización, la mortalidad de la UTI en países desarrollados ha sido del 20 al 33.8%.

Los niveles de BMI tuvieron una distribución muy diferente entre ellos. No se realizó ningún análisis de asociación entre los BMI y su elevación conjunta. La presencia de al menos un BMI elevado fue altamente prevalente (25.5-98.6%), especialmente para la PCR y la FS. Esto puede ser explicado por reportarse una mediana poblacional mayor al corte establecido por la literatura (especialmente en el caso de PCR 16.4 mg/dL [9.3-27.8] ó FS 1,535 ng/mL [1,007-2,592]). La PCT y el DD presentaron medianas menores a los cortes específicos, sin relación a los desenlaces estudiados.

A diferencia de otros estudios, nuestra población no se relacionó la elevación individual de los BMI con la mortalidad o el pronóstico de los pacientes.^{7-10,12,14} Sin embargo, se encontró que la agrupación de BMI elevados tradujo una mejor probabilidad pronóstica al cuadro del pacientes con CIRS, similar a lo propuesto por otros estudios retrospectivos y meta-análisis.^{4,5,7-9} Por los cortes establecidos en nuestro estudio, la elevación individual de cada uno de los BMI no se relacionó con ningún desenlace primario o secundario. Esto puede ser ajustado a el corte sérico donde se hizo en análisis o por una muestra poblacional pequeña con respecto a la baja mortalidad obtenida. Otra explicación para no tener relación puede ser por el incremento en la gravedad del cuadro inicial y los niveles altos resultantes de la respuesta inflamatoria generalizada.¹⁰ Para mejorar el poder pronóstico de los BMI, el análisis en grupos demostró tener un mejor desempeño reflejado en que ningún paciente presentó todos los BMI bajos y el 75.9% ≥ 3 BMI elevados contra el 24.1% que presentó ≤ 2 BMI elevados. Con respecto a esto, la mayor proporción de los pacientes con ≥ 3 BMI elevados eran hombres (70.9%) al demostrar un peor desenlace y mayor mortalidad. Todos los pacientes con escalas de gravedad mayor presentaron BMI elevados, a excepción del DD. De manera característica, la PCT elevada de forma aislada se relacionó mayormente a la población con SOFA ≥ 10 pts (73.9% vs 26.1% $P=0.003$) pero esto mismo no se presentó en la población con SOFA < 10 pts (40.7% vs 59.3% $P=0.41$), diferente a lo obtenido en pacientes críticamente enfermos.^{5,34} Un cambio significativo fue la relación de la edad con la probabilidad de mayor número de BMI elevados, donde en pacientes ≥ 60 años tenían mayor relación con un RR 5.75 (IC 95%, 1.4-24.7), donde la edad ha sido un marcador de mal pronóstico en los pacientes con CIRS.^{4,7,9,22} Ninguna de las comorbilidades se relacionó de forma significativa al número de BMI. En el caso particular de los pacientes con HAS, presentaron tendencia a mayor riesgo a peor pronóstico (RR 3.32 [IC 95%, 0.97-11.39]) pero sin alcanzar significancia estadística. Este hallazgo es equiparable con el mayor riesgo de falla orgánica publicada en la literatura.^{30,33,34}

En cuanto a los desenlaces estudiados, la elevación de ≥ 3 BMI se relacionó directamente con el pronóstico de pacientes en los días de hospitalización, en UTI y de VMI, demostrando un peor pronóstico, sin embargo no se tuvo relación con la mortalidad. Esto mismo ha sido reflejado en los resultados obtenidos en regresiones logísticas de pacientes con CIRS, únicamente diferenciando una poder pronóstico a la mortalidad mayor.^{8,9,23,34} La diferencia en nuestra población ante este hallazgo pudo haber sido por escoger cortes específicos y no ajustados a la población total, por niveles elevados de manera basal en la mayoría de la población ó por estudiar a población con mayor severidad de la enfermedad de forma inicial.^{6,24-27}

El DD $\geq 2,000$ ng/mL + APACHE-II ≥ 25 pts demostró mayor riesgo de mortalidad en toda la población, con un HR 3.23 (IC 95%, 1.04-9.96, $P=<0.05$). En la literatura se ha descrito de manera aislada mayor mortalidad y severidad del cuadro con niveles de DD $\geq 2,000$ ng/mL, siendo

un hallazgo similar en nuestra población.²⁵⁻²⁷ En nuestro estudio el DD no alcanzó una significancia estadística como BMI aislado para mortalidad o peor pronóstico.²⁷ los niveles elevados de BMI se relacionaron con un peor pronóstico de manera conjunta (≥ 3 elevados) definido como mayor número de días hospitalización, dentro de la UTI y/o de VMI, pero no se tuvo significancia estadística con la mortalidad. Resultados similares han sido encontrados en pacientes hospitalizados dentro y fuera de la UTI.²⁹⁻³¹

La relación que se demostró en la elevación de ≥ 3 BMI con el grado de severidad al cuadro, únicamente se relaciono a mayor SAPS-II (≥ 50 pts) de forma significativa, con un RR 2.49 (IC 95%, 1.07-5.8). Tomar en cuenta la elevación de ≥ 3 BMI + SAPS-II ≥ 50 pts, confirió mayor riesgo de mortalidad con un HR 2.89 (IC 95%, 1.15-6.97) a comparación de ≥ 3 BMI elevados (HR 1.3 [IC 95%, 0.17-10.05]) o el SAPS-II ≥ 50 pts (HR 2.51 [IC 95%, 1.83-5.84]) de manera aislada. El uso de los BMI junto con el SAPS-II inicial, traduce mejor riesgo de mortalidad que en sus formas individuales pero sin mucha diferencia entre el SAPS-II con o sin BMI elevados. Por otro lado, tener ≥ 3 BMI elevados no se relacionó con mayor SOFA y/o APACHE-II de forma aislada o conjunta.

Como fortalezas del estudio, se logró identificar en una población muy específica los valores iniciales de biomarcadores inflamatorios, comparándolos únicamente entre ellos. Se estudió a una población sin manejo hospitalario previo o sin maniobras terapéuticas previas para limitar el sesgo de pacientes con una evolución mas prolongada o con deterioro evidente previo a la inclusión, por lo que los resultados pueden verse menos afectados por estas características frecuentes en el paciente con COVID-19. La mayoría de los estudios donde se ha evidenciando un valor significativos cruzan pacientes con formas leves, moderadas y/o severas de la enfermedad, por lo que logramos identificar en una población de riesgo significativo basal el papel de los biomarcadores.^{7,9} Por otro lado, en pacientes críticamente enfermos de COVID-19 que necesitaran VMI en las primeras 48 horas tras el ingreso, logramos describir la relación al pronóstico de la enfermedad con las escalas estandarizadas para gravedad dentro de la UTI. Se encontraron relaciones significativas con grupos de biomarcadores, más que con un valor elevado en poblaciones con elevación basal de cada uno de ellos donde en nuestra unidad se obtenían resultados de laboratorio en menos de 12 horas. Este es uno de los pocos estudios que evalúa el papel de los biomarcadores en el pronóstico de los pacientes CI9S mexicanos, en comparación con publicaciones internacionales.

Como debilidades, la naturaleza retrospectiva del estudio no permitió evaluar otros componentes iniciales al pronóstico como el manejo intrahospitalario completo, la evolución clínica del enfermo, el número de infecciones asociadas a los cuidados de la salud, ente otras. Estas situaciones pudieron impactar directamente en el pronóstico de la enfermedad, independiente a la valoración inicial. No se pudo incluir la evolución periódica de los biomarcadores en el pronóstico de la enfermedad debido a que no todos los pacientes tenían todos los biomarcadores completos iniciada su estancia, por qué la asociación inicial cobró mayor significado. No se realizó un análisis de sensibilidad o especificidad para cada biomarcador en búsqueda del punto de corte con mejor rendimiento, debido a que en nuestra institución las desiciones se estandarizaron a los cortes propuestos por la literatura y por el departamento de laboratorio clínico hospitalario. No se incluyeron otras comorbilidades en el análisis de los pacientes por ser de muy baja incidencia o por el número reducido de pacientes y mortalidad total.

Conclusiones.

En pacientes con COVID-19 severo definido por criterios internacionales bajo ventilación mecánica invasiva en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario, los niveles elevados de biomarcadores inflamatorios iniciales de forma individual no se relacionó a mayor mortalidad o peor pronóstico, sin embargo la agrupación de más de 3 biomarcadores inflamatorios iniciales se asoció a mayor días de estancia hospitalaria, mayor días de estancia en la unida de terapia intensiva y mayor número de días bajo ventilación mecánica invasiva, sin relevancia para mayor mortalidad. Más de 3 biomarcadores inflamatorios iniciales se relacionó a peor lesión orgánica definida por SAPS-II, en quienes se relacionó a mayor mortalidad y peor pronóstico. La escala SAPS-II se relacionó a mayor riesgo de mortalidad con el uso conjunto de biomarcadores inflamatorios al inicio del cuadro. Aplicar escalas como SOFA o APACHE-II no se relacionó a peor mortalidad pero sí a un pronóstico más desfavorable.

Bibliografia.

1. - https://news.google.com/covid19/map?hl=es-419&gl=MX&ceid=MX%3Aes-419&mid=%2Fm%2F0b90_r.
- 2.- Hajjar LA, Costa IBSDS, Rizk SI, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):36.
- 3.- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. 383(25):2451-2460.
- 4.- Samprathi M and Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front. Pediatr*. 2021. 8;607647:1-12.
- 5.- P. Velavan, G. Meyer. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020;95:304-307.
- 6.- Fang Liu, Lin Li, MengDa Xu, Juan Wu, Ding Luo, YuSi Zhu, BiXi Li, XiaoYang Song, Xiang Zhou. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;125:104370.
- 7.- 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.
- 8.- Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:467-474.
- 9.- Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalizations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26(3):107-108.
- 10.- C. Fajgenbaum, H. June. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-73.
- 11.- Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):18.
- 12.- Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng J, et al. Detectable serum SARS- CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *bioRxiv* 2020.
- 13.- Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev*. (2020) 35:20–4.
- 14.- Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*. (2020) 5:84.
- 15.- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(5):876-878.
- 16.- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-1741.
17. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-399.
- 18.- Chalmers S, Khawaja A, Wieruszewski PM, et al. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: the role of inflammatory biomarkers. *WJCCM* 2019;8:74–96.
- 19.- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. (2001) 69:89–95.
- 20.- 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:e12421.
- 21.- Mehta P, McAuley DE, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.

- 22.- Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa270.
- 23.- Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease- 2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* (2020) 14:1753466620937175.
- 24.- Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-Reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infect Dis.* (2020) 7:ofaa153.
- 25.- Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* (2020) 18:1324–9.
- 26.- Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care.* (2020) 8:49.
- 27.- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847.
- 28.- Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* (2020) 505:190–1.
- 29.- Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):382-383.
- 30.- Tjendra et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144:1465–1474.
- 31.- Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect.* (2020) 81:647–79.
- 32.- Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, Rangger L, Schapfl A, Schaber M, et al. Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 Infection. *J Clin Med.* (2020) 9:E2429.
- 33.- Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest.* (2020) 100:794–800.
- 34.- Zanella A, Florio G, Antonelli M, et al. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive Care Med.* 2021;1-14.