


Biomarcadores inflamatorios asociados a mortalidad en pacientes con neumonía a Sars-Cov-2

Inflammatory biomarkers associated with mortality in patients with Sars-Cov-2 pneumonia

Jorge Sebastián Escobar-Salinas¹ 

Luis Duarte¹ 

Patricia María Beatriz Sobarzo-Vysokolan¹ 

María Leticia Ferreira Samudio¹ 

¹ Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna, Servicio Bloque Modular X0. Itauguá, Paraguay.

Resumen

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 produce alteraciones laboratoriales, que, si bien son inespecíficas, sus valores pueden resultar de utilidad como marcadores pronósticos. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, analítico de casos y controles, con un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de enero a julio de 2021 en pacientes con infección a SARS-CoV-2 del Hospital Nacional. **Resultados:** Se incluyeron un total de 237 pacientes (79 casos y 158 controles), la franja etaria estuvo comprendida de 21 a 90 años (53,67±15,11). El 66,7% era del sexo masculino. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas, con tendencia de los pacientes fallecidos a presentar valores más elevados de leucocitos (12600 vs 9672; p=0,001), PCR (15,40 vs 10,97; p=0,002), Dímero D (15725 vs 3714; p=0,004), Ferritina (1312 vs 1049; p=0,020), Troponina I (1,71 vs 1,87; p=0,003). **Conclusión:** Los valores de leucocitos, PCR, Dímero D, Ferritina, Troponina I, se asocian significativamente a la mortalidad en esta serie de casos.

Palabras clave: Infección por SARS-CoV-2, Neumonía por el Nuevo Coronavirus (2019-nCoV), COVID-19.

¹ Fecha de recepción: 16 de mayo de 2022.

Fecha de aprobación: 26 de mayo de 2022.

Correspondencia: Jorge Sebastián Escobar-Salinas. E-mail: joseesa@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores: Los autores han participado igualmente de: a. Concesión de la idea, b. Diseño del estudio, c. Obtención, análisis y/o interpretación de los datos, d. Escritura del artículo o revisión crítica del contenido intelectual importante, y e. Aprobación de la versión a ser publicada.



Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 infection produces laboratory abnormalities, which, although they are nonspecific, their values can be useful as prognostic markers. **Materials and Methods:** Observational, analytical study of cases and controls, with a non-probabilistic sampling of consecutive cases from January to July 2021 in patients with SARS-CoV-2 infection at Hospital Nacional. **Results:** A total of 237 patients (79 cases and 158 controls) were included, the age range was between 21 and 90 years (53.67 ± 15.11). 66.7% were male. Statistically significant differences were found, with a tendency for deceased patients to present higher values of leukocytes (12,600 vs 9,672; $p=0.001$), CRP (15.40 vs 10.97; $p=0.002$), D-dimer (15,725 vs 3,714 ; $p=0.004$), Ferritin (1312 vs 1049; $p=0.020$), Troponin I (1.71 vs 1.87; $p=0.003$). **Conclusion:** The values of leukocytes, PCR, Dimer D, Ferritin, Troponin I, are significantly associated with mortality in this series of cases.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, Pneumonia due to the New Coronavirus (2019-nCoV), COVID-19.

Introducción

La enfermedad por coronavirus causada por el SARS-CoV-2, es considerada uno de los mayores problemas de salud pública de este siglo, en el cual la mayor estrategia es evitar el contagio por medio de medidas higiénicas y distanciamiento social. El espectro clínico de presentación y desarrollo de la enfermedad es variable, siendo casos leves con neumonía o sin ella un 81%, casos moderados 14% y graves 5% (1-3).

Esta enfermedad produce alteraciones laboratoriales, que, si bien son inespecíficas, sus valores pueden resultar de utilidad como marcadores pronósticos. Entre ellos se destacan la linfopenia, elevación de PCR, Dímero D, LDH, ferritina, entre otros (2).

La identificación oportuna de los factores de riesgo y marcadores pronósticos ayuda a la elección del algoritmo terapéutico y utilizar los recursos de manera eficaz. De igual manera, los parámetros inflamatorios orientan a una peor evolución clínica y predecir aquellos que eventualmente podrían requerir cuidados intensivos y asistencia ventilatoria mecánica (4).

Por todo lo expuesto con anterioridad, se pretende analizar cuáles son los biomarcadores inflamatorios que se asocian a mortalidad en los pacientes con neumonía a SARS-CoV-2 del Hospital Nacional de enero a julio del año 2021.

Objetivos

General

- Identificar los biomarcadores inflamatorios que están asociados a mortalidad en pacientes con neumonía a SARS-CoV-2.

Específicos

- Establecer la diferencia de valor de los biomarcadores inflamatorios en los pacientes con neumonía a SARS-CoV-2.
- Analizar el comportamiento de los biomarcadores inflamatorios en los pacientes con neumonía a SARS-CoV-2.

Materiales y Métodos

Diseño: Estudio observacional, analítico de casos y controles.

Área de estudio: Bloque modular XO del Hospital Nacional, Itauguá - Paraguay.

Periodo de Estudio: desde enero a julio del año 2021.

Participantes: Se incluyeron a los pacientes internados en el bloque modular respiratorio X0 del Hospital Nacional con diagnóstico de neumonía a SARS-CoV-2. Se excluyeron pacientes sin las variables de interés. No se excluyeron pacientes con comorbilidades.

Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

Población enfocada: Pacientes con diagnóstico neumonía a SARS-CoV-2.

Población accesible: Casos: Varones y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía a SARS-CoV-2 que ingresaron y fallecieron. **Controles:** Varones y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía a SARS-CoV-2 que recibieron alta médica.

Muestra: Para el cálculo de tamaño de la muestra se tuvo en cuenta una proporción de casos expuestos del 19,3%, una proporción de controles expuestos del 4,4%, un OR esperado de 5,23 (5), un nivel de confianza de 95%, una potencia de 90 y 1 control por caso, obteniéndose 79 casos y 158 controles como la cantidad mínima de sujetos a incluir en el estudio. El cálculo se realizó con el programa estadístico Epidat.

Muestra: Participaron todos los pacientes ingresados en el periodo enero a julio 2021 que cumplían con los criterios de inclusión y presentaban las variables de interés.

Variables: Características Epidemiológicas: Edad, sexo. Variables laboratoriales: Glóbulos Blancos, Linfocitos, Plaquetas, Dímero D, Ferritina, oxígeno en sangre.

Procedimientos para la recolección de la información, instrumentos, métodos de control de calidad de datos y análisis de estos:

Los datos proporcionados en los expedientes clínicos fueron cargados en la ficha técnica de recolección de datos, luego transportados a una planilla Excel y posteriormente, una vez evaluada la consistencia de los datos fueron exportados y analizados con el programa estadístico EpiInfo.

Análisis bivariado: se analizó el grado de asociación de las variables estudiadas sobre la base del cálculo de la prueba chi-cuadrado con un nivel de confianza (IC) del 95%. Para el análisis de la normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y para el análisis de la homogeneidad de las variables la prueba de Levene. Para comparar medias de variables cuantitativas la prueba T-de Student como prueba paramétrica y la prueba de U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica. Se consideró significativo un valor $p \leq 0.05$.

Hipótesis:

H₀= Las variables independientes no se asocian a la mortalidad.

H₁= Las variables independientes se asocian a la mortalidad.

Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación: El presente trabajo de investigación no representó ninguna exposición que podría afectar a las personas incluidas en el estudio. Se trató de simple recolección de datos. Durante la recolección de datos se mantuvieron todos los principios éticos de la investigación.

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron incluidos un total de 237 pacientes (79 casos y 158 controles). La franja etaria de edad estuvo comprendida entre 21 y 90 años con una media de 53,67 años y un desvío estándar de 15,11. El 66,7% (n=158) correspondía al sexo masculino (Tabla 1).

Tabla 1. Datos generales de los pacientes con neumonía a SARS-CoV-2.

Sexo	N	%
Masculino	158	66,7%
Femenino	79	33,3%
Edades		
21- 40	55	23,2%
41 – 60	104	43,9%
61 – 90	78	32,9%

Comparación de medias

Para comparar las medias se tuvo en cuenta como variables independientes: Edad, días de enfermedad, Leucocitos, Linfocitos, plaquetas, PCR, Dímero D, Ferritina, CK total, Troponina I y presión arterial de oxígeno.

a- Prueba de normalidad: Para establecer si las variables siguen una distribución normal se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, teniendo en cuenta: H_0 = Las variables siguen una distribución normal. H_1 = Las variables no siguen una distribución normal.

De todas las variables analizadas, se observó que las variables edad del paciente y plaquetas siguen una distribución normal (Tabla 2).

Tabla 2. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

Variable	Z de Kolmogorov-Smirnov	P	Significancia
Edad del paciente	0,874	0,430	$p \geq 0,05$
Días de enfermedad	1,887	0,002	$p \leq 0,05$
Leucocitos	1,816	0,003	$p \leq 0,05$
Linfocitos	2,043	0,000	$p \leq 0,05$
Plaquetas	1,614	0,011	$p \geq 0,05$
PCR	2,333	0,000	$p \leq 0,05$
Dímero D	6.716	0,000	$p \leq 0,05$
Ferritina	2,030	0,001	$p \leq 0,05$
CK total	5,337	0,000	$p \leq 0,05$
Troponina I	7,659	0,000	$p \leq 0,05$
PaO2	2,139	0,000	$p \leq 0,05$

b- Prueba de homogeneidad: Para establecer si las variables siguen una distribución homogénea se utilizó la prueba de normalidad de Levene, teniendo en cuenta: H_0 = Las variables siguen una distribución homogénea. H_1 = Las variables no siguen una distribución homogénea.

De todas las variables analizadas, se observa que las variables edad del paciente, días de enfermedad, plaquetas, valor de PCR, Ferritina y presión arterial de oxígeno, siguen una distribución homogénea (Tabla 3).

c- Comparación de medias: Para comparar las medias se utilizó la prueba T de Student como prueba paramétrica y la prueba U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica, asumiendo varianzas iguales según cada caso y teniendo en cuenta: H_0 = La diferencia es estadísticamente no significativa. H_1 = La diferencia es estadísticamente significativa.

De todas las variables comparadas, se observa diferencias significativas al comparar Leucocitos (12600,71 vs 9672,06), PCR (15,40 vs 10,97), Dímero D (15625,72 vs 12554,31), Ferritina (1312,33 vs 742,79) y Troponina I (1,71 vs 1,87). La diferencia observada en las variables edad, días de enfermedad, Linfocitos, Plaquetas, CK total y presión arterial de oxígeno resultaron ser no significativas (Tabla 4).

Tabla 3. Prueba de Levene para igualdad de varianza.

Variable	F de Levene	P	Significancia
Edad del paciente	0,935	0,334	$p \geq 0,05$
Días de enfermedad	1,548	0,215	$p \geq 0,05$
Leucocitos	8,653	0,004	$p \leq 0,05$
Linfocitos	10,828	0,001	$p \leq 0,05$
Plaquetas	0,087	0,769	$p \geq 0,05$
PCR	1,315	0,253	$p \geq 0,05$
Dímero D	9,277	0,003	$p \leq 0,05$
Ferritina	0,512	0,475	$p \geq 0,05$
CK Total	10,183	0,002	$p \leq 0,05$
Troponina I	32,477	0,000	$p \leq 0,05$
PaO ₂	0,000	0,999	$p \geq 0,05$

Tabla 4. Comparación de medias.

Variables		n	Media	Desvío estándar	P	Significancia	Prueba utilizada
Edad	Caso	79	54,49	14,21	0,553	p≥0,05	T de Student
	Control	158	53,29	15,57			
Días de enfermedad	Caso	79	8,04	4,011	0,756	p≥0,05	U de Mann-Whitney
	Control	158	8,19	3,555			
Leucocitos	Caso	79	12600,71	7230,61	0,001	p≤0,05	U de Mann-Whitney
	Control	158	9672,06	5421,30			
Linfocitos	Caso	79	1183,29	857,88	0,965	p≥0,05	U de Mann-Whitney
	Control	158	1058,98	579,35			
Plaquetas	Caso	79	258641,77	87065,10	0,554	p≥0,05	T de Student
	Control	158	265886,08	89356,50			
PCR	Caso	79	15,40	12,72	0,002	p≤0,05	U de Mann-Whitney
	Control	158	10,97	11,35			
Dímero D	Caso	79	15725,72	79616,97	0,004	p≤0,05	U de Mann-Whitney
	Control	158	3714,46	12554,31			
Ferritina	Caso	79	1312,33	1033,98	0,020	p≤0,05	U de Mann-Whitney
	Control	158	1049,27	742,79			
CK total	Caso	79	315,73	849,09	0,342	p≥0,05	U de Mann-Whitney
	Control	158	171,09	195,79			
Troponina I	Caso	79	1,71	0,457	0,003	p≤0,05	U de Mann-Whitney
	Control	158	1,87	0,341			
PaO2	Caso	79	78,97	38,67	0,180	p≥0,05	U de Mann-Whitney
	Control	158	82,77	36,47			

Discusión

La pandemia por COVID-19 ha representado una problemática en salud cuyas dimensiones llevaron al mundo a una crisis donde numerosos países han sufrido colapsos sanitarios, económicos y humanitarios. Iniciada esta pandemia, ya para mayo del 2020, investigaciones estimaban más de 3 millones de infectados en el mundo y las muertes superaban ya el medio millón de personas (6). Múltiples investigaciones han tratado de dilucidar tasas y porcentajes de muertes por esta pandemia; países como España, en junio de 2020 reportaban tasas de 27.940 fallecimientos por COVID-19 (7); asimismo, países como Colombia durante el mismo periodo de fecha, manejaban tasas de mortalidad de 26 sujetos por cada 100.000 habitantes (8).

El impacto de esta enfermedad, las altas tasas de mortalidad han llevado al surgimiento de investigaciones que buscan predecir su comportamiento, determinar factores asociados al pronóstico, a fin de realizar intervenciones oportunas y precoces tratando así de mejorar la sobrevivida de los pacientes. Son conocidos actualmente ciertos factores demográficos, clínicos y laboratoriales que pueden considerarse predictores de mortalidad. En países como México, las tendencias demográficas reflejan que hasta el 70% de los muertos son hombres; a su vez, se ha visto que la mortalidad se ve acentuada a partir de los treinta años y hasta los setenta (9).

En esta investigación se han determinado numerosos factores, en su mayoría laboratoriales, que podrían considerarse predictoras de mortalidad. No obstante, factores

como edad y día de enfermedad no resultaron estadísticamente significativas, a diferencia de ciertos trabajos como los realizados en Perú, en los que se evidenció una fuerte asociación entre la edad y el riesgo de mortalidad, fundamentalmente en aquellos pacientes de más de 60 años, quienes presentarían un riesgo de fallecer 11 veces más que los jóvenes (OR: 11, P: 0,001). A su vez, en dicho estudio el tiempo de enfermedad se asoció a mayor probabilidad de muerte en aquellos con más de 7 días de enfermedad (OR: 1,9, P: <0,001) (10). Otra investigación realizada en el mismo país, donde se incluyó 373 sujetos, evidenció fuerte asociación entre la edad y el riesgo de fallecimiento, con significancia estadística marcada en aquellos pacientes mayores de 60 años (P: <0,001) (11).

Resulta controversial el hecho de las diferencias encontradas en esta investigación, a pesar de la similitud del tamaño muestral y el periodo de tiempo estudiados, por lo que esto podría explicarse quizá como un comportamiento regional distinto a otros países. Otros factores demográficos a tener en cuenta en investigaciones futuras, que no han podido ser estudiados en esta investigación son el sexo y las comorbilidades, los cuales han sido estudiados y asociados a mayor mortalidad por COVID-19, siendo el sexo masculino de mayor riesgo que el sexo femenino, con un índice de probabilidad de casi 2 veces más de fallecer (OR: 1,5, valor P: 0,062). A su vez, comorbilidades como la obesidad, la diabetes mellitus y la dislipidemia son las que han arrojado mayor asociación con el riesgo de fallecimiento en pacientes con COVID-19 (10,11).

En la actualidad, no ha sido desarrollado aun algún tipo de biomarcador que sea lo suficientemente sensible o específico para determinar un pronóstico preciso en pacientes con COVID-19, no obstante, ciertos parámetros laboratoriales permiten discernir casos graves y no graves, y ayudan a valorar la evolución y probabilidad de complicaciones en la enfermedad. En este trabajo, el valor de leucocitosis, PCR elevada, Ferritina elevada y el valor de Troponina I han demostrado asociación estadísticamente significativa con el riesgo de mortalidad; datos similares hallados en investigaciones como las de Sánchez Vera y Col. donde, el conteo global de leucocitos se presentó más elevado en los casos graves, con una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad de dichos pacientes (P: 0,007); a su vez, al igual que este trabajo el nivel de plaquetas tampoco mostró significancia estadística como predictor de mortalidad (12).

Cabe resaltar al Dímero D entre los principales y más estudiados biomarcadores presentes en la enfermedad, cuya cifra se encuentra elevada de manera considerable con pacientes con formas graves, a diferencia de aquellos con síntomas leves y sujetos sanos (13). En este trabajo el Dímero D presentó una asociación estadísticamente significativa (P: 0,004), lo cual coincide con varios trabajos publicados, de los que podemos mencionar los de mayor importancia las realizadas por Lippi y Favalaro, en donde evidenciaron que a partir de un valor de Dímero D 6 veces superior al límite superior normal, la enfermedad es considerada severa, con mayores probabilidades de muerte (14). Otro estudio realizado por Zhou y col., arrojó como hallazgo estadísticamente significativo que, valores de Dímero D >1 ug/ml al ingreso (2 veces el valor superior normal) tenían 18 veces más riesgo de mortalidad (P=0.0033) (15).

El impacto global de esta enfermedad, las repercusiones no sólo en aspectos de

mortalidad sino además las secuelas posteriores que influyen en la calidad de vida y el sistema sanitario, nos comprometen a entender su evolución, su comportamiento demográfico y factores que nos permitan predecir las complicaciones y la probabilidad de muerte en estos pacientes, todo ello, a fin de realizar intervenciones que ayuden a mejorar la sobrevivencia de los mismos. Además de los biomarcadores estudiados, existen numerosos factores sociodemográficos y clínicos que pudieran verse implicados en el curso y desenlace de esta patología, pudiendo esta investigación contribuir a la realización de trabajos de mayor complejidad, útiles en la lucha contra esta pandemia.

En conclusión, los biomarcadores inflamatorios que se asociaron significativamente a la mortalidad en la población estudiada fueron los glóbulos blancos, la PCR, la Ferritina, el Dímero D y la Troponina I, presentando tendencia a presentar valores más elevados en pacientes fallecidos en comparación a los sobrevivientes.

Se sugiere replicar el estudio en otros centros con enfoque multicéntrico y establecer puntos de corte para estas variables para buscar la probabilidad de riesgo de presentar dicho evento. Esto facilitaría el unificar criterios y realizar una inferencia externa de los resultados.

Referencias bibliográficas

1. Zapata-Mercado J, Gallegos-Pérez I, Zapata-Mercado C. Una revisión sobre factores clínicos y pronóstico en pacientes con diabetes mellitus infectados por el SARS-CoV-2. ECIMED. 2020;59(278):e1015.
2. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro clínico del COVID-19. Rev Médica Clínica Las Condes. 2021;32(1):20-9.
3. Romo-Domínguez K, Saucedo-Rodríguez E, Maya S, Mercado-Rodríguez J, Rosaldo J, Ochoa-García E, et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. Rev Latinoam Infectol Pediátrica. 2020;33(S1):10-32.
4. Marta-Enguita J, Corroza-Laviñeta J, Ostolaza A. Factores de riesgo y predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19: análisis de 52 casos. Med Clin (Barc). 2020;155(8):360.
5. González-Tabares R, Acosta-González F, Oliva-Villa E, Rodríguez-Reyes S, Cabeza-Echeverría I. Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19. Rev Cuba Med Mil. 2020;49(4):e0200918.
6. Serra-Váldez M. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. Rev Haban Cienc Méd. 2020;19(3):e3379.
7. Cirera L, Segura A, Hernández I. Defunciones por COVID-19: no están todas las que son y no son todas las que están. Gac Sanit [Internet]. 2020 [citado 10 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7368921/>
8. Díaz.Pinzón J. Estimación de las tasas de mortalidad y letalidad por COVID-19 en Colombia. Rev Repert Med Cir. 2020;29(1):89-93.
9. Hernández H. Mortalidad por COVID-19 en México. Notas preliminares para un perfil sociodemográfico |. En: Centro Regional de Investigaciones Multidisciplinarias [Internet]. [citado 10 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://web.crim.unam.mx/notas-de-coyuntura/hector-hernandez>

-
10. Martínez-Yovera C. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 en Hospital Santa Rosa ii-2 Piura- Perú 2020. [Piura, Perú]: Universidad Nacional de Piura; 2021.
 11. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. [Internet]. SciELO Preprints; 2020 [citado 10 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/858>
 12. Sánchez-Vera N, Saavedra-Hernández D, Hidalgo-Mesa C, Aguila-López M, Abreu-Gutiérrez G, Herrera-González V, et al. Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. Rev Cuba Med Mil. 2021;50(2):e02101171.
 13. Delgado-Lavado N, Chigne-Castro Y, Espinoza- Cueva F, Correa-Verde C, Vergara-de la Rosa E. ¿Es el dímero D un marcador confiable de la letalidad durante la COVID-19 en Hispanoamérica? Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo. 2020;13(4):467-8.
 14. Lippi G, Favaloro E. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. Thromb Haemost. 2020;120.
 15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl. 2020;395(10229):1054-62.