

Guidetto, Betiana Alejandra

Valor predictivo de la proteína C reactiva al ingreso sanatorial y requerimiento de ARM en pacientes adultos internados por COVID-19

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2023

Cita sugerida: Guidetto BA. Valor predictivo de la proteína C reactiva al ingreso sanatorial y requerimiento de ARM en pacientes adultos internados por COVID-19 [tesis de maestría]. [internet] [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2023 [citado AAAA MM DD]. 15 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20240123093817/tesis-guidetto-betiana.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Maestría en Investigación clínica
Instituto Universitario Hospital Italiano

Título: Valor predictivo de la Proteína C reactiva al ingreso sanatorial y requerimiento de ARM en pacientes adultos internados por COVID-19

Maestrando: Betiana A. Guidetto

Año de ingreso: 2020

Institución filiatoria: Sanatorio Anchorena San Martín

Tutora: María Teresa Politi

Directores:

- María Teresa Politi. Jefa de Trabajos Prácticos de Fisiología y de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Buenos Aires.
- Alejandro M. Abrate. Jefe de Infectología y Control de Infecciones. Sanatorio Anchorena San Martín.

Fecha de entrega: 24 de mayo 2023

Índice

Resumen	3
Introducción	4
Pregunta	4
Objetivo	5
Materiales y métodos	5
Resultados	7
Discusión	13
Bibliografía	15

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre los valores de proteína C reactiva (PCr) en plasma al ingreso sanatorial en pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 y el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) durante la internación.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva, observacional, analítico en un centro privado de la provincia de Buenos Aires. Se incluyeron 1.242 pacientes con diagnóstico de COVID-19 por hisopado nasal, mediante *real time transcription polymerasa chain reaction* (RT-PCR) o antígeno. Los datos demográficos y de laboratorio fueron recolectados de la historia clínica. Se utilizó un modelo de regresión logística para el análisis.

Resultados: De los 1.242 pacientes analizados, el 19,4% requirieron ARM y 11,7% fallecieron durante la internación. La mediana de PCr en plasma de los pacientes que requirieron ARM fue mayor que la de los que no la requirieron (9,45 [5,20-18,70] mg/L vs 4,95 [1,80-10,70] mg/L; $p < 0,01$). El valor de PCr al ingreso sanatorial, analizado como variable continua (OR = 1,39; IC95% 1,21-1,60; $p < 0,001$) y como variable categórica (≥ 8 mg/L) (OR = 2,66; IC95% 2,19-3,78; $p < 0,001$), presentó una asociación significativa con el requerimiento de ARM durante la internación. Exploratoriamente, también se encontró una asociación significativa entre PCr en plasma al ingreso sanatorial y mortalidad intrahospitalaria.

Conclusión: El valor de PCr en plasma al ingreso sanatorial podría predecir la evolución clínica durante la internación en pacientes adultos internados por COVID-19.

Palabras claves: COVID-19; proteína C reactiva; asistencia respiratoria mecánica.

Valor predictivo de la Proteína C reactiva al ingreso sanatorial y requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica en pacientes adultos internados por COVID-19

Introducción

A finales del año 2019 el nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, emergió como problemática de la Salud Pública propagándose rápidamente a nivel mundial y generando una nueva pandemia [1],[2]. Las manifestaciones clínicas se presentaron en su mayoría como cuadros de vía aérea superior leves con buena evolución, pero en algunos pacientes generó cuadros graves, principalmente neumonía, que incluyeron la muerte [3]. Si bien no se conoce con exactitud la fisiopatología de esta enfermedad, el deterioro clínico en los casos de COVID-19 se suele presentar luego de los 7-10 días del inicio de los síntomas, momento en el cual la carga viral desciende, lo que podría sugerir que la patología está dada, al menos en parte, por una respuesta inflamatoria desmedida [4]. Distintos estudios evidenciaron que en pacientes con presentaciones severas existe un estado inflamatorio manifestado por un aumento de dichos parámetros, entre ellos la proteína C reactiva (PCr), junto con una respuesta inmune exacerbada [5],[6]. Por otro lado, sabemos que la PCr es sintetizada por el hígado y eleva sus niveles ante una respuesta inflamatoria, mayormente en infecciones bacterianas o virales, donde actúa uniéndose a estos patógenos y desencadenando su eliminación por las células fagocíticas [7],[8].

Actualmente, existe información disponible que sugiere que los valores de PCr podrían anticipar la evolución clínica de pacientes con COVID-19. Algunos estudios, tal como los publicados por G. Wang *et al.* [8] y X. Luo *et al.* [7], evidenciaron que los pacientes que iniciaron la presentación clínica de esta enfermedad con un cuadro no severo, pero con valores de PCr elevados, tuvieron una peor evolución clínica que aquellos que iniciaron el cuadro con valores de PCr normales o moderadamente elevados. Así también, un estudio publicado por I. Prasetya *et al.* estableció que el aumento de marcadores inflamatorios -incluyendo a la PCr- se asociaba a enfermedad severa por COVID-19, definida como el requerimiento de internación en unidad de terapia intensiva y mayor mortalidad a los 30 días [9]. En su conjunto, esta evidencia sugiere que esta proteína podría ser un predictor de mala evolución clínica en estos pacientes. Sin embargo, aún no existe información epidemiológica suficiente para respaldar el uso sistemático de PCr en plasma en la toma de decisiones clínicas en pacientes con COVID-19. Adicionalmente, la información disponible en Latinoamérica acerca de la presentación de esta patología es limitada.

Pregunta

¿Los valores de PCr al ingreso sanatorial pueden predecir la evolución clínica de pacientes internados por COVID-19?

Objetivos

El objetivo primario de este estudio fue analizar la asociación entre los valores de PCr en plasma al ingreso sanatorial de pacientes que cursaron internación por COVID-19 y el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM), en un centro privado de la provincia de Buenos Aires.

De manera exploratoria, se apuntó a evaluar también la asociación de PCr en plasma al ingreso sanatorial con muerte intrahospitalaria. Asimismo, se propuso describir la evolución temporal de la PCr a lo largo de la internación.

Materiales y métodos

Diseño y población

Se realizó un estudio de cohorte observacional, analítico, retrospectivo en un centro único de la provincia de Buenos Aires a partir de una base de datos de pacientes internados por COVID-19. Los criterios de inclusión fueron: 1) encontrarse internado con diagnóstico de COVID-19 como motivo primario de internación confirmado por *real time transcription polymerasa chain reaction* (RT-PCR) y/o antígeno para SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo, 2) ser mayor de 18 años de edad, 3) contar con el valor de PCr en plasma dentro de las 48 hs del ingreso sanatorial. Los criterios de exclusión fueron: 1) no contar con información respecto al requerimiento de ARM durante la internación, 2) encontrarse en ARM previo a obtener la muestra de plasma para la cuantificación de PCr y 3) encontrarse en ARM al ingreso sanatorial, al provenir derivado de otra institución.

Los principales criterios de internación por COVID-19 utilizados por la institución durante el período en el cual se realizó la investigación fueron:

- Presentar comorbilidades (tales como diabetes, enfermedad oncológica, enfermedad reumatológica) o ser mayor de 60 años de edad con diagnóstico definitivo (RT-PCR o antígeno en hisopado nasofaríngeo positivo) o sospecha (presencia de dos o más síntomas tales como fiebre, odinofagia, disgeusia, anosmia, astenia, mialgias, cefalea, disnea) de COVID-19.
- Presentar insuficiencia respiratoria ($pO_2 < 60$ mmHg y/o $pCO_2 > 45$ mmHg al aire ambiente medido en gases arteriales) y diagnóstico definitivo o sospecha de COVID-19 (descriptos anteriormente).
- Presentar diagnóstico definitivo de COVID-19 (definido anteriormente) y encontrarse realizando aislamiento domiciliario, con mala evolución clínica (síntomas o fiebre persistente, deterioro respiratorio), independientemente del tiempo de curso de la enfermedad (considerando al día 1 como aquel en el que iniciaron los síntomas).

Datos clínicos y bioquímicos

Se recolectaron datos demográficos y clínicos de las historias clínicas digitales tal como sexo, edad, comorbilidades; así también datos de análisis bioquímicos tal como PCr, eritrosedimentación (VSG) y ferritina (Fr) al ingreso sanatorial y durante la internación. Se

registraron las fechas de inicio de síntomas, ingreso y egreso sanatorial, requerimiento de oxígeno y de ARM, ingreso y egreso de terapia intensiva, extubación, óbito.

La confirmación del diagnóstico de COVID-19 se realizó en este estudio mediante RT-PCR y/o antígeno para SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo.

La principal variable de exposición evaluada fue valores altos de PCr en plasma al ingreso sanatorial. El límite superior dentro del rango normal de valores de esta proteína en plasma varía de acuerdo a la literatura entre 8 y 10 mg/L. El hallazgo de valores por encima de estos podría asociarse a infecciones. En nuestro estudio definimos *a priori* a valores mayor o igual a 8 mg/L como un valor de PCr aumentada en plasma, ya que este valor de corte se ha utilizado previamente en la literatura en relación a la evolución clínica del COVID-19 [9] y dado que existe evidencia de que algunas infecciones virales pueden asociarse a variaciones pequeñas del valor de PCr [9],[10],[11].

La variable de desenlace evaluada fue el requerimiento de ARM definida como la necesidad de utilizar asistencia respiratoria mecánica por presentar insuficiencia respiratoria y/ o desaturación que no corrige con dispositivos no invasivos, por necesidad de mejorar la ventilación y/o signos de shock [12].

El punto final primario a evaluar fue la asociación entre valores altos de PCr en plasma al ingreso sanatorial (≥ 8 mg/L) y el requerimiento de ARM durante la internación.

Análisis estadístico

Las variables numéricas con distribución normal se expresaron mediante media y desvío estándar. Las variables numéricas con distribución no normal se resumieron mediante mediana y rango intercuartilo. La normalidad de las distribuciones se valoró cualitativamente mediante el análisis visual de la distribución de la variable en el histograma y en el diagrama de cajas (*boxplot*), y formalmente mediante el test de Wilk-Shapiro. Las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes.

La diferencia de PCr en plasma al ingreso sanatorial en pacientes según el requerimiento de ARM durante la internación se valoró a través de un test de Wilcoxon.

Si bien hipotetizamos que pacientes con valores más altos de PCr en plasma al ingreso sanatorial tendrían mayor riesgo de tener presentaciones más grave de la enfermedad, para simplificar este abordaje en el desenlace primario dicotomizamos a la variable PCr según un valor definido *a priori* (≥ 8 mg/L), tal como lo han realizado previamente otros autores [9][10]. En función de verificar la robustez de la asociación entre valores de PCr en plasma al ingreso sanatorial y el requerimiento de ARM durante la internación, evaluamos los valores de PCr en plasma primero considerando a la variable como una variable continua y luego dicotomizando dicha variable en el valor de corte establecido *a priori* (≥ 8 mg/L), en ambos casos utilizando modelos de regresión logística univariados.

La contribución de otras covariables clínicas que pudieran mejorar la predicción de valores altos de PCr en plasma al ingreso sanatorial (≥ 8 mg/L) se valoraron mediante un modelo de regresión logística multivariado. Se evaluaron en el modelo covariables con un valor de $p < 0,02$ en un modelo de regresión logística univariado para el desenlace de

interés. El modelo final se construyó de manera manual por el método de *step-forward* ingresando las variables en función de su p-valor, en orden creciente. Los desenlaces exploratorios se valoraron de manera descriptiva, mediante gráficos y tablas.

Estimamos que un tamaño muestral de 1.175 personas sería necesario para detectar un aumento del *odds* del requerimiento de ARM de OR = 1,50 (IC95% 1,40-1,60) asumiendo que la prevalencia esperada de valores aumentados de PCr al ingreso sanatorial en pacientes COVID es de 65% [13] y que la prevalencia esperada de requerimiento de ARM en esta población es de 20% [9], con un nivel de significancia del 5% y un poder del 80% (Anexo 1). A este tamaño muestral agregamos un 5-7% adicional ante posibles pérdidas en el seguimiento durante el estudio. Asimismo, a partir de esta prevalencia esperada de requerimiento de ARM y la recomendación de contemplar 10 eventos por cada covariable [13], consideramos como estrategia conservadora la incorporación de hasta 5 covariables al modelo multivariado a partir de tamaño muestral establecido.

Todos los análisis estadísticos se realizaron a dos colas, considerando un nivel de significancia del 5% y un poder del 80%. Todos los análisis y gráficos se realizaron en STATA versión 14 y en R versión 3.6.0.

Consideraciones éticas

Este estudio fue evaluado por la comisión de docencia e investigación del Sanatorio Anchorena de San Martín y aprobado por el comité de bioética HIGA Eva Peron San Martín. Se ajusta además a la normativa legal vigente de Ley Nacional de Protección de datos Personales 25.326 (Ley de Habeas Nata) para proteger la identidad y datos del paciente, garantizando el absoluto anonimato y confidencialidad de toda la información que se produzca a raíz de este protocolo. Si bien no se solicitó un consentimiento informado específico para este estudio, dada su naturaleza retrospectiva, todos los pacientes participantes al ingreso de su internación consintieron al uso de sus datos personales de forma anónima para fines científicos. (Se adjunta en el Anexo el modelo de consentimiento que forma parte del protocolo institucional para pacientes internados).

Resultados

Se evaluaron de forma retrospectiva a 1.404 pacientes que cursaron una internación por COVID-19 en nuestro centro entre marzo de 2020 y junio de 2021. Se incluyeron únicamente a los pacientes adultos (n = 1.255) que presentaron valores de PCr dentro de las 48 hs de internación (n = 1.243). Se excluyó a 1 paciente por haber sido derivado de otra institución en ARM. Finalmente, se enrolaron 1.242 pacientes (Figura 1).

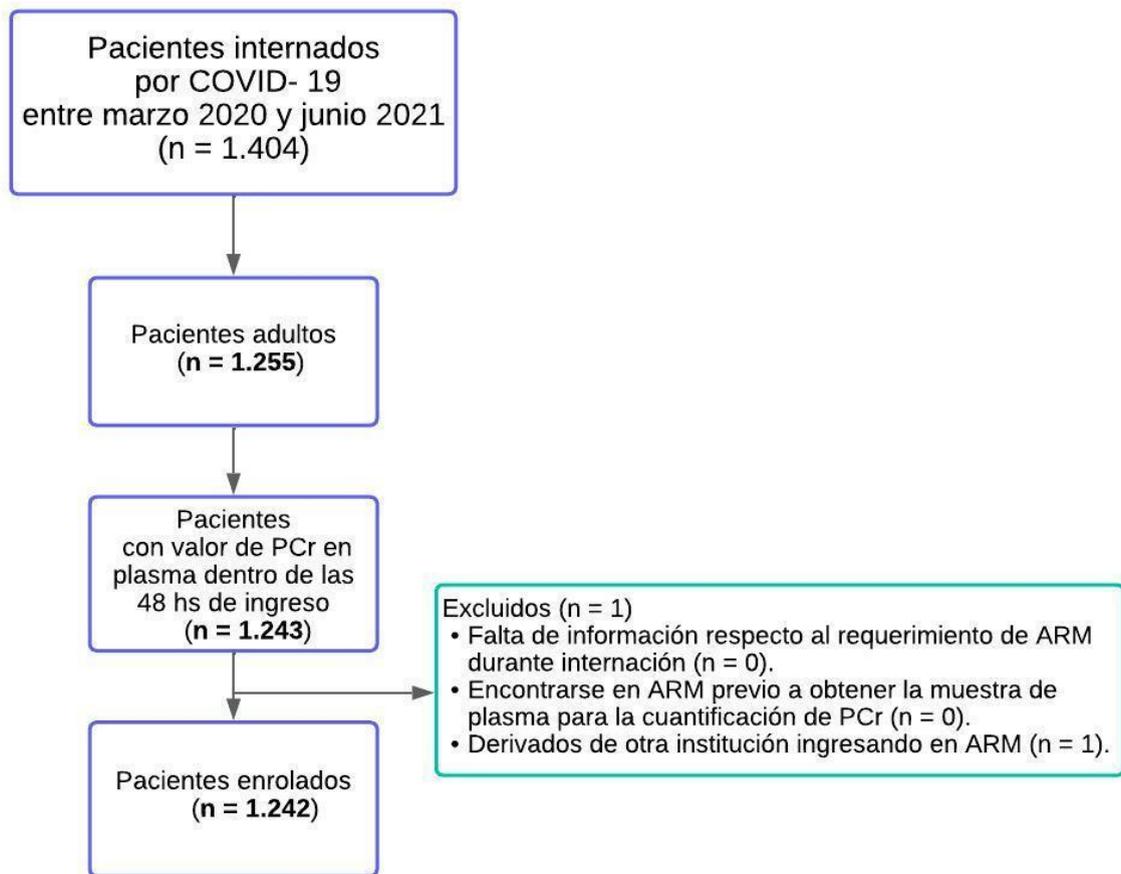


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes enrolados.
PCr: Proteína C reactiva. **ARM:** Asistencia respiratoria mecánica.

Del total de los pacientes enrolados, la mayoría fueron hombres (57,7%) de mediana edad ($56,3 \pm 16$ años). El 19,4% de los pacientes requirieron ARM y 11,7% fallecieron durante la internación.

A grandes rasgos, los pacientes con valores de PCr mayores o iguales a 8 mg/L presentaban una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (Tabla 1).

Características clínicas	PCr < 8 mg/L (n = 769)	PCr ≥ 8 mg/L (n = 473)
Edad – años [58,6 ± 14,2	54,9 ± 16,8
Hombres – n (%)	410 (53,3%)	307 (64,9%)
Hipertensión arterial – n (%)	306 (39,7%)	208 (43,9%)
ERC– n (%) *	18 (2,3%)	17 (3,5%)
Diabetes – n (%)	148 (19,2%)	96 (20,3%)
Tabaquismo – n (%)	39 (5%)	23 (4,8%)
Ex-tabaquismo – n (%)	97 (12,6%)	66 (13,9%)
Insuficiencia cardíaca – n (%)	17 (2,2%)	12 (2,5%)
Obesidad – n (%)	161 (20,9%)	113 (23,8%)
EPOC – n (%)	33 (4,2%)	23 (4,8%)
Enfermedad reumatológica (%)	4 (0,5%)	6 (1,2%)
Inmunosupresión – n (%)	21 (2,7%)	21 (4,4%)
VIH – n (%)	5 (0,6%)	2 (0,4%)

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes internados por COVID-19. PCr: Proteína C reactiva. ERC: Enfermedad renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: virus de inmunodeficiencia humana [Variable con distribución normal expresada como media y desvío estándar (Anexo 2).

Como primera aproximación a los datos, se encontró que el valor de PCr en plasma al ingreso sanatorial en los pacientes que requirieron ARM durante la internación fue mayor que en aquellos que no la requirieron (9,45 [5,20-18,70] mg/L vs 4,95 [1,80-10,70] mg/L; $p < 0,01$) (Anexo 3).

En el análisis univariado de la asociación de interés, se encontró una asociación significativa entre el aumento de cada 10 unidades del valor de PCr al ingreso sanatorial y el requerimiento de ARM (OR = 1,39; IC95% 1,21-1,60; $p < 0,001$) (Anexo 4).

Considerando un valor de corte establecido *a priori* en base a la literatura de PCr ≥8 mg/L, el grupo de pacientes con PCr alta en plasma al ingreso sanatorial tuvo una mayor prevalencia de requerimiento de ARM en relación a aquellos que no presentaron valores altos de PCr en plasma al ingreso (58,3 % vs 41,7 $\chi = 51,9$; $p < 0,001$), cumpliéndose los supuestos del test de chi cuadrado (Anexo 5). En un modelo de regresión logística univariado, presentar PCr alta (≥8 mg/L) en plasma al ingreso sanatorial se asoció significativamente con el requerimiento de ARM durante la internación (OR = 2,81; IC95% 2,11-3,74; $p < 0,001$). En un modelo de regresión logística multivariado, al agregar edad, obesidad, diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo, se mantuvo la asociación estadísticamente significativa entre valores de PCr altos (≥8 mg/L) en plasma al ingreso sanatorial y el requerimiento de ARM durante la internación (OR = 2,66; IC95% 2,19-3,78; $p < 0,001$) (Tabla 2) (Anexo 6).

De manera exploratoria, se encontró una asociación significativa entre el aumento de cada 10 unidades del valor de PCr al ingreso sanatorial y la muerte intrahospitalaria (OR= 1,25; IC95% 1,08-1,43; $p < 0,002$). De manera similar, presentar PCr alta (≥8 mg/L) en plasma al ingreso sanatorial se asoció significativamente con la mortalidad intrahospitalaria (OR = 2,17; IC95% 1,53-3,07; $p < 0,001$) (Anexo 7).

A fin de evaluar el desempeño de distintos valores de corte de PCr en plasma al ingreso sanatorial, se realizó un análisis con una curva ROC (Figura 2). El área bajo de la curva (AUC) de dicha curva ROC fue AUC = 0,6744 (IC95% 0,64-0,71). Asimismo,

encontramos que el valor de corte de PCr establecido *a priori* en este estudio (≥ 8 mg/L) tuvo una sensibilidad del 58,3% y una especificidad de 65,9%, con un 64,4% de la población correctamente clasificada, un *likelihood ratio* positivo de 1,7 y un *likelihood ratio* negativo de 0,6 (Anexo 8).

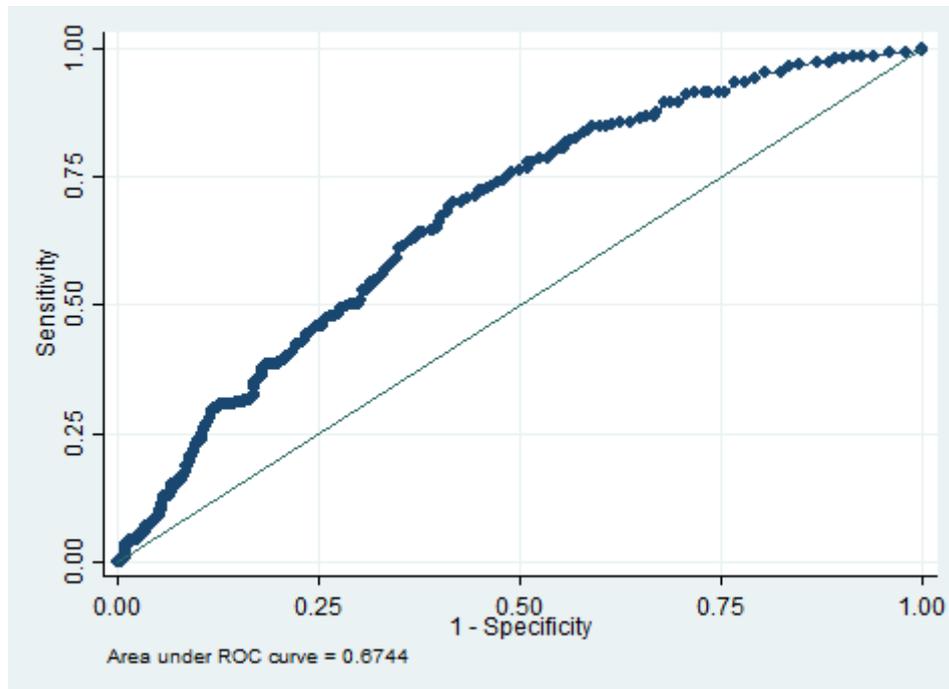


Figura 2. Curva ROC (receiver operating characteristic) para proteína C reactiva en plasma al ingreso sanatorial y requerimiento de asistencia respiratoria mecánica durante la internación. AUC = 0,6744.

A su vez, encontramos que el rango de valores de PCr en plasma al ingreso sanatorial que presenta simultáneamente valores de sensibilidad y especificidad mayores o iguales al 50% se encuentra entre 5 y 9,6 mg/L. El rango de valores de PCr que presenta valores de sensibilidad y especificidad mayores o iguales al 60% se encuentra entre 6,7 y 7,7 mg/L. Finalmente, encontramos que el valor de corte de PCr que maximiza tanto la sensibilidad como la especificidad es 7,5 mg/L (sensibilidad 62,4% y especificidad 63,7%).

Por último, se graficaron de forma exploratoria los valores de VSG, ferritina y PCr al ingreso y su evolución durante la internación, categorizando la muestra en dos grupos de acuerdo a su valor de PCr al ingreso (< 8 o ≥ 8 mg/L). En relación a estos resultados, encontramos que el valor de VSG al ingreso en los pacientes que pertenecían al grupo de PCr ≥ 8 mg/L fue mayor en aquellos que pertenecían al grupo de PCr < 8 mg/L. Sin embargo, la tasa de crecimiento fue similar en ambos grupos (Figura 3). En cuanto al valor de ferritina, al ingreso fue similar en ambos grupos, mientras que la tasa de crecimiento fue mayor en el grupo que presentaron PCr ≥ 8 mg/L al ingreso (Figura 4). Cuando analizamos la evolución de la PCr durante la internación encontramos que en aquellos que presentaban un valor de PCR ≥ 8 mg/L al ingreso, la misma no continuó en aumento, y se asemejan los valores al grupo de PCR < 8 mg/L (Figura 5).

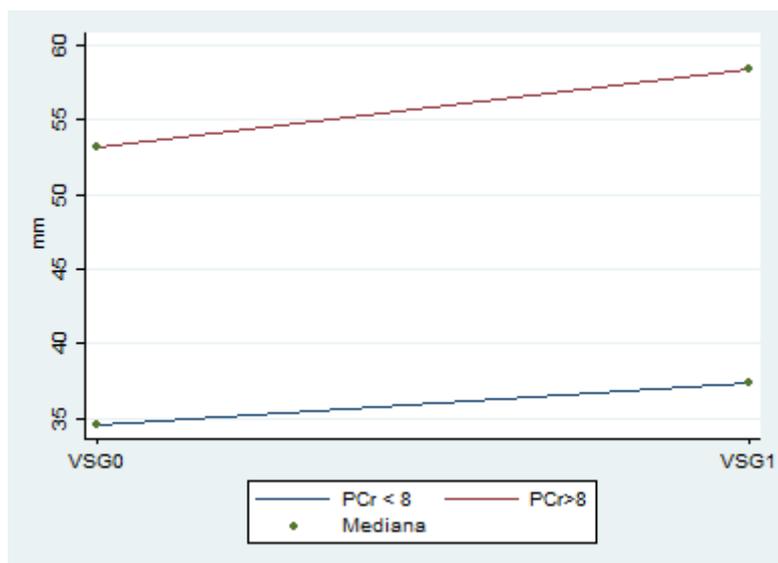


Figura 3. Valor de eritrosedimentación (VSG) en mm y su evolución durante la internación, categorizado en grupos según valor de proteína C reactiva (PCr) en plasma al ingreso menor o mayor a 8 mg/L. **VSG0:** Primer valor de VSG en plasma al ingreso sanatorial. **VSG1:** Segundo valor de VSG en plasma durante la internación.

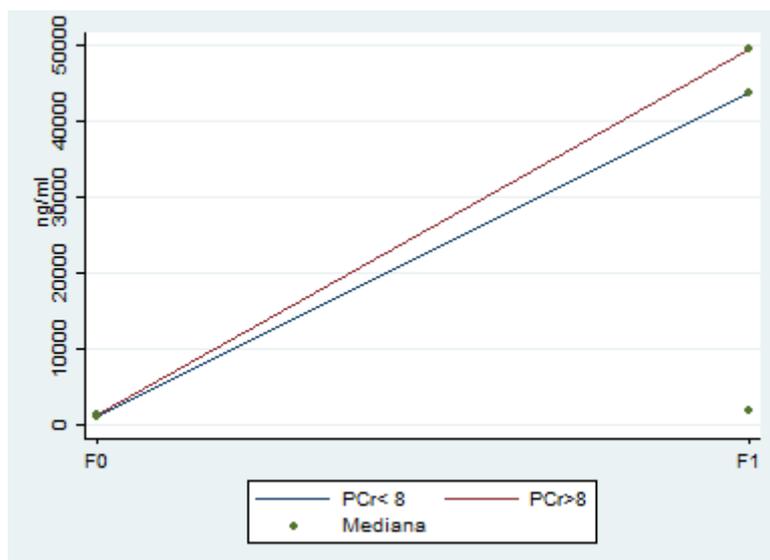


Figura 4. Valor de ferritina en ng/ml y su evolución durante la internación, categorizado en grupos según valor de proteína C reactiva (PCr) en plasma al ingreso menor o mayor a 8 mg/L. **F0:** Primer valor de ferritina en plasma al ingreso sanatorial. **F1:** Segundo valor de ferritina en plasma durante la internación.

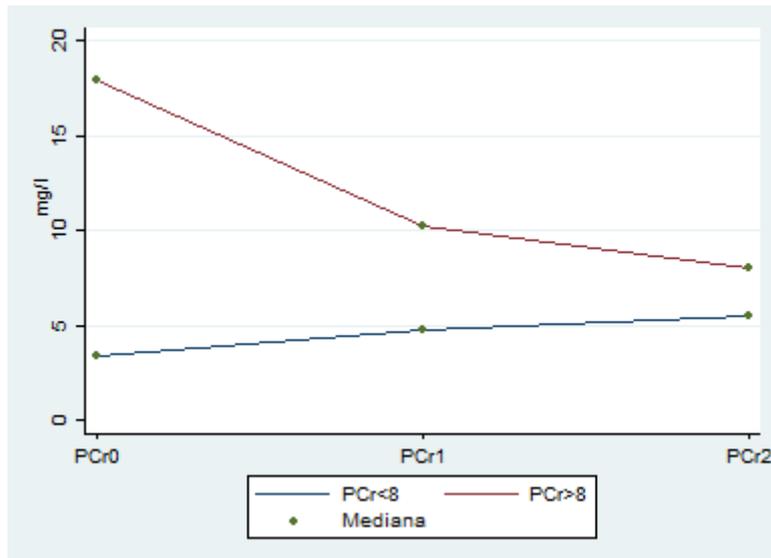


Figura 5. Evolución de la proteína C reactiva (PCr) en mg/L durante la internación. PCr0: Primer valor de PCr en plasma al ingreso sanatorial. **PCr1:** Segundo valor de PCr en plasma medido durante la internación. **PCr2:** Tercer valor de PCr en plasma medido durante la internación.

Por último, se graficó la prevalencia de ARM de acuerdo a los cuartiles de los valores de PCr en plasma al ingreso sanatorial, en el cual se evidenció que la prevalencia de ARM aumentaba en cada cuartil de valor de PCr en plasma respecto al previo.

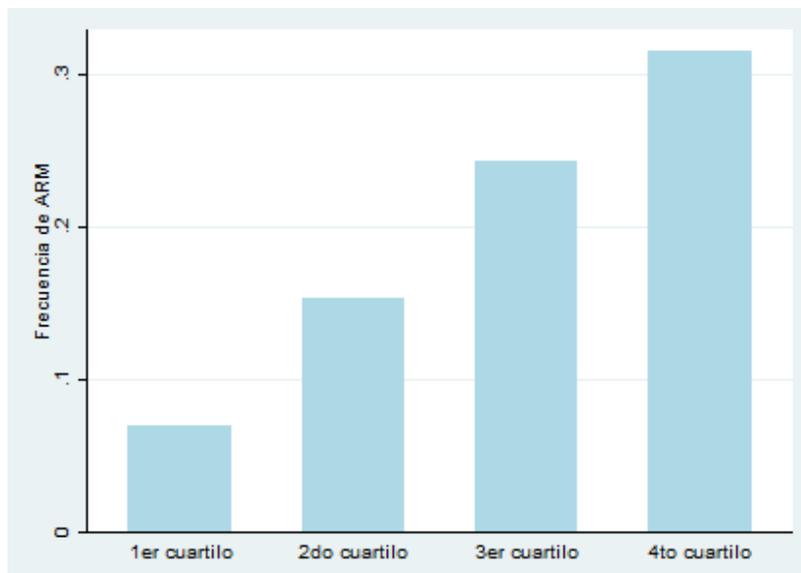


Figura 6. Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) de acuerdo a valores de PCr en plasma al ingreso sanatorial, clasificado en cuartiles. 1er cuartil: PCr 0 - 2,2 mg/L. **2do cuartil:** PCr 2,3- 5,8 mg/L. **3er cuartil:** PCr 5,9- 12,3 mg/L. **4to cuartil:** PCr > 12,4 mg/L.

Discusión

En este estudio encontramos que en pacientes adultos internados por COVID-19 los valores de PCr en plasma al ingreso sanatorial, valorados tanto de manera continua como de manera categórica, pueden predecir el requerimiento de ARM. Dicha asociación se mantuvo aún luego de ajustar por variables clínicamente relevantes, tales como edad, obesidad, diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo. Asimismo, los valores de PCr en plasma al ingreso sanatorial se encontrarían exploratoriamente asociados con mortalidad intrahospitalaria.

Estos hallazgos coinciden con la literatura disponible al momento. En un estudio realizado en China en 209 pacientes internados por COVID-19 no severo al ingreso, G. Wang *et al* encontraron una asociación estadísticamente significativa (OR = 1,06; IC95% 1,03-1,09) entre la PCr en plasma al ingreso sanatorial y la evolución a formas severas de COVID-19, definido como la presencia de una frecuencia respiratoria > 30/min, una saturación de oxígeno < 93%, el requerimiento de ARM, una PaO₂/FiO₂ < 300mmHg, la progresión de lesiones pulmonares mayor al 50% en 24-48 hs y/o shock. En estos pacientes las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria [8]. En el estudio realizado por Prasetya *et al* en Indonesia en 391 pacientes también se reportó una asociación entre PCr en plasma y requerimiento de terapia intensiva por mala evolución de la enfermedad durante la internación (OR = 1,02; IC95% 1,02-1,03), aún luego de ajustar por edad, sexo, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y enfermedad pulmonar. Asimismo, estos autores documentaron una asociación estadísticamente significativa entre PCr en plasma y mortalidad (OR = 1,01; IC95% 1,01-1,02) luego de ajustar por las mismas covariables [9]. M. Anhach *et al* en su trabajo realizado en 145 pacientes en Marruecos reportaron una asociación entre PCr en plasma y presentaciones severas de COVID-19 (OR= 1,11; IC95% 1,01-1,22) [14]. En nuestro estudio encontramos un OR mayor en comparación con los trabajos mencionados, lo cual podría deberse a que medimos un punto final más duro (*i.e.*, requerimiento de ARM) en lugar de la mala evolución clínica, tal como aparece en la literatura mencionada. Por otro lado, la población analizada en este estudio presentó una mayor prevalencia de comorbilidades (*e.g.*, hipertensión y diabetes), en comparación con dichos estudios, lo cual podría estar indicando una mayor inflamación basal en nuestra población de pacientes, sugiriendo mayor gravedad. Otra consideración que debe hacerse son las diferencias étnicas, ya que ninguno de los trabajos mencionados de la literatura fue realizado en Latinoamérica. Asimismo, nuestro estudio incluye un tamaño muestral varias veces mayor al de los estudios mencionados, pudiendo haber en ellos cierto sesgo de selección asociado a tamaños muestrales pequeños.

Un punto potencialmente controversial de nuestro estudio es el valor de corte elegido para PCr en plasma al ingreso sanatorial como variable predictora. Si bien el valor de corte de ≥ 8 mg/L ha sido utilizado ampliamente en estudios de pacientes con COVID-19 [9],[8],[10], otros valores se han tenido en cuenta en otras publicaciones en la literatura. Por ejemplo, Prasetya *et al* encontraron una asociación significativa entre valores de corte ≥ 47 mg/L y progresión a enfermedad grave en pacientes con COVID-19, con una sensibilidad de 65% y una especificidad de 89%, ($p < 0,001$) [9]. M. Anhach *et al* tomaron ≥ 10 mg/L como

valor de corte en relación a COVID-19 severo, con una sensibilidad de 86,4% y especificidad del 70,3%. En nuestro estudio, el valor de corte de 47 mg/L presenta una sensibilidad de alrededor del 40%, por lo cual desrecomendamos su implementación como predictor de gravedad en poblaciones similares a la nuestra. El valor de corte elegido *a priori* en nuestro estudio (≥ 8 mg/L) presentó una adecuada sensibilidad y especificidad (58% y 66%); sin embargo, se evidenció que valores entre 5 y 7,5 mg/L aumentan la sensibilidad a más del 70%, manteniendo la especificidad por encima del 50%. Para verificar la robustez de nuestras conclusiones, la variable predictora de valores de PCr en plasma al ingreso sanatorial fue explorada como variable continua tanto como variable categórica utilizando un valor de corte definido *a priori*, arribando en ambos casos a la misma conclusión de que existe una asociación significativa con requerimiento de ARM durante la internación. Posiblemente estos resultados apoyen la estrategia de implementar el uso sistemático de PCr en plasma en la toma de decisiones clínicas en pacientes con COVID-19.

La información disponible actualmente en Latinoamérica acerca del valor predictivo de PCr en plasma en pacientes con COVID-19 se limita a pocos estudios que exploran esta variable en relación a la mala evolución de la enfermedad. Un estudio realizado en Buenos Aires concluyó que un valor elevado del índice linfocito-PCr, usualmente utilizado para otras patologías, podría sugerir mayor riesgo de mortalidad en COVID-19 [15]. Según nuestro conocimiento, el nuestro es el primer estudio en Latinoamérica en explorar la PCr como valor predictivo de requerimiento de ARM en pacientes con COVID-19.

A pesar de las contribuciones de este trabajo, es necesario mencionar también sus limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo realizado en un único centro, lo cual podría limitar la generalización de sus conclusiones. Un estudio con una cohorte prospectiva de mayor tamaño muestral y multicéntrica podría ser útil para confirmar nuestras conclusiones. En segundo lugar, los valores de PCr tomados al ingreso sanatorial no se corresponden con el mismo tiempo de evolución de la infección entre paciente y paciente. Esto podría dificultar la implementación de esta información en protocolos clínicos en los cuales se utilice a la PCr como herramienta predictora de evolución de enfermedad. Por último, en nuestro estudio no se tuvieron en cuenta en los tests de hipótesis a otros parámetros inflamatorios plasmáticos analizados en otros estudios, tales como ferritina o interleuquina-6, por no ser estos estudios realizados rutina. Por este motivo, no pudo realizarse una comparación entre ellos y PCr como predictores de evolución clínica en pacientes con COVID-19 en nuestro estudio.

Como perspectivas de estas conclusiones, si bien hasta el momento no se cuenta con un tratamiento específico para el COVID-19 (a excepción de los corticoides), a partir de nuestros hallazgos, la PCr en plasma al ingreso sanatorial podría utilizarse como predictor del requerimiento de ARM, potencialmente constituyendo una herramienta útil en la toma de decisiones médicas, tanto para el monitoreo clínico de los pacientes como para la indicación de corticoides o futuros tratamientos, ya que podría predecir la evolución clínica durante la internación.

Bibliografía

1. Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21. doi:10.3390/ijms21093377
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76: 71–76.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323: 2052–2059.
4. Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30275-7
5. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2020;7: 301.
6. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384: 693–704.
7. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *bioRxiv. medRxiv;* 2020. doi:10.1101/2020.03.21.20040360
8. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7: ofaa153.
9. Prasetya IB, Cucunawangsih, Lorens JO, Sungono V, El-Khobar KE, Wijaya RS. Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;11: 100803.
10. 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.
11. Chow A, Aung AH, Tin G, Ooi C-K. C-Reactive Protein (CRP) levels in influenza and other respiratory viral infections. *Int J Infect Dis.* 2020;101: 518–519.
12. De Terapia Intensiva SA. *Terapia Intensiva.* Ed. Médica Panamericana; 2007.
13. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49: 1373–1379.
14. Ahnach M, Zbiri S, Nejjari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem.* 2020;39: 500–507.
15. Gandino IJ, Padilla MJ, Carreras M, Caballero V, López Griskan S, Carlos J, et al. Índice linfocito proteína c reactiva en COVID-19: una herramienta poco explorada. *Medicina.* 2022;82: 689–694.