
Multimed 2023; (27): e2911

Artículo original

**Asociación de la comorbilidad y biomarcadores con el riesgo de morir
por COVID-19 en pacientes graves**

Association of comorbidity and biomarkers with the risk of death by
COVID-19 in critically ill patients

Associação de comorbidade e biomarcadores com o risco de morrer de
COVID-19 em pacientes gravemente enfermos

Liannys Lidia Naranjo Flores^{1*}  <https://orcid.org/0000-0003-3550-4340>

Alexis Álvarez Aliaga¹  <https://orcid.org/0000-0001-8608-2120>

Julio César González Aguilera¹  <https://orcid.org/0000-0003-3914-2631>

Alexis Suárez Quesada¹  <https://orcid.org/0000-0002-7672-5601>

Andrés José Quesada Vázquez¹  <https://orcid.org/0000-0002-8455-8559>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital General Provincial Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo. Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia. E-mail: liannyslidia@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el síndrome respiratorio agudo grave se convirtió en una pandemia, y ocasionó elevada morbilidad y mortalidad a nivel mundial, al no contarse con un tratamiento eficaz ni el reconocimiento oportuno de los individuos de peor pronóstico.

Objetivo: evaluar la capacidad de pronosticar el riesgo de morir en los pacientes con la COVID-19, mediante un modelo basado en factores pronósticos.

Métodos: se realizó un estudio de analítico de cohorte en pacientes con la COVID-19 atendidos en los servicios del hospital "Covid-19" del hospital provincial general



“Carlos Manuel de Céspedes” del municipio Bayamo, provincia de Granma, desde el 1^{er} de enero 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022.

Resultados: el modelo de regresión logística binaria ajustado por el método introducir, demostró que los factores sobresalientes fueron padecer de cáncer (OR= 8,21; IC 95% = 1,58-11,35; p= 0,023) seguido de proteína C reactiva (OR= 7,91; IC 95% = 4,46-9,87; p= 0,000) y la hipertensión arterial (OR= 7,15; IC 95 % = 4,41-11,42; p= 0,000). La prueba de Hosmer y Lemeshow con valor de p= 0,582 con indicador de buena calibración del modelo. El área bajo la curva COR fue de 0,894 (intervalo de confianza: 0,846-0,942; p=0,000) demostrando la validez del modelo.

Conclusiones: se demuestra el lugar que ocupan el antecedente de cáncer y de hipertensión arterial como comorbilidad relacionada con el riesgo de morir por la COVID-19, así como los reactantes de inflamación, donde sobresalen la proteína C reactiva, la deshidrogenasa láctica y la eritrosedimentación. Se obtiene un modelo con capacidad discriminativa adecuada.

Palabras claves: COVID-19; Factores pronósticos; Comorbilidad; Reactantes inflamatorios; Mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: severe acute respiratory syndrome became a pandemic, and caused high morbidity and mortality worldwide, since there was no effective treatment or timely recognition of individuals with the worst prognosis.

Objective: to assess the ability to predict the risk of dying in patients with COVID-19, using a model based on prognostic factors.

Methodos: a cohort analytical study was carried out in patients with covid-19 treated in the services of the "COVID-19" hospital of the "Carlos Manuel de Céspedes" provincial general hospital of the Bayamo municipality, Granma province, since January 1, 2020 until December 31, 2022.

Results: the binary logistic regression model adjusted by the introduce method showed that the outstanding factors were, in order of importance, suffering from



cancer (OR= 8.21; 95 % CI= 1.58-11.35; p= 0.023) followed by protein C reactive (OR= 7.91; 95 % CI= 4.46-9.87; p= 0.000) and arterial hypertension (OR= 7.15; 95 % CI= 4.41-11.42; p= 0.000). The Hosmer and Lemeshow test with a value of p= 0.582 with an indicator of good calibration of the model. The area under the ROC curve was 0.894 (confidence interval: 0.846-0.942; p=0.000), demonstrating the validity of the model.

Conclusions: the place of a history of cancer and high blood pressure as comorbidity related to the risk of dying from COVID-19 is demonstrated, as well as inflammation reactants, where C-reactive protein, lactic dehydrogenase and erythrocyte sedimentation rate stand out. A model with adequate discriminative capacity is obtained.

Keywords: COVID-19; Prognostic factors; Comorbidity; Inflammatory reactants; Mortality.

RESUMO

Introdução: a síndrome respiratória aguda grave tornou-se uma pandemia, causando alta morbidade e mortalidade em todo o mundo, pois não houve tratamento efetivo ou reconhecimento oportuno de indivíduos com pior prognóstico.

Objetivo: avaliar a capacidade de prever o risco de morte em pacientes com COVID-19, utilizando um modelo baseado em fatores prognósticos.

Métodos: foi realizado um estudo de coorte analítico em pacientes com COVID-19 tratados nos serviços do hospital geral provincial "Covid-19" do hospital geral provincial "Carlos Manuel de Céspedes" no município de Bayamo, província de Granma, de 1º de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2022.

Resultados: o modelo de regressão logística binária ajustado pelo método introduzido mostrou que os fatores de destaque foram ter câncer (OR= 8,21; IC 95% = 1,58-11,35; p= 0,023), seguida da proteína C reativa (OR= 7,91; IC 95% = 4,46-9,87; p= 0,000) e hipertensão arterial (OR= 7,15; IC 95%= 4,41-11,42; p= 0,000). O teste de Hosmer e Lemeshow com valor de p = 0,582 com indicador de boa calibração do modelo. A área



sob a curva COR foi de 0,894 (intervalo de confiança: 0,846-0,942; $p=0,000$), demonstrando a validade do modelo.

Conclusões: demonstra-se o lugar ocupado pela história de câncer e hipertensão como comorbidade relacionada ao risco de morrer por COVID-19, bem como os reagentes da inflamação, onde se destacam a proteína C-reativa, a desidrogenase láctica e a hemossedimentação. Obtém-se um modelo com adequada capacidade discriminativa.

Palavras-chave: COVID-19; Fatores prognósticos; Comorbidade; Reagentes inflamatórios; Mortalidade.

Recibido: 13/06/2023

Aprobado: 17/06/2023

Introducción

El síndrome respiratorio agudo grave (SARS CoV-2) se convirtió rápidamente en una pandemia, con un periodo de enfermedad en promedio hasta de 28 días. Su curso puede ser desde asintomático hasta la enfermedad crítica, requiriendo atención en una unidad de cuidados intensivos (UCI).^(1,2)

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se ha caracterizado por un amplio espectro de manifestaciones y formas clínicas que comprenden: enfermedad ligera sin neumonía, una forma común con neumonía, forma grave con distrés respiratorio y una forma crítica con insuficiencia respiratoria, choque e incluso la muerte.⁽²⁻⁵⁾

En ausencia de un tratamiento efectivo, se hace necesario el conocimiento de aquellos factores que pudieran contribuir con el deceso del paciente, teniendo como especial característica su fácil identificación y generalización.

Dentro de estos factores sobresalen la comorbilidad y algunos biomarcadores, que están disponibles en la mayoría de los centros de asistencia médica del país.⁽⁶⁻⁷⁾



A pesar del número creciente de investigaciones sobre los factores pronóstico de muerte en los pacientes con la COVID-19 y la importante contribución en el conocimiento de esta temática, aún sigue elevada la mortalidad en individuos más vulnerables.

De hecho, se desconoce si mediante un modelo basado en la comorbilidad y biomarcadores se puede estimar el riesgo de morir en pacientes con la COVID-19.

Se parte de la hipótesis de que un modelo basado en la comorbilidad y los marcadores biológicos, incluyendo los reactantes de la fase aguda, se puede pronosticar la evolución de los pacientes la COVID-19.

En consecuencia, la investigación tiene como objetivo evaluar la capacidad de pronosticar el riesgo de morir en los pacientes con la COVID-19, mediante un modelo basado en factores pronósticos.

Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte en pacientes con la COVID-19 atendidos en los servicios del hospital "COVID-19", del hospital provincial general Carlos Manuel de Céspedes del municipio Bayamo, provincia de Granma, desde el 1^{er} de enero 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022.

Criterios de entrada y salida de la cohorte

Criterios de entrada a la cohorte

1. Casos diagnosticados con la COVID-19 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
2. Consentimiento informado del paciente para participar en el estudio, tanto oral como escrito, y en el caso que no cooperar se le solicitó al familiar.

Criterios de salida de la cohorte

1. Los que por voluntad propia decidieron abandonar el estudio.



2. Los pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas del diagnóstico.
3. Pacientes que se trasladaron hacia otro centro hospitalario durante el período de seguimiento.

Criterios de exclusión: se excluyeron aquellos pacientes en los cuales la muerte ocurrió antes del tiempo necesario para evaluar los factores de riesgo; se trasladaron a otras instituciones o fallecieron por causa de muerte ajena a la COVID-19 (trauma, iatrogenia, suicidio, u otras) y mujeres embarazadas.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determinó mediante el programa EPIDAT 4.1. Para su estimación se consideró los parámetros siguientes: riesgo en expuestos: 20,000%, riesgo en no expuestos: 2,000%, razón no expuestos/expuestos: 3,000. Nivel de confianza: 95%. Potencia: 80 %, expuestos: 33, no expuestos: 99. Total de casos: 132.

Diseño de la investigación

Búsqueda y selección de los factores de riesgo hipotéticos

Para decidir aquellas variables que se sometieron a evaluación en la investigación, se realizó una búsqueda exhaustiva y sistemática de todos los artículos potencialmente relevantes; se seleccionaron mediante criterios explícitos y reproducibles, también se valoró el diseño metodológico; posteriormente se obtuvo la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados. Para ello se emplearon bases de datos bibliográficas electrónicas como MEDLINE, EMBASE, Hinari, y PubMed Central, Ebsco y SciELO y revisiones sistemáticas de la Cochrane.

Delimitación y operacionalización de las variables para los objetivos

Variable dependiente: morir por la COVID-19 aguda sí (1) y no (2).

Variables independientes: aquellos factores con posible influencia en el riesgo de morir por la COVID-19, así como su asociación al mal pronóstico. Se operacionalizaron como sigue: (2 = no expuesto; 1= expuestos).

Antecedentes patológicos personales: se consideraron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial, la diabetes mellitus (independientemente



del tipo), la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca, procesos oncoproliferativos de órganos sólidos y hematológicos, y la enfermedad renal crónica. Todas operacionalizadas como variables cualitativas nominales dicotómicas (2) ausentes, (1) presente. Para la obtención de las mismas se empleó el interrogatorio a pacientes y familiares. En los casos de primer diagnóstico de estas enfermedades en el ingreso, se consideraron siempre y cuando el tratamiento no fuera el responsable.

Los marcadores biológicos que se seleccionaron como posibles factores de mal pronóstico fueron la glucemia (≥ 6 mmol/L), la proteína C reactiva (PCR ≥ 10 mg/L), la creatinina (≥ 100 μ mol/L), la ferritina (≥ 120 mmol/L), la deshidrogenasa láctica sérica (LDH ≥ 330 UI/L), el índice neutrófilos/linfocitos ($\geq 3,20$), eritrosedimentación en una hora (≥ 40 mm/h) y el porcentaje de saturación de oxígeno (≤ 90 %). Las muestras sanguíneas para cada uno de los exámenes de laboratorio se obtuvieron en ayunas (ocho horas), y fueron centrifugadas las que necesitaron para su análisis; a temperatura ambiente a 2000 revoluciones por minuto durante 10 minutos.

Los puntos de corte para la dicotomización de cada una de las variables biológicas empleados en el análisis estadístico, se establecieron de acuerdo con un método para buscar punto de corte óptimo. ⁽⁸⁾

Análisis estadístico

El análisis estadístico comenzó por la caracterización de la muestra, lo que implicó una descripción de todas las variables. Para las variables cuantitativas se determinaron las medias y desviaciones estándar, junto con los valores mínimos y máximos de cada distribución. Para las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Análisis bivariado: se identificó la posible asociación entre las variables consideradas en el estudio y la muerte por la COVID-19, mediante técnicas de análisis bivariado. Para la comparación de frecuencias de las variables en vivos y fallecidos, se aplicó la prueba de Ji cuadrado de Pearson. Para determinar el grado de asociación de las variables del estudio se calculó el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza del

95 % (IC 95 %). Para cada variable se probó la hipótesis de que el RR poblacional fuese mayor de 1 con un nivel de significación menor de 0,05.

Luego, se realizó un modelo de regresión logística bivariado con el método introducir, con todas las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado, para evaluar la asociación de cada variable sobre la probabilidad de morir por la COVID-19, a la vez que se controlaban todas las demás. El ajuste de la función de regresión logística, que equivale a la estimación de sus parámetros se realizó por el método de máxima verosimilitud. El valor de significación límite para la introducción de las variables fue 0,05 y para la salida 0,10. Los coeficientes de las variables introducidas en cada modelo se interpretaron en términos de odd ratio (OR) cuyos intervalos de confianza se calcularon al 95 %. Se aplicó la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste del modelo.

Asimismo, se determinó la capacidad predictiva del modelo mediante la curva característica operativa del receptor (COR).

Resultados

Hubo un predominio del sexo masculino entre los pacientes con COVID-19, con un 61%. Entre la comorbilidad, se desatacó la hipertensión arterial con un 58,5% seguida de la insuficiencia cardiaca con un 22,5 % del total de la muestra. La edad promedio fue de 64,72 años.

En cuanto a las variables cuantitativas, la mayor desviación estándar de los valores promedios la tuvo la LDH (331,28; \pm 104,08) seguido de la ferritina (123,78; \pm 84,41) como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Descripción de las variables cuantitativas.

Variabes	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Creatinina (μ mol/L)	48	486	103,37	65,0
Eritrosedimentación(mm/h)	10	75	41,88	10,49
Ferritina (mmol/L)	12	466	123,78	84,41

Glucemia (mmol/L)	1,10	26,00	5,85	3,11
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	97	774	331,28	104,08
Índice Neutrófilos/linfocitos	0,78	8,09	3,23	1,84
Proteína C reactiva(mg/L)	1,00	26,00	10,44	6,08
Saturación de O ₂ (%)	56,00	100,00	91,71	9,75

La asociación entre la comorbilidad y el riesgo de morir se muestra en la tabla 2. El factor más importante fue la hipertensión arterial al elevar el riesgo de muerte 2,31 veces (IC 95%= 1,72-3,11; p= 0,0000), seguido de la diabetes mellitus que incrementó el riesgo 1,49 veces (IC 95%= 1,25-1,78; p= 0,000) y padecer de cáncer 1,48 veces (IC 95%= 1,22-1,80; p= 0,028). Las enfermedades hematológicas malignas, la EPOC y el asma bronquial no mostraron asociación significativa con el riesgo de muerte por COVID-19.

Tabla 2. Asociación de la comorbilidad con el riesgo de muerte por la COVID-19.

Variables	Fallecidos	Vivos	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%		p
	N (%) n= 128	N (%) n= 72		Límite inferior	Límite superior	
Hipertensión arterial						
Sí	98 (83,8)	19 (16,2)	2,31	1,72	3,11	0,000
No	30 (36,1)	53 (63,9)				
Diabetes mellitus						
Sí	34 (87,2)	5 (12,8)	1,49	1,25	1,78	0,000
No	94 (58,4)	67 (41,6)				
Cáncer						
Sí	12 (92,3)	1 (7,7)	1,48	1,22	1,80	0,028
No	116 (62,0)	71 (38)				
Enfermedad renal crónica						
Sí	12 (88,2)	2 (11,8)	1,42	1,16	1,75	0,030
No	113 (61,7)	70 (38,3)				
Insuficiencia cardíaca						
Sí	36 (80,0)	9 (20,0)	1,34	1,10	1,63	0,011
No	92 (59,4)	63 (40,6)				
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica						
Sí	6 (46,2)	7 (53,8)	0,70	0,39	1,28	0,000
No	122 (65,2)	65 (34,8)				
Enfermedades hematológicas malignas						
Sí	5 (62,5)	3 (37,5)	0,97	0,56	1,68	0,928
No	123 (64,1)	68 (35,9)				
Asma bronquial						
Sí	21 (72,4)	8 (27,6)	1,15	0,89	1,49	0,307
No	107 (62,6)	64 (37,4)				

En la tabla 3 se muestra la asociación entre los biomarcadores y el riesgo de morir por la COVID-19. Dentro de ellos, el de mayor relevancia fue la proteína C reactiva mayor o igual 10 mg/L al elevar el riesgo a 2,60 (IC 95 % = 1,98-3,42; $p = 0,0000$). Le continuaron en orden de importancia la eritrosedimentación mayor o igual a 40 mm/h (RR = 2,56; IC 95 % = 1,85-3,74; $p = 0,000$) y la LDH mayor o igual a 330 UI/L (RR = 2,21; IC 95 % = 1,67-2,93; $p = 0,009$).

Tabla 3. Asociación entre los biomarcadores y el riesgo de muerte por la COVID-19.

Variables	Fallecidos	Vivos	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%		p
	n (%) n= 128	n (%) n= 72		Límite inferior	Límite superior	
Proteína C reactiva ≥ 10mg/L						
Sí	92 (92,1)	8 (7,9)	2,60	1,98	3,42	0,000
No	35 (35,4)	64 (64,6)				
Eritrosedimentación ≥ 40 mm/h						
Sí	102 (84,3)	18 (15,7)	2,56	1,85	3,74	0,000
No	26 (32,9)	53 (67,1)				
Deshidrogenasa láctica sérica ≥ 330 UI/L						
Sí	95 (84,1)	18 (15,9)	2,21	1,67	2,93	0,000
No	33 (37,9)	54 (62,1)				
Porcentaje saturación de oxígeno ≤ 90 %						
Sí	56 (88,9)	7 (11,)	1,69	1,41	2,02	0,000
No	72 (52,26)	65 (47,4)				
Glucemia ≥ 6 mmol/L						
Sí	34 (82,9)	7 (17,1)	1,40	1,16	1,69	0,005
No	94 (59,1)	65 (40,9)				
Creatinina ≥ 100 μmol/L						
Sí	59 (74,7)	17 (25,3)	1,39	1,14	1,70	0,002
No	69 (57,0)	55 (43,0)				
Índice neutrófilos/leucocitos $\geq 3,20$						
Sí	59 (72,5)	21 (27,5)	1,31	1,07	1,60	0,011
No	69 (58,3)	49 (41,7)				
Ferritina ≥ 120 mmol/L						
Sí	58 (72,5)	22 (27,5)	1,24	1,01	1,52	0,011
No	70 (58,3)	50 (41,7)				

Modelo y su validez

El modelo de regresión logística binaria ajustado por el método introducir, se realizó con el objetivo de obtener un ajuste apropiado del modelo con la menor cantidad de variables predictoras. El resultado se muestra en la tabla 4. Los factores sobresalientes fueron en orden de importancia padecer de cáncer, la proteína C reactiva y la hipertensión arterial. La prueba de Hosmer y Lemeshow con valor de $p = 0,582$; indica

que las tasas de eventos observados coinciden con las tasas de eventos esperadas en subgrupos de la población del modelo, y por ende que el modelo se ajusta a los datos.

Tabla 4. Modelo de regresión logística binaria. Factores pronósticos de muerte en pacientes graves por la COVID-19.

Variables	β	Error estándar	p	OR	IC 95% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Cáncer	3,34	1,46	0,023	8,21	1,58	11,35
Proteína C reactiva(mg/L)	2,70	0,61	0,000	7,91	4,46	9,87
Hipertensión arterial	2,65	0,595	0,000	7,15	4,41	11,42
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	1,46	0,54	0,007	4,31	1,48	8,48
Eritrosedimentación(mm/L)	1,13	0,53	0,035	3,09	1,08	8,87
Índice neutrófilo/linfocitos	0,96	0,538	0,042	2,63	1,91	7,56
Ferritina sérica(mmol/L)	0,61	0,57	0,006	1,84	1,600	5,64

La capacidad discriminativa del modelo (figura 1) dada por el área bajo la curva COR fue de 0,894 (intervalo de confianza: 0,846-0,942; $p=0,000$).

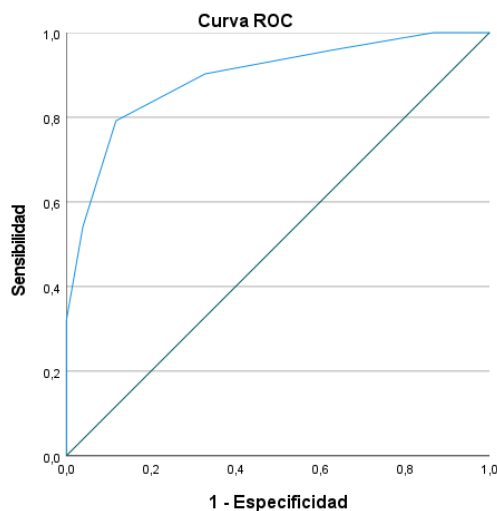


Fig. 1. Capacidad discriminativa del modelo de factores pronósticos de muerte por la COVID-19 en pacientes graves.

Discusión

La neumonía asociada a la COVID-19 se complica en hasta un 40% de los casos desarrollándose un síndrome de distrés respiratorio agudo, alteraciones cardiovasculares y sistémicas que conducen a la muerte en pocos días.

Aunque estimar el pronóstico es una tarea compleja por la diversidad de la respuesta humana ante las infecciones, es necesario con el fin de tomar medidas encaminadas a mejorar el pronóstico; por lo que se debe tener variables que permitan hacer estimaciones oportunas y en ese sentido se proyectó la presente investigación.

Al igual que en nuestra serie, la hipertensión arterial fue la comorbilidad que más se asoció al riesgo de morir, según la referencia de diferentes investigaciones.⁽⁴⁻⁶⁾

Esta asociación con el mayor riesgo de morir podría ser explicado porque que los hipertensos en tratamiento tienen mayores concentraciones de enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) plasmática, enzima que se considera necesaria para la adhesión y replicación viral.^(7, 9,10)

Coincidiendo con la presente investigación varios autores identificaron que la diabetes mellitus fue un factor de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19, encontrándose una mortalidad entre 7,3 y un 30,8%. La existencia de base en la diabetes de un estado de inflamación crónica, el deterioro de la respuesta inmunológica y la alteración de la coagulación podrían estar entre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen al aumento de la mortalidad en la COVID-19.^(11,12)

Varias investigaciones han demostrado altas tasa de ingreso y muerte por la COVID-19 en pacientes con cáncer sólidos^(5, 12,13) tal como ocurrió en la presente investigación. Son muchas las explicaciones que pudieran dar respuestas a estos hallazgos, pero sobresalen el deterioro de la inmunidad, la presencia de un tumor pulmonar o metástasis en dicho órgano, que aunado a la neumonía comprometen aún más la ventilación del paciente. Se ha corroborado además que existe en estos pacientes un incremento de diferentes biomarcadores como expresión de estados patológicos que empeoran el pronóstico (ferritina, dímero D, proteína C reactiva, entre otros).^(5,14)



La enfermedad renal crónica sobresale entre la comorbilidad asociada con el riesgo de morir por la COVID-19, según el informe de varios autores,^(4, 14,7) lo cual es coincidente con la presente investigación. Estos resultados se explican por el daño vascular propio de la enfermedad renal crónica y su asociación con otras enfermedades cardiovasculares, así como por la producción de factores proinflamatorios, la infiltración de células proinflamatorias en el intersticio renal y la activación de complejos C5b-9.⁽⁴⁾

Existen datos limitados sobre la incidencia y prevalencia de insuficiencia cardíaca en la COVID-19. Se ha informado que del 3 al 50% de los pacientes pueden desarrollarla durante la infección aguda.^(4, 13, 15,16)

Asimismo, el tratamiento utilizado durante la COVID-19 (sobre todo glucocorticoides y fármacos antiinflamatorios) puede conllevar a una descompensación de la insuficiencia cardíaca en aquellos pacientes con fracción de eyección preservada. Además, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida puede deberse a la exacerbación de alguna cardiopatía subyacente o no diagnosticada, o bien ser secundaria a una lesión miocárdica aguda, como infarto de miocardio, miocarditis, estrés miocárdico, u otra, lo cual puede explicar el peor pronóstico en estos pacientes y los hallazgos de nuestro estudio.^(15,16)

En la presente investigación a diferencia de otros resultados ni la obesidad, el antecedente de EPOC, de enfermedad hematológica maligna ni el asma bronquial, se asociaron con el riesgo de morir.^(4, 7, 15,16)

La elevación de los reactantes de fase aguda es similar a la que se observa en la linfocitosis hemofagocítica o en su forma secundaria, el síndrome de activación macrófaga, y su asociación con el peor pronóstico en pacientes con la COVID-19, tal como ocurrió en la presente serie es coincidente con otras.^(13,17-19)

En el caso de la PCR como factor predictor precoz de mayor riesgo de morir, pudiera estar relacionado con las razones siguientes: su síntesis se produce principalmente como respuesta a las citocinas proinflamatorias, principalmente las interleucinas (IL) 6 y en menor grado la 1, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), se recomienda su

determinación en el momento del ingreso, ya que es más accesible que el resto de determinaciones de los niveles de citocinas y es un intermediario de la vía de IL-6. Se ha demostrado que la IL-1y la IL-6 desencadena una activación aguda de las células endoteliales que origina altos niveles de estas y de otras citocinas en pacientes críticos. Estos hechos pueden dar explicaciones a los resultados de la presente investigación. (17-19)

A su vez, la eritros edimentación incrementó el riesgo de morir en pacientes con la COVID-19 y fue de utilidad en la predicción de los pacientes con evolución crítica, según algunos autores ^(20,21) lo cual coincide con la presente serie.

Los investigadores sustentan que los casos graves de la COVID-19 están asociados con elevaciones importantes de eritrosedimentación, en comparación con casos no graves, lo que es un reflejo del grado de inflamación, respuesta y expresión de proteínas de fase aguda. ⁽²¹⁾

La deshidrogenasa láctica sérica es una proteína energética que se incrementa en enfermedades graves del hígado, pulmones y en particular las neumonías, como señal de destrucción celular. En particular en la COVID-19 es indicativa de peor pronóstico; por lo que existe correspondencia con los niveles de esta enzima y la extensión y gravedad de la neumonía por la COVID-19. ^(17-19,22) Lo antes comentado pudieran ser explicaciones a los resultados de la presente investigación.

La baja saturación de oxígeno se asoció con el mayor riesgo de morir en pacientes con la COVID-19, según el informe de varias investigaciones, ⁽¹⁻⁵⁾ lo cual es coincidente con el presente estudio.

Estos hallazgos pueden ser explicado por el hecho que está demostrado la relación entre el mayor compromiso pulmonar, incluso la forma rápida de instalación del cuadro y los bajos niveles de saturación de oxígeno, por lo cual podemos plantear que la saturación de oxígeno es un marcador fiable y medible de los trastornos fisiopatológicos en los pulmones de los pacientes con la COVID-19 e incluso representaría también la disfunción de otros órganos como indicador de hipoperfusión. ^(9, 13,14)



En pacientes no diabéticos pero hiperglucémicos también se probó mayor riesgo de morir. De hecho, existen datos experimentales que apoyan el papel de la hiperglucemia en la patogénesis y el pronóstico de otras enfermedades virales. Tanto es así, que la hiperglucemia se asocia con mayor riesgo de adquirir diferentes tipos de infección y mayor mortalidad en pacientes con síndrome respiratorio agudo grave y la optimización del control glucémico reduce las complicaciones, incluidas las infecciones. ^(11,12,23) Esto resultados son coincidentes con el presente trabajo.

Los niveles de creatinina por debajo del umbral diagnóstico de la enfermedad renal crónica, pero con cifras cercanas $100\mu\text{mol/L}$ incrementó el riesgo morir en estos pacientes, ^(24,25) lo cual coincide con diversas investigaciones. Existen evidencias de asociación entre este biomarcador y un peor pronóstico en pacientes con COVID-19, lo que puede estar dado por el hecho que la creatinina elevada sería un marcador precoz de lesión renal aguda y la expresión, además, del incremento de la producción de factores proinflamatorios, la infiltración de células proinflamatorias en el intersticio renal y vascular en general, así como de la activación de complejos C5b-9. ^(24,25)

Asimismo, el índice neutrófilos/leucocitos elevados se asoció con el peor pronóstico en los pacientes con la COVID-19 en los pacientes investigados, lo cual coincide con diversos estudios. ⁽⁵⁻⁸⁾

Esta asociación con el peor pronóstico puede ser explicada por diferentes razones, en la que sobresalen las siguientes: es una expresión del desorden inmunológico e inflamatorio, pérdida de la homeostasis del sistema inmunológico, la neutrofilia puede ser una expresión de la tormenta de citoquinas y el estado hiperinflamatorio como parte del papel patogénico desencadenado por el SARS-Cov-2 o puede también indicar infección bacteriana sobreañadida, en la sepsis al parecer está vinculado a la patogenia de la coagulopatía, particularmente en la limitación de la generación de trombina, entre otros aspectos. ⁽²⁶⁾

La ferritina es también un intermediario de la vía de la IL-1, 10,11, por lo que el uso de combinado de la proteína C reactiva y la ferritina puede suponer un patrón inflamatorio a tener en cuenta con respecto a su impacto en el pronóstico. Sería sin



dudas un biomarcador más para la identificación temprana del estado proinflamatorio de los pacientes con la COVID-19 y un indicador de su peor evolución,^(18, 19,22) tal como se demostró en la presente investigación.

El modelo creado, a partir de los factores más relevantes (siete), demostró el valor del cáncer y la hipertensión arterial dentro la comorbilidad, así como la importancia de las reactantes de la inflamación para pronosticar el riesgo de morir por la COVID-19, explicaciones a estos resultados fueron dadas en párrafos anteriores.

Asimismo, la validez del modelo fue probada. Al respecto los autores de la presente investigación consideran que varios elementos fisiopatológicos y biopatogénicos relacionados con los factores que demostraron su valor independiente en el modelo de regresión logística, explican el porqué de los resultados.

Novedad y limitaciones

Presentamos un modelo único y original, basado en factores pronósticos para vaticinar el riesgo de morir en pacientes con la COVID-19, que apoya la importancia patogénica de los mencionados factores, según el lugar que ocupan en el modelo.

Como limitaciones de la presente investigación se señala que no se pudieron estudiar los nuevos reactantes de la fase aguda de la inflamación. Sin embargo, la aplicación del modelo para pronosticar el riesgo de morir en el territorio nacional no siempre sería posible dada la limitada disponibilidad de los mismos. Por lo tanto, el modelo propuesto sin hacer extrapolación de los extranjeros, demostró su capacidad pronóstica.

Conclusiones

La presente investigación concluye demostrando el lugar que ocupan el antecedente de cáncer y de hipertensión arterial como la comorbilidad relacionada con el riesgo de morir por la COVID-19, así como los reactantes de inflamación, donde sobresalen la proteína C reactiva, la deshidrogenasa láctica y la eritrosedimentación. Se obtiene,



además, un modelo con capacidad discriminativa adecuada, que puede emplearse para pronosticar la evolución de los individuos con la mencionada enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81(2): e16-25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
2. Wynants L, Van Calster B, Bonten M, Collins GS, Debray T, de Vos M, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020; 369: m1328. DOI: 10.1136/bmj.m1328.
3. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63(4): 119-124. DOI: 10.3345/cep.2020.00493.
4. González-Tabares R, Acosta-González F, Oliva-Villa E, Rodríguez-Reyes S, Cabeza-Echevarría I. Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19. *Rev. Cuba. Med. Mil.* 2020; 49(4): e918.
5. Luna-Bernal IJ, Justo-Enríquez LM. Factores de riesgo y pronósticos en pacientes atendidos por sospecha de Covid-19. *Archivos en Medicina Familiar.* 2021; 23(3): 127-35. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7158>.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 475-81. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
7. Águila-Gordo D, Martínez-Del Río J, Mazoteras-Muñoz V, Negreira-Caamaño M, Nieto-Sandoval M, de la Sierra P, Piqueras-Flores J. Mortalidad y factores pronósticos asociados en pacientes ancianos y muy ancianos hospitalizados con infección respiratoria COVID-19. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2021; 56(5): 259-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.09.006>.



8. Mazumdar M, Glassman JR. Categorizing a prognostic variable: review of methods, code for easy implementation and applications to decision-making about cancer treatments. *Stat Med.* 2000; 19(1): 113-32.
9. Calvillo-Batlles P, Cerdá-Alberich L, Fonfría-Esparcia C, Carreres-Ortega A, Muñoz-Núñez CF, Trilles-Olaso L, et al. Elaboración de modelos predictivos de la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que acuden al servicio de urgencias, incluida la radiografía torácica. *Radiología.* 2022; 64: 214-227. DOI: 10.1016/j.rx.2021.09.011.
10. Gupta A, Marzook H, Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Clin Exp Med.* 2023; 23(2): 313-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00821-4>.
11. Halvatsiotis P, Kotanidou A, Tzannis K, Jahaj E, Magira E, Theodorakopoulou M, et al. Demographic and clinical features of critically ill patients with COVID-19 in Greece: The burden of diabetes and obesity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 166: 108331. DOI: 0.1016/j.diabres.2020.108331.
12. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006; 23(6): 623-8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
13. Tomidokoro D, Asai Y, Hayakawa K, Kutsuna S, Terada M, Sugiura W, et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of Japanese patients with COVID-19 treated in primary, secondary, and tertiary care facilities. *J Infect Chemother.* 2023; 29(3):302-8. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.12.003.
14. Bertini CD, Khawaja F, Sheshadri A. Coronavirus Disease-2019 in the Immunocompromised Host. *Clin Chest Med.* 2023; 44(2): 395-406. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.11.012.
15. Obregón-Santos Á, Adolfo-Prohías J, Pérez-Barreda A, Vila-García E. Insuficiencia cardíaca aguda en época de COVID-19. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.* [Internet]. 2020 [citado 16/05/2023]; 26(2): Disponible en: <file:///C:/Users/Marlenis/Downloads/995-7141-1-PB.pdf>



16. Salinas-Bostrán A, Sanz-Cánovas J, Pérez-Somarriba J, Pérez-Belmonte LM, Cobos-Palacios L, Rubio-Rivas M, et al. Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad al ingreso en pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19 en España. *Rev Clin Esp.* 2022; 222(5): 255-65. DOI: 10.1016/j.rce.2021.06.004.
17. Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond).* 2020; 52(7): 498-505. DOI: 10.1080/23744235.2020.1759817.
18. Yang Y, Xie J, Guo F, Longhini F, Gao Z, Huang Y, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6(1):51. DOI: 10.1186/s13613-016-0153-5.
19. Galicia GC, Santana Hernández GP, Vega Sánchez E. Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. *Med Crit.* 2021; 35(3): 121-9. DOI: 10.35366/100000.
20. González Fajardo I, Linares Guerra EM, Díaz Padilla D, Godoy Lóriga LM, Núñez Betancourt A. Cambios en variables hematológicas y velocidad de sedimentación globular de pacientes no críticos con la COVID-19. *Rev Ciencias Médicas.* 2020; 24(3): e4515.
21. Lapić I, Rogić D, Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7):1146-8.
22. Yan L, Zhang H, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell.* 2020; 2: 283-8. DOI: 10.1038/s42256-020-0180-7.
23. Pérez-Calatayud ÁA, Guillén-Vidaña A, Fraire-Félix IS, Anica-Malagón ED, Briones Garduño JC, Carrillo-Esper R. Actualidades en el control metabólico del paciente crítico: hiperglucemia, variabilidad de la glucosa, hipoglucemia e hipoglucemia relativa. *Cirugía y Cirujanos.* 2017; 85(1): 93–100. DOI: 10.1016/j.circir.2016.10.026.



-
24. Malha L, Mueller FB, Pecker MS, Mann SJ, August P, Feig PU. COVID-19 and the Renin-Angiotensin System. *Kidney Int Rep.* 2020; 5(5): 563-5. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.03.024.
25. Khouclaa A, Bouyahya A. COVID-19 nephropathy: probable mechanisms of kidney failure. *J Nephrothol.* 2020; 9(4): e35. DOI: 10.34172/jnp.20.35.
26. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex.* 2020; 156(6): 527-531. DOI: 10.24875/GMM.M21000480.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Liannys Lidia Naranjo Flores: participó en la conceptualización, en la curación de los datos, en el análisis formal, investigación, metodología, en la redacción del borrador original y en la redacción, revisión y edición final del manuscrito.

Alexis Álvarez Aliaga: participó la curación de los datos, en el análisis formal, investigación, metodología, en la redacción del borrador original y en la redacción, revisión y edición final del manuscrito.

Julio César González Aguilera, Alexis Suárez Quesada, Andrés José Quesada Vázquez: participaron en la curación de los datos, en el análisis formal, investigación y en la redacción, revisión y edición final del manuscrito.

