



Asociación de marcadores inflamatorios en COVID-19 severo al ingreso con mortalidad y disfunción orgánica

Association of severe COVID-19 inflammatory markers at hospitalization with mortality and organic dysfunction

Associação de marcadores inflamatórios em COVID-19 grave na admissão com mortalidade e disfunção orgânica

Daniel Gómez-de-Segura González,* Omar González Marcos,* Axel Pedraza Montenegro*

RESUMEN

Introducción: se ha demostrado que los niveles iniciales de marcadores inflamatorios involucrados en COVID-19 (ej. ferritina, proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D e interleucina-6) se relacionan con la mortalidad, sin encontrar resultados similares en pacientes con COVID-19 severo o quienes se encuentran bajo ventilación mecánica invasiva.

Objetivo: determinar el nivel sérico con mayor sensibilidad y especificidad en los marcadores inflamatorios con relación a la mortalidad y gravedad de la disfunción orgánica en pacientes con COVID-19 severo usuarios de ventilación mecánica invasiva en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario.

Material y métodos: se realizó un estudio descriptivo de tipo cohorte retrospectiva y longitudinal en pacientes con diagnóstico de COVID-19 severo que fueran intubados antes de 48 horas tras el ingreso hospitalario por falla respiratoria aguda de enero de 2021 a agosto de 2021. Se determinó la relación entre los niveles de estos marcadores con las escalas pronósticas (SOFA, APACHE-II y SAPS-II), días de estancia hospitalaria, días en la Unidad de Terapia Intensiva Respiratoria, días de ventilación mecánica invasiva y las características de la mecánica ventilatoria inicial. Se agruparon los marcadores en niveles elevados y bajos para determinar su papel individual y en conjunto con los desenlaces.

Resultados: se estudió una N = 218, con predominio de género masculino (77.5%) con media de edad de 60.3 ± 12.8 años. La hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2 fueron las comorbilidades más prevalentes (50.5% y 26.1%, respectivamente). La mediana de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fue de 128 mmHg (83.3-204.2), con una mortalidad total de 24.8%. Los niveles de biomarcadores con mayor sensibilidad para mortalidad y disfunción orgánica fueron: proteína C reactiva: ≥ 16 mg/dL, procalcitonina: ≥ 0.83 ng/mL, dímero D: $\geq 1,290$ ng/mL, ferritina: $\geq 1,450$ ng/mL e interleucina-6: ≥ 195 pg/mL. La procalcitonina y la interleucina-6 de manera aislada demostraron mayor riesgo de mortalidad y peor disfunción orgánica. Los marcadores inflamatorios se relacionaron a peor desenlace con respecto a las características del sistema respiratorio y el grado de alteración en gases arteriales. De forma conjunta (≥ 3 altos), los marcadores inflamatorios se relacionaron a mayor número de días de estancia hospitalaria, días en la Unidad de Terapia Intensiva Respiratoria y de días de ventilación mecánica invasiva. La proteína C reactiva, procalcitonina e interleucina-6 se asociaron a mayor riesgo de peor grado de disfunción orgánica por SOFA y peor pronóstico por APACHE-II y SAPS-II.

Conclusión: la medición individual y conjunta de marcadores inflamatorios al ingreso hospitalario puede identificar a pacientes con mayor riesgo de estancia hospitalaria prolongada, así como ventilación mecánica invasiva, con mayor riesgo de mortalidad en el caso de procalcitonina e interleucina-6.

Palabras clave: marcadores inflamatorios, COVID-19 severo, procalcitonina, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: it has been demonstrated that the initial levels of inflammatory markers involved in COVID-19 (eg. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, ferritin and interleukine-6) have an association with mortality, in different degree on severe COVID-19 patients or in those on invasive mechanical ventilation secondary to COVID-19 related acute respiratory distress syndrome.

Objective: to determine the serum levels of these markers with the greatest sensitivity and specificity for mortality and worst organ dysfunction in patients under invasive mechanical ventilation within the first 48 hours of hospitalization.

Material and methods: in a retrospective and longitudinal cohort of severe COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation within first 48 hours of hospitalization due

to respiratory failure through January 2021 to August 2021, we determined the relation of inflammatory markers with prognostic scores (SOFA, APACHE-II and SAPS-II), hospital length-of-stay (LOS), intensive care LOS, invasive ventilation's days and initial ventilatory mechanics. We divided markers in high and low levels to identify the relation between each one and by groups with the outcomes.

Results: we studied a N = 218, with male predominance (77.5%) and mean age of 60.3 ± 12.8 years. Arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 were the most prevalent co-morbidities (50.5% y 26.1%, respectively). The median initial $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was 128 mmHg (83.3-204.2), with a total mortality rate of 24.8%. Inflammatory markers levels with the highest sensibility for mortality were: C-reactive protein: ≥ 16 mg/dL, procalcitonin: ≥ 0.83 ng/mL, D-dimer: $\geq 1,290$ ng/mL, ferritin: $\geq 1,450$ ng/mL and interleukin-6: ≥ 195 pg/mL. Procalcitonin and interleukin-6 were associated to higher risk of mortality and worst organ dysfunction. The inflammatory markers were related with worst outcome in relation to respiratory mechanics and the amount of arterial-blood gases' alteration. Having ≥ 3 inflammatory markers within high levels was associated with prolonged LOS, more intensive care LOS and more days under invasive mechanical ventilation. The c-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 had higher organic dysfunction defined by SOFA and worst outcome defined by APACHE-II and SAPS-II.

Conclusion: individual and joint measurement of inflammatory markers at hospitalization can identify patients with greater risk of longer hospital LOS, intensive care LOS and longer mechanical ventilation's days, with greater risk of mortality with higher procalcitonin and interleukine-6 serum levels.

Keywords: inflammatory markers, severe COVID-19, procalcitonin, prognostic.

RESUMO

Introdução: demonstrou-se que os níveis iniciais de marcadores inflamatórios envolvidos no COVID-19 (por exemplo, ferritina, proteína C reativa, procalcitonina, D-dímero e interleucina-6) estão relacionados à mortalidade, sem encontrar resultados semelhantes em pacientes com COVID-19 grave ou que estejam sob ventilação mecânica invasiva.

Objetivos: nosso objetivo foi determinar o nível sérico com maior sensibilidade e especificidade em marcadores inflamatórios em relação à mortalidade e gravidade da disfunção orgânica em pacientes com COVID-19 grave que usaram ventilação mecânica invasiva nas primeiras 48 horas após a admissão hospitalar.

Material e métodos: realizou-se um estudo descritivo do tipo coorte retrospectivo e longitudinal em pacientes diagnosticados com COVID-19 grave que foram intubados nas primeiras 48 horas após a internação hospitalar por insuficiência respiratória aguda no período de janeiro de 2021 a agosto de 2021. A relação entre os níveis desses marcadores com as escalas de prognóstico (SOFA, APACHE-II e SAPS-II), dias de internação, dias na unidade de terapia intensiva respiratória, dias de ventilação mecânica invasiva e as características da ventilação mecânica inicial. Agrupou-se marcadores em níveis altos e baixos para determinar seu papel individualmente e em conjunto com os resultados.

Resultados: estudou-se uma N = 218, com predominância do sexo masculino (77.5%) com idade média de 60.3 ± 12.8 anos. A hipertensão arterial sistêmica e a diabetes mellitus tipo 2 foram as comorbidades mais prevalentes (50.5% e 26.1%, respectivamente). A mediana da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foi de 128 mmHg (83.3-204.2), com mortalidade total de 24.8%. Os níveis de biomarcadores com maior sensibilidade para mortalidade e disfunção orgânica foram: proteína C reativa: ≥ 16 mg/dL, procalcitonina: ≥ 0.83 ng/mL, dímero: ≥ 1.290 ng/mL, ferritina: ≥ 1.450 ng/mL, e interleucina-6: ≥ 195 pg/mL. A procalcitonina e a interleucina-6 sozinhas demonstraram maior risco de mortalidade e pior disfunção orgânica. Os marcadores inflamatórios foram relacionados a pior evolução quanto às características do sistema respiratório e ao grau de alteração dos gases arteriais. Juntos (≥ 3 altos), os marcadores inflamatórios foram relacionados a um maior número de dias de internação, dias na unidade de terapia intensiva respiratória e dias de ventilação mecânica invasiva. A proteína C-reativa, procalcitonina e interleucina-6 foram associadas a maior risco de pior grau de disfunção orgânica pelo SOFA e pior prognóstico pelo APACHE-II e SAPS-II.

Conclusão: a medida individual e conjunta de marcadores inflamatórios na admissão hospitalar pode identificar pacientes com maior risco de internação

* Centro Médico ABC. México.

Recibido: 08/08/2022. Aceptado: 07/09/2022.

Citar como: Gómez-de-Segura GD, González MO, Pedraza MA. Asociación de marcadores inflamatorios en COVID-19 severo al ingreso con mortalidad y disfunción orgánica. Med Crit. 2023;37(4):276-290. <https://dx.doi.org/10.35366/112161>

prolongada e ventilação mecânica invasiva, com maior risco de mortalidade no caso da procalcitonina e interleucina-6.

Palavras-chave: marcadores inflamatórios, COVID-19 grave, procalcitonina, prognóstico.

Abreviaturas:

APACHE-II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

AUC = área bajo la curva

C19S = COVID-19 severo

Crs' = distensibilidad estática del sistema respiratorio

C-SDRA = SDRA por COVID-19 severo

DAMP = patrones moleculares asociados a daño

DD = dímero D

DM = diabetes mellitus

E% = especificidad

FS = ferritina

HAS = hipertensión arterial sistémica

HR = cociente de riesgo

IL6 = interleucina-6

IMC = índice de masa corporal

MI = marcadores inflamatorios

NET = trampas extracelulares de neutrófilos

PCR = proteína C reactiva

PCT = procalcitonina

S% = sensibilidad

SAPS-II = *Simplified Acute Physiology Score II*

SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda

SOFA = *sequential organ failure assessment*

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

UTIR = Unidad de Terapia Intensiva Respiratoria

VMI = ventilación mecánica invasiva

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 en diciembre del 2019 y al día que se escribió este documento (agosto de 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 se presentan de forma asintomática; sin embargo, aproximadamente 5-14% experimenta un deterioro respiratorio que requiere atención hospitalaria. Además, entre 5-25% de los pacientes son trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).^{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, así como ajustada a la evidencia científica disponible, estimando una mortalidad mundial de 2.1% entre todos los casos.³ En relación con los pacientes críticamente enfermos se han registrado una incidencia de mortalidad de 30-49%.^{2,3} En nuestro centro de atención a pacientes COVID-19 en la Unidad de Terapia Intensiva Respiratoria (UTIR) se ha reportado 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 [HAS],

diabetes mellitus [DM], obesidad, etcétera), edad > 65 años, tabaquismo, infección intrahospitalaria, entre otras. 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 o SDRA caracterizado por deterioro en la oxigenación ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o $\text{SpO}_2 < 90\%$ al aire ambiente) acompañado de dificultad respiratoria o incremento en la frecuencia respiratoria.^{2,3} Este síndrome se puede presentar hasta en 60-70% de los pacientes en la UTIR, siendo la primera causa de muerte dentro de esta población.²

En un esfuerzo por determinar qué pacientes van a generar SDRA durante su evolución hospitalaria o quiénes serán trasladados a la UTIR, diferentes estudios retrospectivos y metaanálisis han demostrado que la presencia de marcadores inflamatorios (MI) relacionados al proceso fisiopatológico pueden predecir la progresión de la enfermedad, severidad del cuadro, aparición de SDRA y mortalidad dentro y fuera de la UTIR, 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 Oriente Medio, se encontró que la respuesta inflamatoria mediada por el virus era responsable de la disfunción multiorgánica producida directamente por las citocinas proinflamatorias y la desregulación inmune debido a la replicación viral, alteraciones en la proteonómica celular y la apoptosis desmesurada.^{4,10} En pacientes con SDRA (indiferente a las causas), el incremento en citocinas proinflamatorias mantiene una retroalimentación positiva a la activación leucocitaria, incrementando la respuesta inflamatoria de forma cíclica con inhibición de moléculas antiinflamatorias, perpetuando así el daño.^{10,11} En los pacientes con SDRA por COVID-19 severo (C-SDRA) el inicio de la cascada inflamatoria es determinado principalmente por la interleucina-6 (IL6), que incrementa la producción de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-10, interleucina-1 con activación de complemento, entre otras moléculas de inflamación.^{10,12} Secundario a 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.¹³

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 pulmo-

nar (ej. macrófagos alveolares, megacariocitos alveolares) y de neutrófilos, los cuales, al ser expuestos a altas cantidades de IL6, liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NET, por sus siglas en inglés) al torrente o parénquima afectado.⁴ Estas NET se comportan como patrones moleculares asociadas a daño (DAMP, por sus siglas en inglés), propiciando la activación de otras células como macrófagos, plaquetas (PLT) y linfocitos, dando un perfil proinflamatorio y protrombótico alto.^{10,14} Estas células junto con otros 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 la alteración en la regulación inmunológica con disminución de la población linfocitaria encargada de la autolimitación a estímulos inflamatorios.^{4,12}

Otros fenómenos relacionados a la IL6 son 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 ferritina en C19S por estimulación directa en la producción.^{4,10,12}

Los niveles elevados de fibrinógeno son transformados por el endotelio a fibrina, aumentando el contenido de proteínas atrapados en las NET, con el fin último de incrementar su función de confinamiento. Los macrófagos 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.¹⁴ Los niveles de dímero D en pacientes con C19S se relacionan con niveles elevados de otros reactantes de fase aguda (como la IL6 y lesión endotelial trombogénica); por lo tanto, la elevación del dímero D en esta patología es un reflejo de la actividad inmunológica instaurada por la tormenta de citocinas. La elevación del dímero D puede ser explicada por diferentes fenómenos, procesos fisiopatológicos e inclusive por la propia enfermedad (36-43% de todos los pacientes con COVID-19 lo presentan elevado al inicio). Un valor inicial alto en pacientes con formas leves puede sobreestimar la cantidad de daño mediado por el virus, especialmente en pacientes sin datos de severidad.¹⁵

En estudios moleculares de pulmones afectados por C-SDRA, se ha demostrado que mediante enzimas de matriz extracelular, la capacidad de lisis de fibrina por los alvéolos incrementa la cantidad de dímero D en sangre, siendo proporcional su concentración con el porcentaje de daño pulmonar.^{14,16} El papel de marcadores como PCR, ferritina y dímero D 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.

Otra molécula asociada a la evolución de pacientes C19S es la procalcitonina (PCT). Ésta es una glicoproteína que corresponde al propéptido de la calcitonina. Es producida mayormente por las células tipo C de la glándula tiroideas en condiciones normales con niveles séricos casi indetectables (0-0.5 ng/mL). Al recibir un estímulo proinflamatorio, los tejidos extratiroideos incrementan la producción de procalcitonina hasta niveles tan altos como > 10 ng/mL, especialmente el hígado, pulmón, riñón, páncreas e intestino. El estímulo que más aumenta la producción extratiroidea de procalcitonina 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 procalcitonina predice de manera adecuada la probabilidad de una sobreinfección bacteriana en pacientes con SDRA, C-SDRA o C19S.¹⁸

Biomarcadores y evidencia de utilidad

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

1. Sospecha inicial de la enfermedad.
2. Confirmación y clasificación de la severidad de la enfermedad.
3. Cuantificación de respuesta orgánica al virus.
4. Riesgo de requerir hospitalización para manejo.
5. Riesgo de ser ingresado a la Unidad de Terapia Intensiva.
6. Evaluar respuesta al tratamiento.
7. Predecir desenlace.
8. Entre otros eventos, obviando la necesidad de verse ajustado a otras comorbilidades o terapéutica del C19S.⁴

Al inicio de la pandemia, los niveles séricos de los diferentes MI como valor único se fueron relacionado con la severidad del cuadro y el pronóstico. Liu y colaboradores, en pacientes tras el ingreso hospitalario, relacionaron los niveles elevados de IL6 a niveles mayores de reactantes de fase aguda con mayor riesgo de evolucionar a C19S, favoreciendo la hipótesis del incremento de la intensidad de la inflamación con la severidad de la enfermedad.²⁰ En 150 pacientes con COVID-19, los niveles de IL6 y ferritina fueron mayores en el grupo de pacientes que murieron.²¹ Similar a estos hallazgos reportados, en 155 pacientes hospitalizados por COVID-19, 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 y colaboradores,³ en un estudio prospectivo realizado en China, reportaron que al ingreso hospitalario de 141 casos de C19S, 67.9 y 65% tenían 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 > 32.1 pg/mL y de PCR > 4.18 mg/dL se asociaron a la mayor severidad durante la evolución.

De forma aislada, Huang y su grupo²² demostraron que niveles de PCR > 1 mg/dL se relaciona a mal pronóstico. Otros estudios encontraron que niveles de PCR > 26 mg/dL pueden servir como punto de corte para predecir progresión de la enfermedad a formas severas.²³

La participación del dímero D en el pronóstico de los pacientes ha sido evaluada 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 dímero D > 2,000 ng/mL tuvieron una relación directa con la severidad de la enfermedad en diferentes estudios prospectivos.²⁴⁻²⁶

En el tiempo, se han publicado múltiples estudios evaluando el poder pronóstico de los diferentes MI pero usualmente con números reducidos de pacientes o con heterogeneidad entre sus resultados; sin embargo, diferentes metaanálisis y revisiones sistematizadas han demostrado una asociación significativa entre los MI y el pronóstico final del paciente con C19S.^{7-9,22,27,28}

Izcoyich y colaboradores⁷ realizaron un metaanálisis de 207 artículos, comprendiendo 57,044 pacientes con COVID-19. Evaluaron el riesgo atribuible de PCR, procalcitonina, dímero D, ferritina e IL6 a la mortalidad y a la severidad de la enfermedad, analizando otras variables de riesgo como características demográficas y comorbilidades. La elevación de MI demostró conferir mayor riesgo de mortalidad y mal pronóstico, donde la IL6 y procalcitonina tuvieron el mayor cociente de riesgo (HR) (7.36 y 5.13, respectivamente) para evolucionar a un cuadro más severo. Por otro lado, a la PCR se le atribuyó un HR mayor para mortalidad (HR 6.6). Estos resultados son compatibles con otros reportados en un metaanálisis de 16 estudios de población China, comprendiendo 3,962 pacientes con COVID-19, en los que se relacionaron las concentraciones séricas de procalcitonina, PCR e IL6 a peor severidad del cuadro.⁵

En una revisión sistemática de 12 estudios que evaluaron IL6 en población críticamente enferma, la encontraron en mayores concentraciones y más frecuentemente elevadas en los casos severos.²⁸ Tjendra y colaboradores demostraron que la IL6 fue el biomarcador con mayor sensibilidad para la progresión de la enfermedad, con mayor especificidad en niveles > 10 pg/mL.²⁹

La evidencia en referencia a la ferritina ha sido contraria entre los estudios. La ferritina 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.^{30,31} 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 MI que se elevan de manera temprana.³² En comparación con la PCR ultrasensible (que se eleva en las primeras horas tras iniciada la reacción inflamatoria), la elevación de ferritina suele ser de cinco a seis días después al pico máximo de inflamación en pacientes críticamente enfermos, correlacionando de manera directa los niveles de ferritina con la mortalidad, especialmente al ser cuantificados durante la evolución.^{8,22,32}

En un estudio multicéntrico italiano publicado en agosto de 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 puntos demostró un HR de 1.2 (1.18-1.33) para predecir mortalidad al ingreso a la terapia intensiva. De igual manera, se encontró que los valores aislados de múltiples biomarcadores (ej. IL6, PCR, procalcitonina, dímero D, ferritina) no se asociaron a mortalidad en comparación con la tendencia en el tiempo, planteando una disyuntiva con lo descrito en la bibliografía durante la pandemia.³³ Indudablemente la evidencia señala que los biomarcadores tienen un papel en el seguimiento y pronóstico de población hospitalizada por COVID-19, así como en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 severo.

Objetivos

Primario: identificar el nivel sérico de los MI con mayor sensibilidad y especificidad en relación con la mortalidad en pacientes usuarios de ventilación mecánica invasiva en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario.

Secundario: determinar la relación de los niveles séricos de los MI con la mortalidad, gravedad de la disfunción orgánica definida por escalas pronósticas, con los días de estancia hospitalaria, estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, días de ventilación mecánica invasiva y la severidad de la lesión pulmonar definida mediante la distensibilidad estática del sistema respiratorio, PaCO₂ y relación PaO₂/FiO₂ iniciales.

MATERIAL Y MÉTODOS

De marzo de 2021 a agosto de 2021 se realizó un estudio de cohorte longitudinal de pacientes con diagnóstico

de COVID-19 severo que fueran intubados dentro de las primeras 48 horas tras el ingreso a urgencias u hospitalización y en quienes se midieron todos los marcadores inflamatorios (MI) necesarios para el análisis. El diagnóstico de COVID-19 se realizó mediante la presencia de prueba de reacción en cadena de polimerasa tiempo real de SARS-CoV-2 positivo y la presencia de falla respiratoria aguda con o sin criterios por imagen (ej. tomografía de tórax). Por protocolo, todos los pacientes con diagnóstico probable de COVID-19 contaban con ambos estudios de forma obligada. Como criterios de inclusión se tomaron a pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de falla respiratoria aguda por COVID-19 ($\text{SpO}_2 \leq 90\%$ al aire ambiente) e inicio de ventilación mecánica invasiva (VMI) en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario con determinación de niveles séricos de todos los MI al ingreso. Se excluyeron a pacientes con inicio de la VMI > 48 horas tras el ingreso hospitalario, intubados por otras causas ajenas a la falla respiratoria, por estado postparo cardiorrespiratorio previo al ingreso a la UTIR o diagnóstico de enfermedades con supervivencia basal ≤ 6 meses previo al ingreso. Se tomó en cuenta la primera determinación sérica de los MI (PCR, procalcitonina, dímero D, ferritina e IL6) tras el ingreso hospitalario, así como la primera determinación de la mecánica respiratoria y difusión de gases tras la intubación. Con métodos digitales estandarizados se realizó el cálculo de escalas pronósticas al ingreso a la UTIR de todos los pacientes (SOFA, APACHE-II y SAPS-II). Como seguimiento, se recabaron los días de estancia dentro de la UTIR, días de hospitalización completa y los días de VMI hasta la extubación. De presentarse reinicio de la VMI, se sumaron a los días totales de ventilación tras el ingreso. Se calculó una muestra de 147 pacientes mediante instrumentos digitales con una OR de 8.3, índice de confianza de 95% y potencia beta de 80%. Para el análisis estadístico, se tomaron en cuenta una $N = 218$ pacientes. Se realizó la descripción de las características generales de la población y su distribución con prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables de distribución normal fueron resumidas con media y desviación estándar. Para las variables de distribución libre se resumieron como medida de tendencia central la mediana y como medida de dispersión con rango intercuartílico, mientras que para las variables cualitativas nominales se resumieron como número y porcentaje. Los niveles séricos iniciales de MI se analizaron mediante curvas ROC para conocer el nivel con mayor sensibilidad y especificidad para mortalidad. Se agruparon a los pacientes en niveles de MI altos y bajos con el corte calculado para contrastar con los desenlaces. Para las variables cualitativas se utilizó χ^2 , para las cuantitativas de distribución normal se utilizó t de Student, mientras para las cuantitativas de libre distribución U Mann-Whitney. Finalmente, para conocer la

asociación de los MI con el estado clínico al ingreso hospitalario (APACHE-II, SAPS-II y SOFA) y la mortalidad se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el análisis estadístico se utilizó el sistema SPSS versión 24.

RESULTADOS

Distribución de la población. Durante el intervalo de tiempo establecido, se incluyeron 218 pacientes al estudio. La totalidad de la distribución de la población se describe en la *Tabla 1*. Con una distribución entre hombres y mujeres de 77.5% ($n = 169$) y 22.5% ($n = 49$), respectivamente. La media de edad fue de 60.3 ± 12.8 años, donde 52.7% eran ≥ 60 años. En la población < 60 años ($n = 103$), 82.5% eran hombres y 17.4% mujeres, sin diferencia respecto a pacientes ≥ 60 años ($n = 115$), donde 73% eran hombres y 27% mujeres. Aunque la media de índice de masa corporal (IMC) de la población dentro de la unidad era obesa (28 kg/m^2 [25.8-31.9]), 14.7% ($n = 32$) tenían un IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$.

Comorbilidades. Las comorbilidades más frecuentes en toda la población fueron diabetes mellitus (DM) tipo 2 (26.1%) e hipertensión arterial sistémica (HAS)

Tabla 1: Características de la población (N = 218), distribución de comorbilidades, severidad de la enfermedad y distribución de marcadores inflamatorios.

Variable	N = 218
Hombres, n (%)	169 (77.5)
Edad [años], media \pm DE	60.3 \pm 12.8
Índice de masa corporal [kg/m^2]*	28 (25.8-31.9)
Comorbilidades, n (%)	
DM tipo 2	57 (26.1)
HAS	110 (50.5)
Tabaquismo	55 (25.2)
Escalas pronósticas iniciales, n (%)	
SOFA [puntos]*	6 (3-9)
SOFA > 10 puntos	47 (21.6)
APACHE-II [puntos]*	12 (8-19)
APACHE-II > 25 pts.	25 (11.5)
SAPS-II [puntos]*	28 (22-43)
SAPS-II > 50 puntos	44 (20.2)
Ventilación y gasometría, media \pm DE	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [mmHg]	128.5 \pm 83.4
PaCO_2 [mmHg]	45 \pm 11.8
CrS^* [$\text{mL/cmH}_2\text{O}$]	37.6 \pm 21.6
MI, mediana (rango 25-75)	
PCR [mg/mL]	14.8 (7.2-25.7)
PCT [ng/mL]	0.4 (0.2-1.2)
DD [ng/mL]	1,211 (760-2,101)
FS [ng/mL]	1,461 (912-2,493)
IL6 [pg/mL]	175 (51.4-363.5)

DE = desviación estándar. DM = diabetes mellitus. HAS = hipertensión arterial sistémica. SOFA = *sequential organ failure assessment*. APACHE-II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. SAPS-II = *Simplified Acute Physiology Score II*. MI = marcadores inflamatorios. PCR = proteína C reactiva. PCT = procalcitonina. DD = dímero D. FS = ferritina. IL6 = interleucina-6.

* Valores expresados en mediana y rango intercuartílico 25-75: Mediana (RI).

(50.5%), sin reportar ninguna comorbilidad en 39%. De forma conjunta, se presentaron en 15.6% de la población total. La historia de tabaquismo previo al ingreso fue de 25.2% de la población total. La prevalencia de DM + HAS + tabaquismo fue de 4.1%. La distribución de las comorbilidades entre el género no demostró diferencias. Los pacientes < 60 años tenían HAS en 34% vs ≥ 60 años en 73%. El resto de las comorbilidades con respecto a la edad no mostraron diferencia en la distribución (DM 27.1 vs 28.1%, tabaquismo 34 vs 31%).

Índice de masa corporal. No hubo diferencia en la distribución del IMC por género con 29.3 ± 6.08 vs 30.5 ± 6.1 kg/m² entre hombres y mujeres, respectivamente. Las mujeres tenían mayor prevalencia de IMC < 25 kg/m² con 20.4 vs 13%. La distribución del IMC con respecto a los grupos de edad no demostró diferencia. Tomando en cuenta las comorbilidades, la distribución del IMC no variaba respecto a la población total (29.7 - 30.1 ± 6.4 kg/m²).

Severidad de la enfermedad. La media de puntaje de gravedad (definido por las escalas pronósticas) fue: SOFA 6 (3-9) puntos, SAPS-II 28 (22-43) puntos y APACHE-II 12 (8-19) puntos, siendo menor al corte seleccionado para definir peor disfunción orgánica (SOFA ≥ 10 puntos) o peor pronóstico al ingreso (SAPS-II ≥ 50 puntos y APACHE-II ≥ 25 puntos); 11.5-21.6% de la población tenía una escala pronóstica de mortalidad mayor de 50% al ingreso hospitalario; 6.4% (n = 14) de los pacientes presentaron de manera conjunta puntajes superiores a los cortes específicos en las tres escalas, de los cuales 78.5% de los pacientes fallecieron. De los pacientes finados contra los sobrevivientes la distribución de las escalas pronósticas fue: SOFA 8.2 ± 3.6 vs 5.9 ± 3.5 puntos, APACHE-II 17.7 ± 7.5 vs 12.4 ± 7.4 puntos y SAPS-II 42.8 ± 16.1 vs 30.5 ± 16 puntos. De los pacientes finados con las tres escalas elevadas al corte que fallecieron, la distribución fue: SOFA 13 ± 4 puntos, APACHE-II 30 ± 8 puntos y SAPS-II 66 ± 17 puntos. La distribución de la severidad entre el género o el grupo etario, no mostró diferencias.

Difusión de los gases y mecánica ventilatoria. La distribución de la PaO₂/FiO₂ y PaCO₂ inicial era 128.5 ± 83.4 mmHg y 45 ± 11.8 mmHg, respectivamente. La distensibilidad estática del sistema respiratorio (Cr_s') inicial fue de 37.6 ± 21.6 mL/cmH₂O. En la descripción de la relación PaO₂/FiO₂ inicial de la población total, 59.6% (n = 130) presentó un valor ≤ 150 mmHg. En quienes fallecieron, la relación PaO₂/FiO₂ inicial fue de 143 vs 158 mmHg (± 83 en ambos grupos) en los que sobrevivieron. El 35.7% de los pacientes tuvieron una PaCO₂ > 50 mmHg inicial. La PaCO₂ inicial entre los fallecidos fue de 48.3 mmHg vs 46.5 mmHg (± 11.8 en ambos grupos) en los sobrevivientes. La hipoxemia fue el trastorno respiratorio más común al ingreso. En los pacientes con falla respiratoria mixta, se encontró

mayor prevalencia de mortalidad con 20 vs 37% que sólo presentaron hipoxemia. Las Cr_s' iniciales < 30 mL/cmH₂O se presentaron en 24.3%. En el grupo de personas que fallecieron y las que no fallecieron, las Cr_s' iniciales fueron de 33 vs 40 mL/cmH₂O (± 12.2 en ambos grupos). Los pacientes que reportaron Cr_s' < 30 o ≥ 30 mL/cmH₂O tras la intubación, la distribución de PaO₂/FiO₂ y PaCO₂ fue de: 140 vs 159 mmHg (± 80 -84) y 52 vs 42 mmHg (± 11 -12), respectivamente.

La tasa de mortalidad reportada fue de 24.8% (n = 54), con 79.6% (n = 43) finados dentro de la UTIR; 23% de la población masculina falleció con respecto a 30.6% de la población femenina.

De toda la población, la mediana de hospitalización fue de 25 (16-29) días, de estancia en la UTIR de 19 (11-24) días y de días bajo VMI de 14 (8-17) días. Con respecto a quienes fallecieron o sobrevivieron, las medianas de los días fueron: hospitalización 30 vs 23 (16-29, ambos grupos) días con p = 0.04, en UTIR 28 vs 16 (11-23, ambos grupos) días con p = 0.002 y de VMI 25 vs 11 (8-17, ambos grupos) días con p = 0.001.

Biomarcadores y niveles iniciales. Los niveles de MI donde se encontró mayor sensibilidad (S%) y especificidad (E%) para la mortalidad fueron: proteína C reactiva ≥ 16 mg/dL (S% 55, E% 60, con área bajo la curva [AUC] de 57%), procalcitonina ≥ 0.83 ng/mL (S% 59, E% 25 con AUC de 60%), dímero D $\geq 1,290$ ng/mL (S% 53, E% 43 con AUC de 62%), ferritina $\geq 1,450$ ng/mL (S% 52, E% 66 con AUC de 51%) e IL6: ≥ 195 pg/mL (S% 60, E% 42 con AUC de 61%). En la [Tabla 2](#) se exponen la distribución de los grupos de MI altos y bajos con respecto a los factores de mal pronóstico presentes en la población. En toda la población se encontraron niveles altos de: PCR 43.6% (n = 95), procalcitonina 30.3% (n = 66), dímero D 44.5% (n = 97), ferritina 51.4% (n = 115) e IL6 45% (n = 98) al ingreso. Los MI más frecuentemente elevados en todas las poblaciones fueron la ferritina y la IL6; por el contrario, la PCR y la procalcitonina fueron los MI con menor prevalencia en su elevación inicial. Por el número de marcadores altos en toda la población, 13.7% de la población no tuvo ningún marcador inflamatorio por arriba del corte para niveles elevados. Así, 85.8% (N = 187) presentó un MI alto, 65.5% (n = 143) mostró ≥ 2 MI altos, 42.2% (n = 92) evidenció ≥ 3 MI altos, 18.8% (n = 41) presentó ≥ 4 MI altos y los 5 MI altos en 3.2% (n = 7). La distribución de los niveles de MI iniciales por cohortes de la población se expresa en la [Tabla 2](#).

Desenlace primario y secundario

Desenlace por marcador inflamatorio. Manteniendo los niveles de corte de cada marcador inflamatorio, los desenlaces medidos fueron: mortalidad, días de estancia hospitalaria, días de estancia en UTIR, días de VMI

Tabla 3: Riesgo atribuible a los marcadores inflamatorios, escalas pronósticas y características ventilatorias con peor pronóstico.

	OR (IC 95%)	p		OR (IC 95%)	p
PCR \geq 16 mg/mL					
Mortalidad	0.8 (0.4-1.6)	0.62	APACHE-II \geq 25 pts.	0.9 (0.4-2)	0.96
\geq 21 días de	1 (0.6-1.7)	0.92	SAPS-II \geq 50 pts.	0.9 (0.5-1.5)	0.77
\geq 15 días en UTIR	1.2 (0.7-2.1)	0.36	PaO ₂ /FiO ₂	1.2 (1.06-1.5)	0.05
\geq 11 días de VMI	1.2 (0.7-2.2)	0.43	PaCO ₂ > 50 mmHg	1.3 (1-1.9)	0.12
SOFA \geq 10 pts.	1.1 (0.9-1.3)	0.06	Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	1.1 (0.7-1.7)	0.57
PCT \geq 0.83 ng/mL					
Mortalidad	2.6 (1.3-4.9)	< 0.01	APACHE-II \geq 25 pts.	1.8 (1.3-2.3)	< 0.01
\geq 21 días de	0.9 (0.5-1.6)	0.74	SAPS-II \geq 50 pts.	1.2 (1.05-1.5)	< 0.01
\geq 15 días en UTIR	1.3 (0.7-2.4)	0.30	PaO ₂ /FiO ₂	0.8 (0.7-1.1)	0.25
\geq 11 días de VMI	2 (1.1-3.7)	0.01	PaCO ₂ > 50 mmHg	1.1 (0.7-1.8)	0.37
SOFA \geq 10 pts.	1.2 (1-1.5)	0.01	Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	1.1 (0.9-1.4)	0.06
DD \geq 1,290 ng/mL					
Mortalidad	1.6 (0.9-3)	0.11	APACHE-II \geq 25 pts.	0.7 (0.3-1.5)	0.17
\geq 21 días de	0.9 (0.5-1.6)	0.86	SAPS-II \geq 50 pts.	1 (0.9-1.2)	0.24
\geq 15 días en UTIR	1.2 (0.7-2.1)	0.37	PaO ₂ /FiO ₂	1.1 (0.8-1.3)	0.37
\geq 11 días de VMI	1.1 (0.6-1.9)	0.61	PaCO ₂ > 50 mmHg	1.1 (0.9-1.4)	0.16
SOFA \geq 10 pts.	1.1 (0.9-1.2)	0.17	Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	0.8 (0.5-1.2)	0.45
FS \geq 1,450 ng/mL					
Mortalidad	0.9 (0.5-1.7)	0.81	APACHE-II \geq 25 pts.	1.3 (0.6-2.8)	0.43
\geq 21 días de	0.8 (0.5-1.4)	0.48	SAPS-II \geq 50 pts.	1.3 (0.8-2.3)	0.22
\geq 15 días en UTIR	0.9 (0.5-1.6)	0.87	PaO ₂ /FiO ₂	1 (0.8-1.2)	0.22
\geq 11 días de VMI	0.8 (0.5-1.4)	0.85	PaCO ₂ > 50 mmHg	0.9 (0.6-1.4)	0.90
SOFA \geq 10 pts.	1.3 (0.7-2.1)	0.30	Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	1 (0.6-1.5)	0.90
IL6 \geq 197 pg/mL					
Mortalidad	1.9 (1-3.6)	0.03	APACHE-II \geq 25 pts.	0.6 (0.3-1.3)	0.23
\geq 21 días de	1.3 (0.7-2.2)	0.29	SAPS-II \geq 50 pts.	1 (0.9-1.3)	0.45
\geq 15 días en UTIR	1.9 (1.1-3.3)	0.01	PaO ₂ /FiO ₂	1.2 (0.9-1.8)	0.14
\geq 11 días de VMI	1.8 (1-3.2)	0.02	PaCO ₂ > 50 mmHg	1 (0.7-1.4)	0.88
SOFA \geq 10 pts.	1.1 (1-1.3)	0.05	Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	1.1 (0.7-1.7)	0.59
\leq 2 MI altos					
Mortalidad	0.9 (0.7-1)	0.08	APACHE-II \geq 25 pts.	0.9 (0.8-1)	0.27
\geq 21 días de	0.9 (0.7-0.9)	0.01	SAPS-II \geq 50 pts.	0.9 (0.8-1.1)	0.88
\geq 15 días en UTIR	0.7 (0.5-0.9)	0.05	PaO ₂ /FiO ₂	0.9 (0.7-1.1)	0.66
\geq 11 días de VMI	0.8 (0.6-1.1)	0.06	PaCO ₂ > 50 mmHg	0.9 (0.7-1.1)	0.70
SOFA \geq 10 pts.	0.9 (0.8-1.1)	0.54	Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	0.9 (0.8-1.1)	0.54
\geq 3 MI altos					
Mortalidad	1.7 (0.9-3.2)	0.06	APACHE-II \geq 25 pts.	1 (0.7-3.4)	0.27
\geq 21 días de	1.3 (1-1.8)	0.01	SAPS-II \geq 50 pts.	1 (0.5-1.6)	0.88
\geq 15 días en UTIR	1.6 (1-2.7)	0.05	PaO ₂ /FiO ₂	1 (0.7-1.5)	0.66
\geq 11 días de VMI	1.5 (1-2.6)	0.05	PaCO ₂ > 50 mmHg	1 (0.7-1.5)	0.70
SOFA \geq 10 pts.	1.1 (0.7-1.9)	0.54	Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	1.1 (0.7-1.7)	0.54

OR = razón de momios. IC 95% = intervalo de confianza de 95%. PCR = proteína C reactiva. UTIR = Unidad de Terapia Intensiva Respiratoria. VMI = ventilación mecánica invasiva. SOFA = sequential organ failure assessment. PCT = procalcitonina. DD = dímero D. FS = ferritina. IL6 = interleucina-6. MI = marcadores inflamatorios. APACHE-II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. SAPS-II = Simplified Acute Physiology Score II.

de los pacientes reportadas entre los grupos alto y bajo se mantuvieron sin diferencias (PaO₂/FiO₂ [p = 0.81], PaCO₂ [p = 0.73] y Crs' [p = 0.97]).

Interleucina-6 (corte alto \geq 197 pg/mL). De forma aislada fue el marcador con mayor diferencia para los desenlaces: mortalidad (31.5% vs 19.2% [p = 0.03]), días de estancia hospitalaria (22 [17-32] vs 19 [15-29], p = 0.05), días en UTIR (17 [13-29] vs 14 [10-22], p = 0.007) y días de VMI (13 [9-18] vs 9 [7-15], p = 0.05). La diferencia entre peor disfunción orgánica se reportó con SOFA de 7 vs 5 \pm 3 puntos (p = 0.05). Sin diferencia entre el puntaje de peor pronóstico (APACHE-II 14 vs 13 \pm 7 puntos [p = 0.45]) o SAPS-II (34 vs 32 \pm 16 pun-

tos [p = 0.23]). La PaO₂/FiO₂ (145 \pm 77 vs 162 \pm 87.8 mmHg [p = 0.05]) fue el único patrón con diferencia en la distribución. La PaCO₂ (p = 0.67) y las Crs' (p = 0.91) no demostraron diferencia.

El cálculo de la razón de momios (OR) se realizó en dos pasos, con el análisis individual de cada MI alto y el desenlace y posteriormente en relación con los niveles individuales agrupados en niveles altos con el objetivo de conocer el valor agregado de los MI de forma conjunta. En la **Tabla 3** se resumen los OR calculados para mortalidad y peor pronóstico.

El valor de las escalas pronósticas, de disfunción orgánica y marcadores de lesión pulmonar al riesgo

calculado de mortalidad se encontró significativo en quienes presentaron: SOFA > 2 puntos (OR 1.4 con índice de confianza al 95% [IC 95%] y rango de 1.2-1.53 [p = 0.001]), SOFA > 4 puntos (OR 1.25 [IC 95%, 1.006-1.44, p = 0.004]), SOFA ≥ 10 puntos (OR 1.33 [IC 95%, 1.002-1.7, p = 0.005]), APACHE-II ≥ 25 puntos (OR 1.99 [IC 95%, 1.2-3.2, p ≤ 0.001]), SAPS-II ≥ 50 puntos (OR 1.72 [IC 95%, 1.25-2.36, p ≤ 0.001]) y PaO₂/FiO₂ ≤ 150 mmHg (OR 1.16 [IC 95%, 1.002-1.35, p = 0.05]). La PaCO₂ > 50 mmHg (OR 1.12 [IC 95%, 0.95-1.33, p = 0.24]) y Crs' < 30 mL/cmH₂O (OR 1.04 [IC 95%, 0.96-1.41, p = 0.07]) no confirieron mayor riesgo al desenlace.

En cuanto a la estancia hospitalaria ≥ 21 días únicamente el SOFA ≥ 10 puntos (OR 1.28 [IC 95%, 0.86-1.90, p = 0.18]), APACHE-II ≥ 25 puntos (OR 1.75 [IC 95%, 1.04-3.35, p = 0.04]), SAPS-II ≥ 50 puntos (OR 1.58 [IC 95%, 1.01-2.5, p = 0.02]) demostró significancia estadística. La estancia en UTIR ≥ 15 días se reportó de mayor riesgo en quienes tuvieron: SOFA > 4 puntos (OR 1.31 [IC 95%, 1.05-1.72, p = 0.05]), SOFA ≥ 10 puntos (OR 1.92 [IC 95%, 1.18-3.11, p = 0.002]), APACHE-II ≥ 25 puntos (OR 2.1 [IC 95%, 1.09-4.3, p = 0.01]), SAPS-II ≥ 50 pts. (OR 1.6 [IC 95%, 1.07-2.56, p = 0.001]), sin relevancia en la gravedad a la lesión pulmonar. Para el uso de VMI por ≥ 11 días, el riesgo atribuible a las variables significativas de: SOFA ≥ 10 puntos (OR 1.9 [IC 95%, 1.17-3, p = 0.002]), APACHE-II ≥ 25 puntos (OR 2 [IC 95%, 1.08-4.26, p = 0.01]), SAPS-II ≥ 50 puntos (OR 1.75 [IC 95%, 1.02-2.82, p = 0.008]). La lesión pulmonar no incrementó de forma significativa el riesgo a peor pronóstico.

En relación a los MI de forma aislada (*Tabla 3*), se encontró mayor riesgo al desenlace para mortalidad únicamente con procalcitonina ≥ 0.83 ng/mL (OR 2.6 [IC 95%, 1.3-4.9, p = 0.003]) e IL6 ≥ 197 pg/mL (OR 1.97 [IC 95%, 1.01-3.6, p = 0.03]). En cuanto a estancia en UTIR ≥ 15 días únicamente la IL6 ≥ 197 pg/mL (OR 1.9 [IC 95%, 1.1-3.3, p = 0.01]) demostró mayor riesgo. Se reportó mayor riesgo del uso de VMI por ≥ 11 días en quienes presentaron procalcitonina ≥ 0.83 ng/mL (OR 2 [IC 95%, 1.1-3.7, p = 0.01]) e IL6 ≥ 197 pg/mL (OR 1.8 [IC 95%, 1-3.2 [p = 0.02]). Ningún marcador demostró mayor riesgo para estancia hospitalaria ≥ 21 días.

El riesgo para peor disfunción orgánica (SOFA ≥ 10 puntos) fue mayor en quienes tuvieron procalcitonina ≥ 0.83 ng/mL (OR 1.2 [IC 95%, 1-1.5, p = 0.005]) e IL6 ≥ 197 pg/mL (OR 1.1 [IC 95%, 1-1.3, p = 0.05]) únicamente. Sólo la procalcitonina ≥ 0.83 ng/mL incrementó el riesgo de presentar APACHE-II ≥ 25 puntos (OR 1.8 [IC 95%, 1.3-2.3, p = 0.005]) y SAPS-II ≥ 50 puntos (OR 1.2 [IC 95%, 1-1.5, p = 0.001]) al ingreso hospitalario. Como marcador de peor lesión pulmonar, los pacientes con PCR ≥ 16 mg/mL tuvieron mayor riesgo de presentar una relación PaO₂/FiO₂ ≤ 150 mmHg (OR 1.2 [IC 95%,

1.06-1.5, p = 0.05]) y de PaCO₂ > 50 mmHg (OR 1.3 [IC 95%, 1.004-1.9, p = 0.12]).

Ningún marcador incrementó el riesgo de tener Crs' < 30 mL/cmH₂O al inicio de la VMI.

En la descripción del desenlace de mortalidad por MI elevados agrupados, de los que no presentaron ningún MI alto, únicamente falleció 16.7%. En comparación del resto, falleció: ≥ 1 MI alto 26.2%, ≥ 2 MI altos 29.4%, ≥ 3 MI altos 30.4%, con ≥ 4 MI altos 34.1% y finalmente con todos los MI altos 42.9%. Tras la agrupación de marcadores elevados entre ≤ 2 altos o ≥ 3 altos en la población total, 57.8% (n = 126) tuvo ≤ 2 MI elevados contra 42.2% (n = 92) con ≥ 3 MI elevados. Entre los desenlaces de los grupos, se encontró diferencia en la mortalidad (20.6 vs 30.4%, p = 0.05) pero sin diferencia entre los días de estancia hospitalaria (21 ambos grupos), días en UTIR (15 vs 16) y días de VMI (11 ambos grupos). En la distribución de SOFA ≥ 10 puntos se encontró diferencia significativa con 15.8 vs 29.3% (p = 0.03), sin diferencia en el APACHE-II ≥ 25 puntos (10.3 vs 12%) o SAPS-II ≥ 50 puntos (17.4 vs 24%). No hubo diferencia en relación con PaO₂/FiO₂ ≤ 150 mmHg, PaCO₂ > 50 mmHg y Crs' < 30 mL/cmH₂O.

Ninguno de los grupos incrementó el riesgo para mortalidad. En contraste, los grupos con ≤ 2 MI confirieron protección para estancias hospitalarias y en UTIR mayores, con respecto al riesgo aumentado en el grupo de ≥ 3 MI elevado. En cuanto a los días de VMI ≥ 11 días únicamente el grupo con ≥ 3 MI altos confirió mayor riesgo. En cuanto a las escalas de mal pronóstico, disfunción orgánica y lesión pulmonar, ninguno de los grupos redujo o incrementó el riesgo al desenlace (*Tabla 3*).

En el análisis de las curvas de Kaplan-Meier sobre la mortalidad a 90 días, 50% de la población presentó el desenlace a los 39 ± 2.2 días de estancia hospitalaria, 34 ± 1 días de estancia en la UTIR y 29 ± 1.3 días de VMI. Con respecto a las escalas pronósticas y de disfunción orgánica, ninguna escala presentó diferencia estadísticamente significativa en los días al desenlace. Los pacientes con PaO₂/FiO₂ ≤ 150 mmHg presentaron diferencia en los días de hospitalización (35 ± 2.6 vs 47 ± 5, p = 0.03) y días en UTIR (33 ± 2 vs 37 ± 2, p = 0.05), sin diferencia en los días de VMI (p = 0.11). El grupo con PaCO₂ > 50 mmHg no presentó diferencia entre los días al desenlace. El grupo de Crs' < 30 mL/cmH₂O presentó diferencia en los días en UTIR (29 ± 2 vs 35 ± 1, p = 0.01) y días de VMI (22 ± 3.4 vs 31 ± 1.6, p = 0.01).

De forma aislada los MI presentaron diferencia a los días al desenlace con PCR ≥ 16 mg/mL y los días de hospitalización (35 ± 1 vs 47 ± 5 días, p = 0.05), días de estancia en UTIR (33 ± 1.3 vs 39 ± 2.5, p = 0.05), sin diferencia a los días de VMI (26 ± 2.5 vs 30 ± 1.2 días, p = 0.27). El grupo con procalcitonina ≥ 0.83 ng/mL pre-

sentó diferencia en los días de VMI (23 ± 3.2 vs 31 ± 1.1 días, $p = 0.05$), con tendencia a la significancia en los días de hospitalización (34 ± 1.3 vs 39 ± 1.6 días, $p = 0.07$). La ferritina $\geq 1,450$ ng/mL solamente presentó diferencia en los días de VMI con 26 ± 2 vs 31 ± 2 días ($p = 0.05$). La IL6 ≥ 197 pg/mL presentó diferencia en los días de hospitalización (36 ± 2 vs 41 ± 2 días, $p = 0.05$), días en UTIR (33 ± 1.6 vs 39 ± 2 días, $p = 0.03$) y días de VMI (27 ± 2.9 vs 35 ± 4 días, $p = 0.02$). Los niveles de dímero D $\geq 1,290$ ng/mL no fueron significativos en la supervivencia.

Por grupos de MI, no se demostró diferencia con ≤ 2 MI o ≥ 3 MI elevados en ninguno de los días al desenlace. De forma conjunta la procalcitonina ≥ 0.83 ng/mL con Crs' < 30 mL/cmH₂O demostraron diferencias en los días de UTIR (23 ± 3 vs 31 ± 2 días, $p = 0.01$) y de VMI (18 ± 1 vs 27 ± 1.2 días, $p = 0.01$). En los pacientes con PCR ≥ 16 mg/mL más Crs' < 30 mL/cmH₂O presentaron más días de VMI (22 ± 2 vs 27 ± 1.8 días, $p = 0.02$).

El cociente de riesgo (HR-ajustado a los días de hospitalización) de cada MI se expone en la [Tabla 4](#). El riesgo significativo se presentó en quienes tuvieron PCR ≥ 16 mg/mL (HR 3 [IC 95%, 1.1-1.8, $p = 0.02$]), y procalcitonina ≥ 0.83 ng/mL (HR 2.5 [IC 95%, 1.3-4.9, $p = 0.004$]). En el análisis por grupo de MI elevados no se demostró reducción o incremento del riesgo a mortalidad.

Solamente las Crs' < 30 mL/cmH₂O como factor de mal pronóstico tuvieron mayor riesgo mortalidad (HR 2.3 [IC 95%, 1.2-4.3, $p = 0.01$]). En la [Tabla 4](#) se exponen la distribución de variables con respecto a los MI por separado y en conjunto (≤ 2 MI elevados o ≥ 3 MI elevados) con las escalas pronósticas, disfunción orgánica y severidad de la lesión pulmonar.

DISCUSIÓN

En comparación con estudios multicéntricos e internacionales^{5,7,9,28,33} nuestra N es menor; sin embargo, es equiparable a estudios regionales o de poblaciones específicas,^{6,20,21,34} donde únicamente involucramos a pacientes críticamente enfermos. El ajuste de los cortes de MI de nuestra población mediante curvas ROC permitió otorgar un mejor nivel de sensibilidad para peor desenlace como en otros estudios propuestos en la literatura, generando resultados más personalizados para este tipo de pacientes.^{6,21,23} Los cortes calculados fueron mayores a los descritos en algunos estudios^{3,7,22,23} y menores a otros.²⁴⁻²⁶ Éste es el primer estudio en población mexicana con C-SDRA severo que estudió los niveles de MI para peor pronóstico y desenlace. En relación con los cortes calculados, los resultados obtenidos se pudieron relacionar a lo descrito en la literatura.^{5,7,9}

Tabla 4: Riesgo de mortalidad de los marcadores inflamatorios elevados en solitario y en conjunto con mayor disfunción orgánica.

Covariable	HR	IC 95%	p
PCR ≥ 16 mg/mL	1.3	1.1-1.8	0.02
PCT ≥ 0.83 ng/mL	2.5	1.3-4.9	< 0.001
DD $\geq 1,290$ ng/mL	1.5	0.8-2.8	0.13
FS $\geq 1,450$ ng/mL	0.6	0.3-1.3	0.25
IL6 ≥ 197 pg/mL	1.3	0.7-1.5	0.38
≤ 2 MI altos	0.9	0.5-1.7	0.98
≥ 3 MI altos	1.1	0.6-2.2	0.60
SOFA ≥ 10 pts.	0.9	0.4-2.2	0.90
APACHE-II ≥ 25 pts.	1.5	0.66-3.3	0.32
SAPS-II ≥ 50 pts.	1.8	0.6-2.6	0.47
PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg	1.80	0.9-3.7	0.08
PaCO ₂ > 50 mmHg	0.80	0.4-1.7	0.66
Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	2.30	1.2-4.3	0.01
PCR ≥ 16 mg/mL + SOFA ≥ 10 pts.	1.40	0.7-3.0	0.28
PCR ≥ 16 mg/mL + APACHE-II ≥ 25 pts.	0.9	0.3-2.5	0.91
PCR ≥ 16 mg/mL + SAPS-II ≥ 50 pts.	0.81	0.3-1.8	0.62
PCR ≥ 16 mg/mL + PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 150 mmHg	0.86	0.4-1.6	0.65
PCR ≥ 16 mg/mL + PaCO ₂ > 50 mmHg	1.38	0.7-2.7	0.35
PCR ≥ 16 mg/mL + Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	1.65	0.8-3.3	0.15
PCT ≥ 0.83 ng/mL + SOFA ≥ 10 pts.	1.5	0.7-3.0	0.24
PCT ≥ 0.83 ng/mL + APACHE-II ≥ 25 pts.	1.8	0.8-4.0	0.15
PCT ≥ 0.83 ng/mL + SAPS-II ≥ 50 pts.	1.4	0.7-2.8	0.30
PCT ≥ 0.83 ng/mL + PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 150 mmHg	1.87	1.0-3.3	0.32
PCT ≥ 0.83 ng/mL + PaCO ₂ > 50 mmHg	2.2	1.1-4.4	0.02
PCT ≥ 0.83 ng/mL + Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	2.95	1.5-5.5	< 0.001
DD $\geq 1,290$ ng/mL + SOFA ≥ 10 pts.	1.52	0.5-4.3	0.42
DD $\geq 1,290$ ng/mL + APACHE-II ≥ 25 pts.	0.68	0.1-2.7	0.59
DD $\geq 1,290$ ng/mL + SAPS-II ≥ 50 pts.	0.84	0.3-2.2	0.73
DD $\geq 1,290$ ng/mL + PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 150 mmHg	1.18	0.5-2.4	0.65
DD $\geq 1,290$ ng/mL + PaCO ₂ > 50 mmHg	1.0	0.4-2.4	0.93
DD $\geq 1,290$ ng/mL + Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	2.49	1.1-5.4	0.02
FS $\geq 1,450$ ng/mL + SOFA ≥ 10 pts.	1.44	0.4-5.1	0.52
FS $\geq 1,450$ ng/mL + APACHE-II ≥ 25 pts.	1.92	0.6-5.7	0.23
FS $\geq 1,450$ ng/mL + SAPS-II ≥ 50 pts.	0.8	0.1-3.5	0.77
FS $\geq 1,450$ ng/mL + PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 150 mmHg	1.0	0.53-2.1	0.84
FS $\geq 1,450$ ng/mL + PaCO ₂ > 50 mmHg	0.84	0.5-1.9	0.70
FS $\geq 1,450$ ng/mL + Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	1.19	0.5-2.7	0.64
IL6 ≥ 197 pg/mL + SOFA ≥ 10 pts.	0.61	0.3-1.2	0.14
IL6 ≥ 197 pg/mL + APACHE-II ≥ 25 pts.	1.28	0.5-3.3	0.60
IL6 ≥ 197 pg/mL + SAPS-II ≥ 50 pts.	0.96	0.4-2.2	0.93
IL6 ≥ 197 pg/mL + PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 150 mmHg	1.74	0.7-4.1	0.20
IL6 ≥ 197 pg/mL + PaCO ₂ > 50 mmHg	0.48	0.3-1.9	0.69
IL6 ≥ 197 pg/mL + Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	3.1	1.1-4.9	0.03
≤ 2 MI altos + SOFA ≥ 10 pts.	0.36	0.2-1.1	0.81
≤ 2 MI altos + APACHE-II ≥ 25 pts.	1.35	0.3-5.3	0.66
≤ 2 MI altos + SAPS-II ≥ 50 pts.	1.73	0.6-4.9	0.30
≤ 2 MI altos + PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 150 mmHg	1.96	0.9-3.9	0.63
≤ 2 MI altos + PaCO ₂ > 50 mmHg	0.58	0.2-1.4	0.23
≤ 2 MI altos + Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	1.0	0.4-2.4	0.85
≥ 3 MI altos + SOFA ≥ 10 pts.	1.77	0.6-4.6	0.23
≥ 3 MI altos + APACHE-II ≥ 25 pts.	1.3	0.4-3.6	0.60
≥ 3 MI altos + SAPS-II ≥ 50 pts.	0.7	0.3-1.8	0.52
≥ 3 MI altos + PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg	0.70	0.3-1.5	0.38
≥ 3 MI altos + PaCO ₂ > 50 mmHg	1.20	0.5-2.8	0.53
≥ 3 MI altos + Crs' < 30 mL/cmH ₂ O	2.00	1.0-4.2	0.06

HR = cociente de riesgo. IC 95% = intervalo de confianza de 95%. PCR = proteína C reactiva. PCT = procalcitonina. DD = dímero D. FS = ferritina. IL6 = interleucina-6. MI = marcadores inflamatorios. SOFA = sequential organ failure assessment. APACHE-II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. SAPS-II = Simplified Acute Physiology Score II.

En muchos de los estudios que abordan el valor de los MI con relación al pronóstico y mortalidad, no se hizo distinción entre pacientes ambulatorios, hospitalizados de urgencias o dentro de la UTI, aumentando o disminuyendo la sensibilidad a la población exclusivamente en la UTIR.^{5,7,9} Nuestros resultados reflejan el valor que tienen en pacientes críticamente enfermos en población mexicana.

La distribución del género en nuestra población fue mayormente en hombres (77.5%) en comparación con otros estudios, donde las mujeres fueron más frecuentemente hospitalizadas (65-75.8%) y con mayor severidad (75-84%).^{6,21} Nuestros resultados son muy similares a los obtenidos en cortes poblacionales italianas dentro de la UTI, donde 77.7% eran hombres y tenían un peor pronóstico en 79.5% de los casos. Nuestra población presentó mayor mortalidad en mujeres (30.6%) que en hombres (23%), sin ser significativa.³³ Esta diferencia ha sido descrita en algunos estudios de cohorte acuñando el fenómeno a la mayor búsqueda temprana de atención primaria en el género femenino en comparación a su contraparte o directamente ligado a efectos de predisposición biológica del género masculino.³

La edad media y el IMC dentro de la UTI fueron similares a los reportados como críticamente enfermos en otros países. De forma descriptiva, no se encontró diferencia en el pronóstico entre el grupo etario o el IMC. No se realizó un análisis directo de la mortalidad relacionado con estas variables, debido a que la media poblacional era ≥ 60 años y el IMC era predominantemente clasificado como obesos.

En nuestro estudio, las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión arterial sistémica (HAS) (50.5%) y diabetes mellitus (DM) tipo 2 (26.1%), similar en otros estudios dentro de la UTI (HAS — 49-52.3%) pero en menor medida en DM (32.1-44%).^{6,34} En un metaanálisis en pacientes con COVID-19 leve y severo ($N \geq 57,000$) la diferencia en la prevalencia de HAS y DM (52% ambas) fue mucho más alta que en nuestra población, por otro lado en la población críticamente enferma ($N \geq 20,000$) la prevalencia fue aún más alta que en nuestro universo de estudio (94 y 97% para HAS y DM, respectivamente). En ese mismo estudio, el tabaquismo en toda la población fue de 16% y en C19S en 45%, siendo en la nuestra menor en comparación (25.4%).⁷ En un estudio en 141 pacientes hospitalizados por COVID-19, la prevalencia de tabaquismo fue en 22% sin hacer distinción entre la severidad de la enfermedad.⁶ Zanella y colaboradores, en pacientes críticamente enfermos dentro de la UTI, reportaron la HAS como la comorbilidad más prevalente (48.2%) seguido por la DM2 (18.1%) con similitud en nuestra prevalencia, presentándose de forma conjunta en 27% de los casos contra 15.6% dentro de nuestra población.³³ En 150 pacientes con C19S en China, la prevalencia de

HAS y DM fue de 43 y 18%, respectivamente. Los hombres tuvieron un peor pronóstico (72% vs 28%) y mayor mortalidad (65% vs 35%), discrepando con nuestros hallazgos en un número discretamente más elevado de pacientes estudiados.²¹

En cuanto a la distribución de las escalas de mortalidad, la mayoría de los estudios mencionan el puntaje de SOFA como estándar de severidad.^{7,33} Ningún otro estudio reportó el cálculo de escalas como SAPS-II y APACHE-II dentro de la población. En el estudio de Zanella y colaboradores, la mediana del SOFA fue de 4 puntos (3-5) en la población general siendo mayor en la nuestra (6 puntos [3-9]). La población con mayor mortalidad en su estudio no tuvo una escala de SOFA mayor (4 puntos [3-5]) a la media poblacional en comparación con nuestra población, donde la diferencia entre los sobrevivientes y los finados por C19S fue de 5 vs 8 puntos ($p = 0.04$).³³ En el metaanálisis realizado por Izcovich y asociados, la escala de SOFA > 2 puntos sólo se presentó en 2% de toda la población hospitalizada y únicamente en 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 > 2 puntos se presentó en 86.7% ($n = 189$) y en quienes murieron en 100% ($n = 52$). En los estudios descriptivos, el corte de gravedad en la escala de SOFA que ha demostrado relación con la mortalidad es de > 2 puntos (OR 1.97 [IC 95%, 1.22-3.2]) o SOFA > 4 puntos (1.2 [IC 95%, 1.18-1.33]).^{7,33} En nuestro estudio un SOFA > 4 puntos confirió un riesgo de mortalidad similar (OR 1.25 [IC 95%, 1.006-1.44, $p = 0.004$] al igual que SOFA ≥ 10 puntos (OR 1.33 [IC 95%, 1.002-1.7, $p = 0.005$]). Esta situación fue similar con APACHE-II y SAPS-II elevados (OR 1.99 [IC 95%, 1.2-3.2, $p \leq 0.001$] y OR 1.72 [IC 95%, 1.25-2.36, $p \leq 0.001$], respectivamente). En nuestro análisis tanto el SOFA ≥ 4 y ≥ 10 puntos se relacionó con mayor número de días en la UTIR (OR 1.31 y 1.92, respectivamente) y en caso del grupo con SOFA ≥ 10 puntos presentaron mayor riesgo de VMI prolongada (OR 1.9). Los pacientes con APACHE-II ≥ 25 puntos o SAPS-II ≥ 50 puntos se relacionaron con peor pronóstico de forma aislada, con mayor número de días de evolución hospitalaria, en UTIR y de VMI. No se ha descrito en otro estudio el valor pronóstico y de mortalidad del APACHE-II o SAPS-II para pacientes con C19S. Por eso, creemos que el uso de las escalas pronósticas y de lesión orgánica al inicio del cuadro en C19S tienen buen poder pronóstico tanto de severidad como de mortalidad de forma aislada.

En el análisis de los gases arteriales como marcador de lesión pulmonar y factor de riesgo, únicamente los niveles de iniciales de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ demostraron relación con mortalidad (OR 1.16 [IC 95%, 1.002-1.35, $p = 0.05$]) con una media en los fallecidos de 143 vs 158 mmHg en los sobrevivientes. La distribución de las Crs' modi-

ficaron la difusión de gases por peor mecánica respiratoria ($\text{CrS}' < 30$ o ≥ 30 mL/cmH₂O [media PaO₂/FiO₂ 140 vs 159 mmHg y PaCO₂ 52 vs 42 mmHg]), similar a lo descrito en ARDS por cualquier otra causa.² Las Crs' < 30 mL/cmH₂O se asociaron a mayor mortalidad (HR 2.3 [IC 95%, 1.2-4.3, $p = 0.01$]) de forma aislada. Estos resultados son similares a los descritos en estudios de ventilación mecánica en pacientes con C-SDRA o SDRA por cualquier causa.^{2,3,11}

En cuanto a la mortalidad, nuestra tasa fue de 24.8%. En pacientes dentro de la UTI la mortalidad ha sido reportada en 30-49% de forma mundial.^{3,4} En pacientes hospitalizados en una UTI en China, la mortalidad fue de 51% y en pacientes con PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg en 79%, siendo valores prevalentes en la literatura.³⁴ En contraste y teniendo en cuenta el papel de los recursos disponibles en nuestra institución, la mortalidad de la UTI en países desarrollados ha sido de 20 a 33.8%, equiparable a la reportada en nuestra población.

En cuanto a los días y evolución de los pacientes (por curvas de Kaplan-Meier) a 90 días de seguimiento se presentó el desenlace de mortalidad en el día 39 de estancia hospitalaria, el día 34 en la UTIR y el día 29 de VMI. Se encontraron diferencias significativas en la población fallecida contra los sobrevivientes (hospitalización 30 vs 23 días [$p = 0.04$], en UTIR 28 vs 16 días [$p = 0.002$] y de VMI 25 vs 11 días [$p = 0.001$]) probablemente excusado por el estado de mayor gravedad y por menor necesidad de cuidados hospitalarios.

La distribución media de la población en cuanto a los marcadores inflamatorios fue variada y mayor a la publicada en otros estudios descriptivos.^{10,12,13} En toda la población, la IL6 y la ferritina fueron los marcadores con mayor elevación con respecto a los demás, reflejo de su papel en la fisiopatología del paciente con C19S.^{4,10,12} En cuanto al análisis de cada marcador inflamatorio, la procalcitonina fue la que mejor desempeño tuvo con respecto a los desenlaces de forma aislada. Se relacionó a 2.6 veces más riesgo de mortalidad y dos veces mayor riesgo de estar bajo VMI por más días (23 vs 31 días, $p = 0.05$), esto puede ser al incremento de la probabilidad de sobreinfección bacteriana en la lesión pulmonar o por un perfil inflamatorio mayor, hallazgo similar a lo descrito en un estudio con 3,962 pacientes en China con COVID-19 severo.^{5,18} En cuanto a la lesión orgánica, los pacientes con peor SOFA y APACHE-II se relacionaban a niveles más altos de procalcitonina (OR 2.5 [IC 95, 1.3-5], OR 3 [IC 95, 1.5-5.8], respectivamente). Se asoció a mayor riesgo de SAPS-II ≥ 50 puntos de forma significativa con 33.3% vs 14.5% ($p = 0.005$). En cuanto a la lesión pulmonar quienes tuvieron Crs' < 30 mL/cmH₂O tenían niveles de procalcitonina mayores (OR 1.7 [IC 95, 1-3.2]), y menor PaO₂/FiO₂ (141 vs 160 mmHg, $p = 0.04$). Los pacientes con procalcitonina elevada y mayor daño pulmonar (PaO₂/FiO₂ ≤ 150 mmHg o PaCO₂

> 50 mmHg) demostraron mayor riesgo de mortalidad respecto a sus valores aislados (Tabla 4), dando asociación al papel de la sobreinfección bacteriana y peor desenlace.¹⁸ Para aumentar el poder pronóstico de factores comunes en C19S sobre mortalidad (el grupo con Crs' < 30 mL/cmH₂O), la procalcitonina elevada incrementó el riesgo de muerte de 2.3 a tres veces más, obligando cautela en quienes presentan un nivel mayor de procalcitonina y peor mecánica pulmonar. Los pacientes con DM tenían un mayor riesgo de tener procalcitonina elevada, probablemente por el riesgo incrementado de sobreinfecciones secundarias a disbiosis o disminución en la función leucocitaria.¹⁷ Nosotros creemos que el valor de la procalcitonina en pacientes con C19S usuarios de VMI tiene un papel angular en el pronóstico en las primeras 48 horas tras el ingreso y el inicio de ventilación mecánica invasiva.

Los otros marcadores inflamatorios relacionados a mayor mortalidad de forma aislada fueron la PCR (HR 1.3 [IC 95, 1.1-1.8, $p = 0.02$]) y la IL6 (OR 1.9 [IC 95%, 1-3.6, $p = 0.03$]) similar a los reportado por Liu y colaboradores³ y por Mehta y asociados,²¹ con menor riesgo en nuestro estudio. Sin embargo, su población no eran exclusivamente pacientes críticamente enfermos.

En cuanto a la falla orgánica por SOFA, la IL6 presentó mayor riesgo para puntaje > 4 pts. (OR 1.79 [IC 95 1.21-2.65, $p = 0.002$]) y ≥ 10 puntos (OR 1.1 [IC 95 1-1.3, $p = 0.05$]), en sincronía con el mayor riesgo de mortalidad en nuestro estudio y la literatura.¹⁵ No se encontró relación con mayor riesgo de peor lesión pulmonar por difusión de CO₂, pero sí diferencia entre la PaO₂/FiO₂ inicial (145 vs 162 mmHg, $p = 0.05$), siendo compatible con el efecto orgánico de la tormenta de citoquinas relacionado en C19S.¹⁰ De forma conjunta, los pacientes con Crs' < 30 mL/cmH₂O y niveles elevados de IL6 presentaron un riesgo de mortalidad de 2.3 veces a 3.1 veces más, muy similar a lo sucedido con la procalcitonina elevada. La IL6 se relacionó con mayor número de días en la UTIR y de VMI (OR 1.9-39 vs 33 días [$p = 0.03$] y OR 1.8, 35 vs 27 días [$p = 0.02$], respectivamente). Este incremento del riesgo de mortalidad y peor pronóstico hospitalario puede ser por el papel tan dominante de las citoquinas durante la fase inicial de la enfermedad.^{4,12}

Como hallazgos contrarios a lo descrito en los estudios dentro y fuera de la UTI, la PCR elevada no se relacionó con mayor riesgo de estancia hospitalaria, estancia en la UTIR o VMI prolongada, probablemente por estudiar a pacientes críticamente enfermos y máximamente inflamados desde un inicio. Los pacientes con SOFA ≥ 10 puntos presentaron mayor riesgo de tener PCR elevada por encima del corte estudiado (≥ 16 mg/mL, OR 1.8 [1-3.5]) sin presentarse este fenómeno en las otras escalas pronósticas. Los efectos sobre la difusión de gases y las Crs' tuvieron un riesgo mayor margi-

nal para peor oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ mmHg OR 1.2) y mayores niveles de PaCO_2 (> 50 mmHg OR 1.3), sin impacto en las Crs' iniciales. Los pacientes con PCR elevada y Crs' disminuidas o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ mmHg tuvieron un aumento en los días de VMI con 27 vs 22 días ($p = 0.02$) y 30 vs 26 días ($p = 0.05$), respectivamente; pero en el análisis multivariado de Cox, no se encontró relación con los niveles de PCR elevados y los desenlaces de falla orgánica o lesión pulmonar. Esta característica puede ser explicada por el incremento de inflamación pulmonar y reducción en la compliancia del sistema, incrementando la necesidad de ventilación con presión positiva por peor mecánica pulmonar descrita en SDRA como C-SDRA, sin ser el único factor determinante de mortalidad en estos pacientes.^{10,11,14}

El resto de los marcadores (dímero D y ferritina) no relacionaron con peor falla orgánica o mortalidad durante el estudio, aún con cortes séricos similares a lo descrito en los estudios observacionales.²⁴⁻²⁶ Los pacientes con Crs' < 30 mL/cmH₂O y dímero D $\geq 1,290$ ng/mL presentaron mayor riesgo de mortalidad con HR 2.49 (IC 95 1.1-5.4, $p = 0.02$) comparado contra la elevación aislada de dímero D (HR 1.5 [IC 95 0.8-2.8, $p = 0.13$]), reflejando el papel de la afección endotelial en la lesión pulmonar y mortalidad. El efecto del dímero D sobre la mortalidad en pacientes con peor mecánica pulmonar podría tener relación con el incremento en los cortos circuitos intrapulmonares, aun así, en nuestro estudio los niveles de dímero D no se relacionaron a peor $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaCO_2 ni incremento en los días de VMI.^{7,15}

En la determinación del poder pronóstico de la agrupación de MI elevados en quienes tuvieron menos de dos o más de tres altos, no se demostró mayor riesgo de mortalidad o lesión orgánica por las escalas; sin embargo, los pacientes con ≥ 3 MI elevados se relacionaron con mayor riesgo de estancia prolongada en hospitalización (OR 0.9 vs 1.3, $p = 0.01$) o en UTIR (OR 0.7 vs 1.6, $p = 0.05$) siendo protector tener menor número de MI elevados. En el caso de la elevación conjunta de MI por arriba de 3, se tuvo mayor riesgo de ventilación mecánica prolongada con 1.5 veces más, sin demostrar menor riesgo quienes tuvieron ≤ 2 MI elevados (OR 0.8 [IC 95% 0.6-1.1, $p = 0.06$]). Bajo la misma línea de pensamiento, en el análisis multivariado de Cox, se encontró mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con ≥ 3 MI elevados más Crs' < 30 mL/cmH₂O con HR 2 (IC 95% 1-4.2); sin embargo, los pacientes con ≤ 2 MI elevados no presentaron un efecto protector con las mismas características de distensibilidad pulmonar (HR 1 [IC 95 0.4-2.4]) como sería esperado. Podemos explicar el papel conjunto de los MI elevados basado en el incremento de la respuesta inflamatoria inicial del paciente críticamente enfermo, llamando la atención el efecto nulo sobre las escalas de lesión orgánica o mortalidad dentro de la población.^{7,9} Muy pocos estudios han des-

critado la relación que tiene la elevación conjunta de MI con el desenlace final del paciente con C19S y en población mexicana no se había realizado dicho análisis.

Fortalezas del estudio: es el primer estudio en población mexicana críticamente enferma con C19S dentro de la UTIR que describe el papel de los marcadores inflamatorios (MI) con la mortalidad y falla orgánica de manera estandarizada. Aunque con sensibilidad y especificidad baja, los niveles séricos de los MI identificados como factor de riesgo de mortalidad y peor lesión orgánica fueron adecuados en el pronóstico dentro de las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario. En comparación con el desempeño de factores de mal pronóstico en pacientes ventilados con C-SDRA ante la mortalidad y días de estancia, los niveles de MI incrementaron el valor pronóstico de los pacientes, situación que ha sido poco descrita en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva por C19S. La mayoría de los estudios donde se ha evidenciado un valor significativo, analizaron pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad, por lo que logramos identificar en una población de riesgo basal incrementado (ej. críticamente enfermos) el papel de los marcadores inflamatorios.^{7,9} Por otro lado, en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 que necesitarán 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 asociaciones significativas con MI específicos (ej. procalcitonina, PCR, IL6) de gran impacto de forma temprana, ya que en nuestra unidad se conocían los valores en menos de 12 horas tras la toma de muestra. Éste es uno de los pocos estudios que evalúa el papel de los MI en el pronóstico de los pacientes C19S mexicanos, en comparación con publicaciones internacionales.

Debilidades del estudio: no se evaluó la totalidad de la evolución de los marcadores inflamatorios, dado que menos de 25% de los pacientes tenían una segunda determinación de todos los MI inicialmente cuantificados durante los siguientes siete días. No se tomó en cuenta la evolución clínica del enfermo, el número de infecciones asociadas a los cuidados de la salud, entre otras situaciones que pudieron afectar de manera directa el pronóstico final y de mortalidad de los pacientes en estudio, independiente a la valoración inicial. Los niveles de marcadores obtenidos por las curvas ROC tenían una sensibilidad y especificidad por encima de 50% en su mayoría, pero nunca con un valor por arriba de 85%, por lo que puede mermar el valor a lo previamente descrito. No se incluyeron otras comorbilidades en el análisis (ej. falla cardíaca, lesión neurológica, etcétera) por ser de muy baja prevalencia ($< 2.3\%$ en la población total), teniendo en cuenta que éstas pudieran afectar la magnitud del daño orgánico o la predisposición a peor

pronóstico. Como estudio unicéntrico se recabó un número importante de pacientes, pero no tan elevado como en otros estudios internacionales, limitando la significancia real de algunos de los marcadores inflamatorios con valores limítrofes en comparación con estudios multicéntricos con poblaciones por encima de los miles.

CONCLUSIONES

En pacientes con diagnóstico de COVID-19 severo por criterios internacionales que fueran usuarios de ventilación mecánica invasiva por falla respiratoria aguda en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario, utilizar los niveles de procalcitonina, interleucina-6 y proteína C reactiva mejoran el poder pronóstico de escalas de mortalidad estandarizadas a pacientes críticamente enfermos, lo que otorgar mayor riesgo para peor disfunción orgánica, aumento en los días de estancia hospitalaria (dentro y fuera de la UTIR) o en los días de VMI. Tomando en cuenta las características de la lesión pulmonar definidas por difusión de gases y distensibilidad estática del sistema respiratorio, los MI pueden aumentar el poder pronóstico para un peor desenlace. La suma de marcadores inflamatorios puede predecir de igual manera peor pronóstico, mayores días de estancia hospitalaria y uso de ventilación mecánica invasiva.

REFERENCIAS

- OMS, Agosto 2021. https://news.google.com/covid19/map?hl=es-419&gl=MX&ceid=MX%3Aes-419&mid=%2Fm%2F0b90_r
- Hajjar LA, Costa IBSDS, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):36. doi: 10.1186/s13613-021-00820-w.
- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMcp2009575.
- Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date review. *Front Pediatr*. 2021;8:607647. doi: 10.3389/fped.2020.607647.
- Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020;95:304-307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061.
- Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0241955. Erratum in: *PLoS One*. 2022;17(5):e0269291.
- Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:467-474. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.055.
- Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26(3):107-108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131.
- Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):18. doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.
- 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(1):84. doi: 10.1038/s41392-020-0191-1.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1937-1942. doi: 10.1093/cid/ciaa449.
- Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:20-24. doi: 10.1016/j.prv.2020.06.004.
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(5):876-878. doi: 10.1055/s-0040-1709650.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-1741. doi: 10.1111/all.14238.
- 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. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
- Chalmers S, Khawaja A, Wieruszewski PM, Gajic O, Odeyemi Y. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: The role of inflammatory biomarkers. *World J Crit Care Med*. 2019;8(5):59-71. doi: 10.5492/wjccm.v8.i5.59.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
- 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. doi: 10.15252/emmm.202012421.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- 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. doi: 10.1177/1753466620937175.
- 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(5):ofaa153. doi: 10.1093/ofid/ofaa153.
- 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(6):1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859.
- 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. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z.
- 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. doi: 10.1111/jth.14768.
- Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
- Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):382-383. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.002.
- Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(12):1465-1474. doi: 10.5858/arpa.2020-0471-SA.
- 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(4):647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.053.

31. 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(8):2429. doi: 10.3390/jcm9082429.
32. 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(6):794-800. doi: 10.1038/s41374-020-0431-6.
33. Zanella A, Florio G, Antonelli M, Bellani G, Berselli A, Bove T, 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;47(9):995-1008. doi: 10.1007/s00134-021-06495-y.
34. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory coronavirus disease 2019 in Wuhan,

China. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4208-e4213. doi: 10.1093/cid/ciaa270.

Patrocinios: los autores del trabajo no recibieron ningún tipo de patrocinio, pago o remuneración para realizar el estudio y publicación.

Conflicto de intereses: ninguno de los autores reporta conflicto de intereses antes, durante y posterior a la realización del estudio y publicación.

Correspondencia:

Dr. Daniel Gómez-de-Segura González

E-mail: drdanielgsg@gmail.com