



Universidad de Chile

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética

# **MARCADORES BIOQUÍMICOS COMO PREDICTORES DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON COVID-19**

*Memoria para optar al título de Química Farmacéutica*

**VIVIANA ISABEL GONZÁLEZ LÓPEZ**

Profesor Patrocinante y director:

Dr. QF. Matías Martínez Olguín

Santiago, Chile

2022

## TABLA DE CONTENIDO

|                   |    |
|-------------------|----|
| RESUMEN.....      | 1  |
| ABSTRACT.....     | 2  |
| INTRODUCCIÓN..... | 3  |
| OBJETIVOS.....    | 8  |
| METODOLOGÍA.....  | 9  |
| RESULTADOS.....   | 13 |
| DISCUSIÓN.....    | 30 |
| CONCLUSIÓN.....   | 38 |
| REFERENCIAS.....  | 39 |
| ANEXOS.....       | 46 |

## RESUMEN

**Introducción:** La pandemia de COVID-19 ha costado millones de vidas y grandes esfuerzos clínicos. El estudio de los marcadores bioquímicos (MB) son una herramienta clave para la predicción de su pronóstico.

**Objetivos:** Determinar la relación entre los MB al ingreso y el desenlace de la enfermedad (mortalidad o uso de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI)).

**Metodología:** El estudio de cohorte prospectiva, utilizó una base de datos de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 y como fuerza de asociación el Odds ratio (OR) e Intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Los MB fueron analizados por regresión logística bivariada y multivariada, para determinar su relación con el uso de VMI y el fallecimiento de los pacientes.

**Resultados:** 146 pacientes fueron incluidos en este estudio. La mortalidad fue de un 18,5% (27) y uso de VMI en 54,1% (79). Parámetros elevados de Proteína C reactiva (PCR) >40 mg/L (OR= 17,4), Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) < 32 mg/L (OR= 24,0), Hemoglobina corpuscular media (HCM) < 27 pg (OR= 7,9) y potasio < 3,5 mEq/L (OR=5,9) se relacionaron con la mortalidad. El aumento de valores de eritrocitos y hemoglobinas resultaron protectores frente a la mortalidad por COVID-19 (OR= 0,4 y 0,6 respectivamente).

**Conclusión:** Exámenes de rutina al ingreso de una hospitalización, como hemograma, balance electrolítico, equilibrio ácido base y PCR permitirían predecir gravedad (muerte o uso de VMI), en pacientes hospitalizados por COVID-19.

## **ABSTRACT**

### **BIOCHEMICAL MARKERS AS PREDICTORS OF BAD PROGNOSIS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19**

**Introduction:** The COVID-19 pandemic has cost millions of lives and great clinical efforts. The study of biochemical markers (MB) is a key tool for predicting its prognosis.

**Objectives:** To determine the relationship between MB at admission and the outcome of the disease (mortality or use of Invasive Mechanical Ventilation (IMV)).

**Methodology:** The prospective cohort study used a database of hospitalized patients diagnosed with COVID-19 and the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) as strength of association. The MBs were analyzed by bivariate and multivariate logistic regression to determine their relationship with the use of IMV and patient death.

**Results:** 146 patients were included in this study. Mortality was 18.5% (27) and the use of IMV was 54.1% (79). Elevated C-Reactive Protein (CRP) parameters >40 mg/L (OR= 17,4), Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) <32 mg/L (OR= 24,0), Mean corpuscular hemoglobin (MCH) < 27 pg (OR=7,9) and potassium <3.5 mEq/L (OR=5,9) were associated with mortality. The increase in erythrocyte and hemoglobin values were protective against mortality from COVID-19 (OR= 0,4 and 0,6, respectively).

**Conclusion:** Routine tests upon admission to hospitalization, such as blood count, electrolyte balance, acid-base balance, and CRP, would allow predicting severity in patients hospitalized for COVID-19.

## INTRODUCCIÓN

A fines del año 2019, en Wuhan, China, se detectó un brote de un síndrome respiratorio agudo sin agente etiológico conocido. Investigaciones indicaron la presencia de un nuevo coronavirus, más tarde conocido como el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).

Este virus es el responsable de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), declarándose pandemia en marzo del 2020(1) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En Chile, la cifra de casos confirmados hasta el 2 de enero del 2022 asciende a 2.164.475 casos (1.811.297 con confirmación de laboratorio y 353.178 probables, sin confirmación de laboratorio), y 39.173 fallecidos(2), siendo una amenaza para la salud pública nacional e internacional.

El cuadro clínico de COVID-19 es principalmente respiratorio. La enfermedad puede ser clasificada en 4 tipos: leve, común, severa y crítica. Las dos primeras suelen tener buena resolución, mientras que el cuadro severo o crítico, se presenta principalmente en aquellos pacientes admitidos en Unidades de Pacientes Críticos (UPC)(3).

Los pacientes con cuadro severo o crítico tienen más probabilidad de presentar disfunciones multiorgánicas, involucrar largos periodos de hospitalización y/o muerte(3). La experiencia clínica alcanzada en los últimos dos años ha permitido cierta protocolización en los tratamientos(4). Sin embargo, herramientas para permitir una mejor clasificación inicial (triaje) de la gravedad siguen haciendo falta,

con el fin de optimizar recursos y tratamientos a pacientes que puedan desarrollar una enfermedad más crítica(5).

El mecanismo de acción por el cual el virus ingresa al organismo está relacionado principalmente con la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-2). Esta enzima se encuentra en algunos tejidos del organismo, principalmente células del epitelio vascular y arterial, células alveolares, del epitelio intestinal y otras células de músculo liso(6).

El estudio de los marcadores bioquímicos ha sido clave para categorizar a los pacientes según gravedad, pudiendo categorizar aquellos que podrían presentar síndrome agudo respiratorio grave (SARS, por sus siglas en inglés), coagulación intravascular diseminada (CID) o falla orgánica múltiple (FOM), siendo éstas las complicaciones que con más frecuencia terminan en muerte(7).

Actualmente se han desarrollado, al menos, 4 scores clínicos de predicción de gravedad (COVID-GRAM, CALL-TOOL, un nomograma y el score 4C). Estos estudios fueron externamente validados en población del Reino Unido, obteniendo variaciones en las predicciones, principalmente por exceso, en el pronóstico de pacientes críticos(8).

El score 4C fue realizado en una cohorte de 60 mil pacientes aproximadamente, del Reino Unido, con datos de 260 hospitales. Fue ejecutado por el Consorcio Internacional de Infecciones Emergentes y Respiratorias Agudas Graves (ISARIC por su sigla en inglés), en conjunto con la OMS, en un intento de

establecer un score de estratificación, para predecir mortalidad en pacientes admitidos en el hospital por COVID-19(9).

Según la literatura, algunos de los parámetros que han mostrado un curso desfavorable de la enfermedad son: Neutrofilia, trombocitopenia, hipoalbuminemia, elevación de enzimas hepáticas, creatinina y parámetros inflamatorios no específicos como proteína C reactiva (PCR), entre otros(10).

### **Marcadores de respuesta inflamatoria y de muerte celular.**

Un estudio realizado en una cohorte de 61 pacientes en mayo del 2020, indicó que un 9,18% de los pacientes mayores de 50 años que tenían una razón neutrófilo-linfocito (NLR por sus siglas en inglés) menor a 3,13, desarrollaron enfermedad severa, versus el 50% que tuvo mal desempeño clínico con la infección con NLR > 3,13(11).

La PCR, a pesar de ser un marcador inespecífico para inflamación, ha sido usada ampliamente como marcador bioquímico de diferentes patologías. En el caso del COVID-19, se ha observado que pacientes en etapa de progresión de la enfermedad (7 días desde el inicio de los síntomas), presentan una mayor concentración de este parámetro que el grupo en etapa de recuperación (16 días desde el inicio de los síntomas)(12).

Por otra parte, la elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), se encuentra en pacientes que desarrollan condiciones más críticas. En pacientes con infección moderada, los valores de LDH se encuentran, en su mayoría, dentro del rango(13).

## **Marcadores hepáticos**

La elevación de las transaminasas alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y la bilirrubina total es común en pacientes gravemente enfermos, especialmente si presentan signos de disfunción hepática(14).

La inflamación mediada por el sistema inmune, en conjunto con la hipoxia derivada de la neumonía podrían contribuir a generar lesión hepática, y, eventualmente insuficiencia hepática en los pacientes más graves(15).

## **Marcadores cardíacos**

La presencia de ECA-2 en el epitelio vascular, sumado a una avanzada edad, enfermedad cardiovascular preexistente y neumonía severa son factores de riesgo para desarrollar eventos cardíacos durante la hospitalización por COVID-19(7).

Los eventos cardiovasculares pueden ocurrir por mecanismos sistémicos tales como la respuesta de citoquinas mediadoras de aterosclerosis, las que contribuyen directamente con la ruptura de placa mediante la inflamación local, la inducción de factores coagulantes y los cambios hemodinámicos que favorecen isquemia y trombosis(7).

Los marcadores que estuvieron elevados en pacientes con peor desempeño clínico fueron: Troponina I ultrasensible, CK, tiempo de protrombina y procalcitonina(16).

El dímero D también ha demostrado ser un factor independiente de predicción de severidad, un valor de este parámetro mayor a 1 µg/L es un potencial

factor de riesgo, el cual podría ayudar al equipo de salud a establecer un peor pronóstico en etapas más tempranas de la hospitalización(16).

### **Marcadores renales**

En los pacientes con COVID-19 puede presentarse falla renal aguda, hematuria o proteinuria, aumentando el riesgo de muerte. No se ha estudiado si la falla renal aguda se debe a los cambios hemodinámicos y al aumento de citoquinas o a la toxicidad del virus(17).

Los valores de marcadores tales como nitrógeno ureico en sangre o ácido úrico estuvieron altos en 2/3 de los pacientes que murieron. Sin embargo, los días previos a la muerte, también presentaban niveles altos de creatinina(18)..

En la siguiente memoria de título, se analizaron los datos clínicos de distintos hospitales de Chile durante el periodo desde noviembre del 2020 hasta agosto del 2021, con el fin de establecer correlación de los valores alterados de ciertos exámenes de laboratorio con un mal desempeño clínico, definido como el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI), o muerte.

Comprender la relación de estos parámetros con la gravedad de la enfermedad es crucial. Estos estudios han optimizado la toma de decisiones, la utilización de recursos, y un mejor manejo a nivel hospitalario de los pacientes que son admitidos en las unidades de pacientes críticos (UPC)(19).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Identificar las alteraciones bioquímicas que se podrían asociar a un mal pronóstico clínico en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Chile.

### **Objetivos específicos**

- Caracterizar las alteraciones bioquímicas de los pacientes diagnosticados con COVID-19.
- Caracterizar los desenlaces clínicos observados en una muestra de pacientes hospitalizados con COVID19.
- Determinar la asociación entre las alteraciones bioquímicas que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con Sars-CoV-2 con el desenlace clínico.

## **METODOLOGÍA**

Este estudio de cohorte prospectivo formó parte del proyecto “Biomarcadores genéticos, clínicos y bioquímicos como predictores de mal pronósticos en pacientes diagnosticados con COVID-19. Creación de un score de priorización de la atención” ejecutado por el Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética de la Universidad de Chile.

Todo paciente firmó un consentimiento informado y todo dato fue confidencial y anónimo. Las fichas clínicas fueron obtenidas de 4 centros médicos, el Hospital de Asistencia Pública (HUAP), Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH), Hospital de Higuera y Hospital Regional de Concepción.

Los datos fueron extraídos desde las fichas clínicas puestas a disposición al estudio por parte de los hospitales, y trasladados a un formulario estandarizado en la plataforma RedCap desde noviembre del 2020 hasta agosto del 2021. Se utilizaron datos sociodemográficos y exámenes de laboratorio al primer día de ingreso al servicio de urgencia correspondiente. Se categorizó a los pacientes por edad (<60 años y  $\geq$  60 años), por sexo y síntomas al ingreso.

Posteriormente se analizaron los parámetros bioquímicos de los pacientes participantes del estudio, los cuales se pueden encontrar desplegados en el Anexo 1, entre ellos los valores de LDH, PCR, CK total, leucocitos, linfocitos, entre otros. Las variables seleccionadas fueron las que tenían disponibles los valores de los datos de los exámenes, para el primer día del ingreso al hospital, de los pacientes participantes en el estudio.

## **Participantes y proceso de consentimiento informado**

En el estudio participaron pacientes de los distintos centros antes mencionados. Cada paciente que participó del estudio fue seguido desde su admisión al hospital, hasta la resolución de la hospitalización (alta médica o muerte), los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes de 18 años o más
- Pacientes con test de PCR positivo para SARS-COV-2
- Hospitalizados para el tratamiento de COVID-19 y sus complicaciones

Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas
- Pacientes cuya historia clínica no pueda ser obtenida

El proceso de consentimiento informado fue realizado íntegramente por un investigador clínico asociado al centro de atención al paciente, quien recopiló la información sobre variables clínicas (síntomas, signos, eventos, parámetros de ventilación, etc), variables bioquímicas (valores de exámenes de laboratorio) y variables sociodemográficas (nacionalidad, comuna de residencia, nivel educacional, ocupación, sexo y edad).

## **Outcomes**

Se definió como mal desenlace clínico el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI), o la muerte de los pacientes. Estos datos fueron extraídos según la ficha clínica, transcrita en el sistema RedCap, de donde se obtuvieron los datos para este estudio.

## **Análisis estadístico**

Para el análisis se realizó regresión logística utilizando el programa STATA 15.1, para determinar la correlación de los parámetros bioquímicos con la mortalidad o el uso de VMI. Cada parámetro fue analizado, de manera bivariada, como variable cuantitativa continua (c), y también como variable categórica nominal (dicotómica) (i). Para ésta última se establecieron dos categorías, el valor alterado, y el valor normal, utilizando los parámetros establecidos por el banco de sangre del HUAP.

En esta parte del estudio fueron incluidos también, valores importantes encontrados en la literatura. Entre ellos se encuentran PCR > 40 mg/L, LDH > 250 UI/L, NLR > 3, Linfocitos <  $1 \times 10^9/L$ . Fueron estudiados como variable categórica dicotómica nominal, para los valores sobre el indicado, y valores bajo el indicado.

Se realizó un modelo de análisis bivariado para la variable continua, con el fin de evaluar la relación de riesgo que presentó el aumento o disminución del valor del parámetro, según los con los outcomes

En una segunda instancia, se analizó, también de manera bivariada, como variable categórica (dicotómica: valor alterado y valor normal), para analizar el riesgo de mortalidad o uso de VMI cuando los parámetros se encontraron alterados.

Las variables categóricas dicotómicas que tuvieron relación significativa con los outcomes ( $p < 0,05$  e IC95% que no pasa por el nulo), fueron separadas en 3 categorías: Alto, bajo y normal (según los límites establecidos por el banco de sangre del HUAP), con el fin de dilucidar si era la alteración al alta, o a la baja, la que se relacionó con el desenlace.

Luego de la selección de variables que tuvieran una relación significativa con el outcome, se realizaron análisis multivariados, utilizando la edad como variable control, ya que ésta estuvo relacionada estadísticamente con el fallecimiento, y es un parámetro que suele asociarse a riesgo de mortalidad (variable confundente).

### **Aspectos éticos**

Todo paciente firmó un consentimiento informado, en el cual se detalló cómo se utilizarían sus datos sociodemográficos y bioquímicos en el estudio.

## RESULTADOS

### 1. Caracterización de la muestra

#### a. Caracterización sociodemográfica

Entre noviembre del 2020 y agosto del 2021 se recolectaron los datos de 146 pacientes. En la Tabla 1 se puede observar la caracterización general de la muestra, donde la edad media fue de  $56,7 \pm 14,9$  años, 61 (42,1%) pacientes de la muestra correspondieron a mujeres.

Además, se destaca que en esta muestra 27 (18,5%) pacientes fallecieron, mientras que 79 (54,1%) necesitaron ventilación mecánica invasiva. Los síntomas más comunes de ingreso fueron disnea en 71 pacientes (48,6%), tos en 54 pacientes (37%) y fiebre en 41 pacientes (28%) (Tabla 1).

En cuanto al sexo, la proporción de pacientes fallecidos es similar entre hombres y mujeres ( $p=0,814$ ) (Tabla 1).

El porcentaje de supervivencia de las personas que consumen tabaco es menor en relación con el de las personas que no, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,095$ ) (Tabla 1).

En la columna 3 de la tabla 1, se categoriza la muestra según el uso de VMI. Se destaca que la proporción de pacientes que necesitó VMI fue semejante en ambos rangos etarios ( $p=0,61$ ). En cuanto al sexo, la cantidad de pacientes hombres que necesitaron VMI fue similar a la de mujeres ( $p=0,549$ ).

En la columna de Fallecidos de la Tabla 1, se encuentra la caracterización de la muestra según sobrevivientes y fallecidos. En el grupo de pacientes de 60 años o más hay una menor proporción de supervivientes al final del seguimiento con un 66% (35), en relación con los menores de 60 con un 90,8% (59). Esta diferencia es estadísticamente significativa, por lo que la edad es un factor que se relaciona con la mortalidad ( $p < 0,05$ ) (Tabla 1).

No hubo relación significativa entre el consumo de alcohol y tabaco con el uso de VMI ( $p = 0,433$  y  $p = 0,461$ , respectivamente).

Los síntomas al ingreso presentes en la columna 3, tuvieron todos relación significativa con el uso de VMI ( $p < 0,05$  para todos) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Caracterización general de la muestra (n=146), uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) y fallecidos.

|                     | Muestra total | Uso de VMI |         | Fallecidos |         |
|---------------------|---------------|------------|---------|------------|---------|
|                     | n (%)         | n (%)      | P value | n (%)      | P value |
| Total               | 146 (100)     | 79 (54,1)  |         | 27 (18,5)  |         |
| Edad                |               |            | 0,613   |            | 0,001*  |
| <60                 | 65 (44,5)     | 40 (27,4)  |         | 6 (4,1)    |         |
| ≥60                 | 53 (36,3)     | 35 (24,0)  |         | 18 (12,3)  |         |
| Sin información     | 28 (19,2)     | 4 (2,7)    |         | 3 (2,1)    |         |
| Media ± DE          | 56,7 ± 14,9   |            |         |            |         |
| Sexo                |               |            | 0,549   |            | 0,841   |
| Mujer               | 61 (41,8)     | 31 (21,2)  |         | 11 (7,5)   |         |
| Hombre              | 84 (57,5)     | 48 (32,9)  |         | 16 (11,0)  |         |
| Sin información     | 1 (0,7)       | 0          |         | 0          |         |
| Hábitos             |               |            |         |            |         |
| Alcohol             | 26 (17,8)     | 14 (9,6)   | 0,433   | 7 (4,8)    | 0,968   |
| Sin información     | 27 (18,5)     |            |         |            |         |
| Tabaco              | 30 (20,5)     | 17 (11,6)  | 0,461   | 7 (4,8)    | 0,095   |
| Sin información     | 18 (12,3)     |            |         |            |         |
| Síntomas al ingreso |               |            |         |            |         |
| Disnea              | 71 (48,6)     | 22 (15,1)  | 0,000*  | 11 (7,5)   | 0,364   |
| Tos                 | 54 (37,0)     | 15 (10,3)  | 0,000*  | 3 (2,1)    | 0,003*  |
| Fiebre              | 41 (28,1)     | 13 (8,9)   | 0,001*  | 7 (4,8)    | 0,782   |
| Diarrea             | 10 (6,8)      | 2 (1,4)    | 0,025*  | 1 (0,7)    | 0,474   |

DE: Desviación estándar; VMI: Ventilación mecánica invasiva. En la segunda columna se encuentra la caracterización general de la muestra. En la tercera, el uso de VMI, y en la última, los fallecidos. \* = p < 0.05

## b. Signos vitales de los pacientes en el ingreso al servicio de urgencias.

Se agruparon los datos de temperatura, presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardíaca. En la Figura 1, se muestra la temperatura corporal en grados Celsius, con una media de  $36,9^{\circ}\text{C} \pm 0,9$ , mínima de  $34^{\circ}\text{C}$  y máxima de  $39,5^{\circ}\text{C}$ .

Luego, se puede observar la frecuencia cardíaca al ingreso, en latidos por minuto (lpm), el valor mínimo fue 20 lpm, el máximo 150 lpm, la media  $95,3 \text{ lpm} \pm 20,5$ . Finalmente, los valores mínimos y máximos de presión sistólica son 79 mmHg y 181 mmHg, respectivamente, con una media de  $129,4 \pm 21,8 \text{ mmHg}$ . Mientras que la presión diastólica tuvo como mínima 50 mmHg, máxima 134 mmHg y media  $76,1 \pm 12,1 \text{ mmHg}$ .

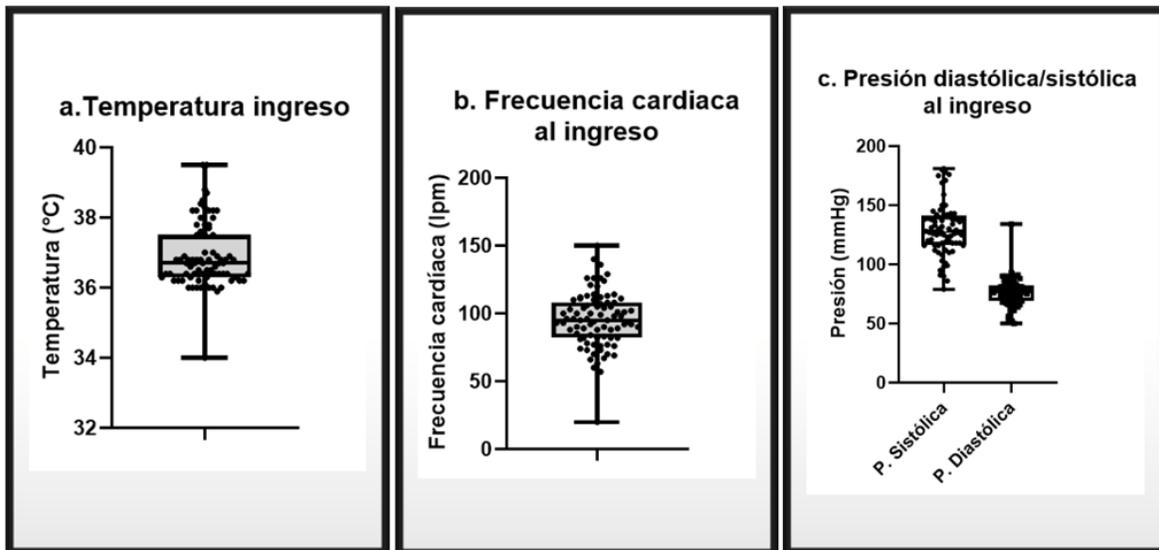


Figura 1. Parámetros de ingreso, de izquierda a derecha, (a) temperatura de ingreso, (b) frecuencia cardíaca y (c) presión arterial (sistólica y diastólica). Todos los parámetros responden a una distribución normal.

### **c. Caracterización por variables bioquímicas**

Se analizaron 52 exámenes de laboratorio, cuya caracterización se encuentra completa el Anexo I y Anexo II.

En el Anexo I, se observa la caracterización de los pacientes fallecidos, que tenían valores alterados e inalterados de los parámetros bioquímicos. Mientras que en el Anexo II, se encuentra la caracterización para los pacientes que necesitaron VMI con valores alterados e inalterados de estos mismos parámetros.

En este documento, en la Tabla 2, se incluye la caracterización de los parámetros que, según la regresión logística bivariada que será expuesta más adelante, fueron los que tenían una relación significativa entre la alteración del marcador y la mortalidad ( $p < 0,05$  e IC95% que no pasa por el nulo).

**Tabla 2.** Caracterización de alteración de los valores bioquímicos al primer día de ingreso en relación con el fallecimiento.

|  | Alterado (%) | Sobrevivientes con valores alterados (%) | Fallecidos con valores alterados (%) |
|--|--------------|--|--------------------------------------|
| <b>PCR</b> (<10 mg/L)                            | 38/61 (62,3) | 29/51 (56,8)                             | 9/10 (90,0)                          |
| <b>EB</b> (-2.5 – 2.5 mmol/L)                    | 20/69 (29,0) | 14/58 (24,1)                             | 6/11 (54,5)                          |
| <b>Potasio</b> (3.5-4.5 mEq/L)                   | 28/72 (38,9) | 21/61 (34,4)                             | 7/11 (63,6)                          |
| <b>Hemoglobina</b> (14-18 g/dL)                  | 47/75 (62,7) | 37/63 (58,7)                             | 10/12 (83,3)                         |
| <b>Plaquetas</b> (140-440 x 10 <sup>3</sup> /uL) | 16/76 (21,1) | 11/64 (17,2)                             | 5/12 (41,7)                          |
| <b>Eritrocitos</b> (4.6-5.8 10 <sup>6</sup> /uL) | 43/75 (57,3) | 35/66 (53,0)                             | 8/12 (66,7)                          |
| <b>CHCM</b> (32-36 g/dL)                         | 14/65 (21,5) | 10/58 (17,2)                             | 4/7 (57,1)                           |
| <b>HCM</b> (27-32 pg)                            | 16/75 (21,3) | 11/63 (17,5)                             | 5/12 (41,7)                          |

PCR: Proteína C Reactiva, EB: Exceso de Base, mEq: miliEquivalente, mg: miligramo, uL: microlitro, CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, dL: decilitro, g: gramo, pg: picogramo, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media. Entre paréntesis, se informa el rango de valores normales de los marcadores.

## **2. Relación entre variables demográficas y valores al ingreso, con mortalidad y uso de VMI.**

En la Tabla 3 se muestra la asociación entre las variables edad, sexo, consumo de tabaco, alcohol y drogas, temperatura de ingreso, presión arterial (sistólica y diastólica) y frecuencia cardíaca con la mortalidad.

La única variable que tuvo una relación significativa con la mortalidad es la edad, la cual a medida que aumenta, representa un riesgo mayor de fallecimiento, incrementándose un 0,7% por cada año que aumenta (OR:1,07,  $p < 0,05$ , IC95%:1,03-1,11,).

También, al analizar la edad como variable categórica ( $\geq 60$  y  $< 60$  años), se puede observar que pacientes con edad mayor o igual a 60 años tienen mayor probabilidad de muerte comparado con los menores de 60 años (OR=5,06,  $p < 0,05$ , IC95%=1,83-13,94), indicando que pacientes mayores a 60 años tienen 5 veces más probabilidades de morir, que los menores a 60.

**Tabla 3.** Análisis bivariado para variables demográficas y de ingreso y el fallecimiento,

| Variable            | OR   | IC 95%       | P value |
|---------------------|------|--------------|---------|
| Edad (c)            | 1,07 | 1,03 – 1,11  | 0,001*  |
| Edad (i)            | 5,06 | 1,83 – 13,94 | 0,002*  |
| Sexo                | 1,11 | 0,47 – 2,60  | 0,814   |
| Tabaco              | 2,41 | 0,84 – 6,90  | 0,102   |
| Alcohol             | 0,97 | 0,25 – 3,78  | 0,968   |
| Drogas              | 2,62 | 0,25 – 27,03 | 0,420   |
| Temperatura ingreso | 1,00 | 0,50 – 2,00  | 0,999   |
| Presión sistólica   | 0,99 | 0,96 – 1,02  | 0,661   |
| Presión diastólica  | 1,00 | 0,95 – 1,06  | 0,810   |
| Frecuencia cardiaca | 0,98 | 0,95 – 1,00  | 0,126   |

OR: Odds Ratio, IC95%: Intervalo de confianza al 95% (c): Variable analizada como valor continuo, (i): Variable analizada como valor categórico. \* =  $p < 0,05$

El análisis de estas variables para el uso de VMI se resumen en la Tabla 4, donde se observa que el valor de presión diastólica se relaciona significativamente con la variable de interés (OR= 0,93  $p < 0,05$  IC95% = 0,88-0,99), considerándose un valor protector (OR<1), lo cual se podría interpretar, que presiones más bajas serían un factor de riesgo para el uso de ventilación mecánica invasiva.

**Tabla 4.** Análisis bivariado para variables demográficas y valores al ingreso en relación con el uso de VMI.

| Variable            | OR   | IC 95%       | P value |
|---------------------|------|--------------|---------|
| Edad (c)            | 1,00 | 0,98 – 1,03  | 0,891   |
| Edad (i)            | 1,22 | 0,57 – 2,59  | 0,614   |
| Sexo                | 1,22 | 0,63 – 2,37  | 0,549   |
| Tabaco              | 1,36 | 0,60 – 3,10  | 0,462   |
| Alcohol             | 1,41 | 0,59 – 3,39  | 0,434   |
| Drogas              | 3,51 | 0,35 – 34,74 | 0,283   |
| Temperatura ingreso | 0,74 | 0,41 - 1,34  | 0,319   |
| Presión sistólica   | 1,00 | 0,98 – 1,03  | 0,749   |
| Presión diastólica  | 0,93 | 0,88 – 0,99  | 0,023*  |
| Frecuencia cardiaca | 1,00 | 0,98 – 1,03  | 0,852   |

OR: Odds Ratio, IC95%: Intervalo de confianza al 95% (c): Variable analizada como valor continuo, (i): Variable analizada como valor categórico. \* p < 0,05

### 3. Relación entre parámetros bioquímicos con mortalidad y uso de VMI.

En la Tabla 5, se observan los parámetros cuyo valor de p fue menor a 0,05 en la asociación con mortalidad (el análisis del resto de parámetros se encuentra en el Anexo III y IV).

Además, se incluye una nueva categorización del valor de PCR, separándolo en dos categorías (adicionales a la de alterado/no alterado), entre los pacientes con valores mayores a 40 mg/L, para analizar su riesgo, debido a la información obtenida en la literatura como clínicamente relevante(20).

Otros valores que se analizarán a partir de los descrito en la literatura, también incluidos en la Tabla 5, serán los valores de LDH, debido a estudios que indican que los valores >250 UI/L está relacionado con mayor riesgo de muerte y

uso de VMI(21,22). También la razón de linfocitos/neutrófilos (NLR) >3 y la linfopenia (valores <math>1 \times 10^9/L</math>) son factores de riesgo según algunos estudios(11,21) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Relación entre los parámetros bioquímicos estadísticamente significativos y la mortalidad

| Variable                                       | OR    | IC 95%        | P value |
|--|-------|---------------|---------|
| PCR (c)  | 1,01  | 1,00 – 1,01   | 0,008   |
| Exceso de base (i)                             | 4,12  | 1,21 – 14,01  | 0,023   |
| Potasio (i)                                    | 5,08  | 1,21 – 21,18  | 0,026   |
| Hemoglobina (c)                                | 0,6   | 0,41– 0,85    | 0,005   |
| Plaquetas (i)                                  | 3,86  | 1,01 – 14,60  | 0,047   |
| Eritrocitos (c)                                | 0,38  | 0,15 – 0,91   | 0,031   |
| CHCM (c)                                       | 0,65  | 0,42 – 0,98   | 0,041   |
| CHCM (i)                                       | 6,4   | 1,23 – 33,14  | 0,027   |
| HCM (i)  | 4,91  | 1,25 – 19,25  | 0,022   |
| Variables analizadas a partir de la literatura | OR    | IC 95%        | P value |
| PCR (>40 mg/L)(i)                              | 17,14 | 2,03 – 144,60 | 0,009   |
| LDH (>250 mg/L) (i)                            | 0,3   | 0,07 – 1,33   | 0,114   |
| NLR > 3  | 1,76  | 0,18 – 15,4   | 0,618   |
| Linfocitos <math>1 \times 10^9</math>          | 2,47  | 0,63 – 9,72   | 0,193   |

OR: Odds Ratio, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. (c): Variable continua, (i) Variable categórica, CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media, LDH: Lactato deshidrogenasa, NLR: Razón neutrófilos/Linfocitos

Hubo 8 de 52 parámetros que se relacionaron significativamente con la mortalidad, algunos como variable continua (c), y otros como variable categórica (i) (Tabla 5).

Observando el resultado para la Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM), se encontró asociación estadísticamente significativa tanto en forma continua como categórica. Sin embargo, sin concordancia entre la relación de

riesgo o protección, ya que, para la variable continua, el OR es menor a 1, mientras que para la categórica es mayor a 1.

Lo descrito anteriormente puede deberse a que valores mayores de CHCM, serían protectores frente a la mortalidad, por lo que valores bajo el normal deberían estar relacionados estadísticamente con ésta.

Para aclarar esto, se separó en 3 categorías los valores de este parámetro. La primera categoría corresponde a valores sobre lo normal, la segunda a valores normales y la tercera a valores inferiores al normal, para discriminar si el valor protector o de riesgo corresponde a la elevación del parámetro o los valores bajo lo normal.

Por otra parte, también se realizó esta separación para los valores de potasio, con el fin de esclarecer si la relación significativa está apuntando a hipokalemia o hiperkalemia.

Se hizo el mismo tratamiento para los parámetros que se relacionaron estadísticamente con la variable categórica, tales como CHCM, exceso de base, número de plaquetas y HCM con el fin de establecer qué alteración está más relacionada al outcome. Este análisis se encuentra en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Análisis categórico de valores sobre y bajo lo normal en relación con la mortalidad.

| Parámetro                       | Valores    | OR   | IC 95%        | P value |
|---------------------------------|------------|------|---------------|---------|
| Potasio (mEq/L)                 | < 3,5      | 5,0  | 1,13 – 22,10  | 0,034*  |
|                                 | 3,5 – 4,5  | 1,0  | Referencia    | -       |
|                                 | > 4,5      | 1,8  | 0,29 – 11,26  | 0,521   |
| Exceso de base                  | < -2,5     | 4,4  | 1,14- 16,93   | 0,031*  |
|                                 | -2,5 – 2,5 | 1,0  | Referencia    | -       |
|                                 | > 2,5      | 1,0  | -             | -       |
| CHCM (g/dL)                     | < 32       | 24,0 | 2,84 – 203,10 | 0,004*  |
|                                 | 32 – 36    | 1,0  | Referencia    | -       |
|                                 | > 36       | 2,0  | 0,18 – 21,69  | 0,569   |
| Plaquetas (x10 <sup>3</sup> uL) | <140       | 2,8  | 0,61 -13,29   | 0,185   |
|                                 | 140-440    | 1,0  | Referencia    | -       |
|                                 | > 440      | 5,0  | 0,71- 35,66   | 0,105   |
| HCM                             | < 27 pg    | 7,9  | 1,32 - 46,73  | 0,023*  |
|                                 | 27-32 pg   | 1,0  | Referencia    | -       |
|                                 | > 32 pg    | 3,1  | 0,51 – 19,37  | 0,217   |

OR: Odds Ratio, IC95%: Intervalo de confianza al 95%, mEq: miliequivalentes, CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media. \* p < 0,05

Según lo expuesto en la Tabla 8, en el caso del potasio, los valores <3,5 mEq/L están asociados significativamente a mortalidad (OR: 5,0, p < 0,05, IC95%: 1,13 – 22,10).

Para la CHCM, los valores <32 g/dL se relacionaron con el aumento en el riesgo de mortalidad (OR: 24,0, p < 0,05, IC95%: 2,84- 203,1), como se comentó anteriormente, son los valores bajo el normal los que están relacionados con el riesgo, y por esto el OR en la variable continua es menor a 1.

En cuanto al exceso de base, cuando es <-2,5 es un factor de riesgo para mortalidad (OR: 4,4, p < 0,05: IC95%: 1,14-16,93), mientras que no hubo datos de

pacientes para valores sobre 2,5, por lo que no fue posible su análisis estadístico (Tabla 6).

El valor de HCM < 27 estuvo también relacionado de manera significativa (OR= 7,9,  $p < 0,05$ , IC95%; 0,023) con la mortalidad, mientras que los valores sobre el normal no tuvieron relación significativa (Tabla 6).

El número de plaquetas no resultó significativo para ninguna de sus alteraciones (Tabla 6).

Por otra parte, al analizar los marcadores con el riesgo de uso de VMI, desplegados en la Tabla 7, la presión de O<sub>2</sub> en sangre se relacionó significativamente (OR= 1,02,  $p < 0,05$ , IC95%= 1,00-1,04), resultando el aumento de ésta como factor de riesgo para la VMI.

También, los valores de PCR > 40 mg/L, (OR= 3,72,  $p < 0,05$ , IC95%=1,25-11,02) se relacionaron con el aumento de riesgo de uso de VMI. En la Tabla 7 se incluye este resultado además de los analizados en la Tabla 5 a partir de la literatura. Los demás valores estadísticos para todos los parámetros se encuentran en el Anexo IV.

**Tabla 7.** Relación entre los parámetros bioquímicos estadísticamente significativos y el uso de VMI.

| Parámetro                                       | OR   | IC 95%       | P value |
|---|------|--------------|---------|
| PaO2 (c)  | 1,02 | 1,00 – 1,04  | 0,028*  |
| Parámetros analizados a partir de la literatura |      |              |         |
| PCR (>40 mg/L)(i)                               | 3,71 | 1,25 – 11,02 | 0,018*  |
| LDH (>250 mg/L) (i)                             | 1,51 | 0,83 – 1,10  | 0,578   |
| NLR > 3   | 1,14 | 0,25 – 5,06  | 0,861   |
| Linfocitos < 1x10 <sup>9</sup> L                | 2,23 | 0,75 - 6,62  | 0,146   |

OR: Odds Ratio, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. (c): Variable continua, (i) Variable categórica, PCR: Proteína C Reactiva, LDH: Lactato deshidrogenasa, NLR: Razón neutrófilos/Linfocitos. \* p < 0,05.

#### **4. Relación entre parámetros bioquímicos y mortalidad, análisis multivariado.**

Con el fin de comprobar, con análisis controlados por posibles confundentes, las asociaciones previamente encontradas entre los parámetros de laboratorio y la mortalidad, se realizaron 8 análisis multivariados para los 8 parámetros presentes en la Tabla 7. Como variable control se utilizó la edad. Los resultados de cada análisis están desplegados en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Modelo multivariado para parámetros de laboratorio en relación con la mortalidad, utilizando la edad como variable control.

| Parámetro               | OR    | IC 95%        | P value |
|-------------------------|-------|---------------|---------|
| PCR (c)                 | 1,01  | 1,01 - 1,03   | 0,001*  |
| Exceso de base (i)      | 4,69  | 0,92 – 23,72  | 0,062   |
| Potasio (i) < 3,5 mEq/L | 1,94  | 0,32 – 11,52  | 0,464   |
| Hemoglobina (c)         | 0,70  | 0,45 – 1,08   | 0,110   |
| Eritrocitos (c)         | 0,70  | 0,23 – 2,08   | 0,518   |
| CHCM (c)                | 0,42  | 0,20 – 0,89   | 0,023   |
| CHCM (i) < 32 g/dL      | 31,18 | 2,69 – 360,32 | 0,006*  |
| HCM (i) < 27 pg         | 30,37 | 1,41 – 652,13 | 0,029*  |

La asociación de cada parámetro con la mortalidad fue analizada por separado utilizando la edad como variable de control. OR: Odds Ratio, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. (c): Variable continua, (i) Variable categórica, CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media. \*  $p < 0,05$ .

En este caso, solo se puede observar significancia en el valor de PCR, CHCM (el análisis del parámetro continuo y considerando los valores menores al normal), y HCM, asegurando así su relación significativa con la mortalidad, independiente de la edad de los pacientes (Tabla 8).

Con estos 3 parámetros se realizó un modelo multivariado, utilizando como variable control la edad, sin obtener ningún resultado significativo

## 5. Parámetros relacionados con el uso de VMI, con la edad y el sexo como variables control.

Como se observa en la Tabla 4, la presión diastólica es un parámetro relacionado estadísticamente con el uso de VMI (OR:93,  $p < 0,05$  IC95%: 0,88 – 0,99), además del valor PCR > 40 mg/L y la presión de O<sub>2</sub> en sangre, presentes en la Tabla 7.

Si estos valores son analizados en un modelo multivariado utilizando la edad y el sexo como variables control se obtienen los resultados presentes en la Tabla 11, en la cual se observa que el valor de presión diastólica, PCR y pO<sub>2</sub> se relacionan significativamente con el uso de VMI, independiente de la edad y el sexo de los pacientes.

**Tabla 9.** Resultados del análisis multivariado en relación con el uso de VMI.

| Parámetro              | OR    | IC 95%      | P value |
|------------------------|-------|-------------|---------|
| Presión diastólica (c) | 0,94  | 0,88 – 0,99 | 0,032*  |
| PCR (i) > 40 mg/L      | 15,32 | 3,31-70,70  | 0,000*  |
| PaO <sub>2</sub> (c)   | 1,03  | 1,00 – 1,06 | 0,036*  |

La asociación de cada síntoma con el uso de VMI fue analizado por separado utilizando la edad y el sexo como variable control. OR: Odds Ratio, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. (c): Variable continua, (i) Variable categórica, PCR: Proteína C Reactiva, PaO<sub>2</sub>: Presión de O<sub>2</sub>. \* =  $p < 0,05$ .

Al realizar un análisis multivariado en conjunto de estas tres variables, con la edad y el sexo como variable control se obtienen los resultados expuestos en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Resultados del análisis multivariado de tres parámetros en conjunto con el uso de VMI

| Parámetro              | OR     | IC 95%         | P value |
|------------------------|--------|----------------|---------|
| Presión diastólica (c) | 0,89   | 0,79 – 1,02    | 0,099   |
| PCR (i)> 40 mg/L       | 136,86 | 2,63 - 7119,73 | 0.015*  |
| PaO2 (c)               | 1,07   | 0,99 – 1,16    | 0,081   |

La asociación de los tres parámetros con el uso de VMI fue analizado en conjunto, utilizando la edad y el sexo como variable control. OR: Odds ratio, IC95%: Intervalo de confianza al 95%. (c) Variable continua, (i) Variable categórica, PCR: Proteína C Reactiva, PaO2: Presión de O2. \*  $p < 0,05$ .

Los valores de PCR> 40 mg/L, en este modelo multivariado, fueron los únicos que mantuvieron una relación significativa con el uso de VMI, es decir, este valor pronóstico es independiente de la edad, del sexo y del valor de presión diastólica y PaO2 (OR= 136,86,  $p < 0,05$ , IC95%= 2,63-711,73).

## DISCUSIÓN

Este estudio permite relacionar de manera general los parámetros de laboratorio con mortalidad, o uso de VMI utilizando una cohorte de pacientes chilenos.

Se han podido establecer relaciones estadísticamente significativas entre los marcadores bioquímicos de ingreso PCR, CHCM, HCM, eritrocitos, hemoglobina, exceso de base e hipokalemia. Estos resultados permitirán orientar estudios futuros sobre los parámetros más importantes que predigan severidad de la enfermedad.

La edad, en todos los casos analizados, fue un factor de riesgo para mortalidad, tanto en su estudio como variable continua (OR= 1,07  $p < 0,05$  IC95%= 1,03-1,11), y como variable categórica (mayor a 60 y menor a 60 años) (OR= 5,06  $p < 0,05$  IC95%= 1,83 -13,94). Es decir, el aumento de edad siempre es una característica desfavorable para el riesgo de mortalidad, sin embargo, cuando se superan los 60 años, este riesgo aumenta aún más según muestran los valores de OR.

Con respecto a lo anterior, en este estudio la edad fue considerada una variable confundente, y por eso fue utilizada como control en los estudios multivariados, debido a que por sí sola es un parámetro que aumenta la mortalidad en varios estudios de COVID-19(23).

Uno de los parámetros que se relacionó significativamente con el uso de VMI fue la presión diastólica al ingreso (OR= 0,93,  $p < 0,05$  IC95%=0,88-0,99), presentándose como valor protector frente a ésta, significando que valores menores

de presión diastólica están asociados, en esta muestra, a un peor pronóstico en el desempeño clínico, por aumento del riesgo de uso de VMI.

Un estudio relaciona la hipotensión al ingreso, tanto sistólica y diastólica con mortalidad y uso de VMI. En el caso de la presión diastólica, ésta se relaciona significativamente tanto con mortalidad a los 30 días (OR= 1,9 p=0,005 IC95%= 1,2 – 3,0), como con uso de VMI (OR=2,9 p=0,001 IC95%= 1,8 – 4,7)(24).

También, cabe destacar que la hipotensión está descrita como factor de riesgo para neumonía adquirida en la comunidad desde 1987(25), y que también está incluida en el score CURB-65, tanto la hipotensión diastólica como sistólica, con mayores puntuaciones al evaluar mortalidad a los 30 días por neumonía, debido a que están relacionadas con signos de shock séptico, que también es factor de riesgo de mortalidad.

En el caso de esta muestra de pacientes, la mayoría de ellos evolucionó desde COVID-19 a neumonía, por lo que esto podría explicar el mismo comportamiento en el factor predictor de gravedad.

Según los hallazgos de este estudio, el aumento de la presión de O<sub>2</sub> es un factor de riesgo para uso de VMI (OR= 1,02 p<0,05 IC95%=1,00 – 1,04). Esto podría deberse a que los pacientes recibieron soporte ventilatorio antes de ser hospitalizados, o en su trayecto al servicio de urgencia, por lo que este valor es difícil de interpretar sin conocer el apoyo ventilatorio de los pacientes previo al ingreso al hospital, o el valor de la fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>).

Existen reportes de que una menor PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso, estaría relacionada significativamente con una prolongación de la estadía hospitalaria en pacientes con COVID-19 (OR= 0,98, p<0,05, IC95%= 0,96 – 0,99)(26), y en general es un parámetro que se utiliza para determinar severidad en síndromes respiratorios agudos, cuando su valor es menor a 200(27).

### **Marcadores de respuesta inflamatoria y muerte celular**

Existen ciertos análisis, que sugieren usar el corte de un valor de PCR > 40mg/L como indicador clínicamente significativo de la severidad de la enfermedad y el aumento en el riesgo de muerte (20).

En este estudio, la elevación de PCR mostró una asociación entre el aumento de este parámetro y la mortalidad (OR= 1,01, p < 0,05, IC95% 1,00 – 1,01).

Si se realiza el análisis según lo que la literatura sugiere, es decir que el corte se realice sobre los 40 mg/L utilizando dos variables categóricas (> 40 mg/L y < 40 mg/L), se obtiene un OR= 17,14, p <0,05, IC95% 2,03 – 144,6 para mortalidad, y OR= 3,71 p<0,018 IC95%= 1,25 – 11,02 para uso de VMI.

Por tanto, el valor de PCR corresponde a un valor predictor de mortalidad en COVID-19, tal como se puede encontrar en la literatura(14,20). Además, al analizarlo de manera categórica haciendo el corte en 40 mg/L el valor de OR es 17,14, complementando la información que nos entrega la variable continua, que podría no ser tan significativa considerando que el valor de OR es muy similar.

Finalmente, esta relación es independiente de la edad de los pacientes y a sus parámetros de CHCM, según los resultados del análisis multivariado.

## **Marcadores hematológicos**

Hubo una relación entre los valores de hemoglobina como valor continuo (OR= 0,6  $p < 0,05$  IC95%=0,41-0,95) con la mortalidad, interpretándolo como un valor protector, es decir, el riesgo está en los niveles bajos de hemoglobina, lo cual se condice con la literatura(28) y lo encontrado por Lippi y Mattiuzzi(29).

En un meta-análisis de 4 estudios, en el que mostró que los pacientes con síntomas severos tuvieron niveles más bajos de hemoglobina que los con síntomas leves con los siguientes valores estadísticos: Weigthed mean difference (WMD)= -7,11, IC95%= -8,3 - -5,9 g/L, el valor negativo de WMD significa que el grupo que presentó el outcome (síntomas graves) tuvo, en promedio, 7,11 g/L menos en el valor de hemoglobina, que el que presentó síntomas leves, con un intervalo de confianza de entre 5,9 y 8,3 g/L menos que el grupo con síntomas leves.

A pesar de las limitaciones del estudio(29) (n=1210 y alta heterogeneidad de la muestra), el resultado relacionado a la hemoglobina se condice con lo esperado en estudios realizados para otro tipo de enfermedades respiratorias, como la neumonía(30).

Asimismo, el conteo de glóbulos rojos o eritrocitos también tuvo una relación significativa con la mortalidad, como valor continuo en un análisis bivariado (OR=0,38,  $p < 0,05$ , IC95%=0,15-0,91), siendo un valor protector frente a la mortalidad.

En la literatura es posible encontrar que en casos severos por COVID-19, el conteo de eritrocitos se encuentra disminuido (WMD  $-0,16 \times 10^{12}/L$ , IC95%=  $-0,31 - -0,014$ )(28), lo cual es consistente con lo encontrado en este estudio.

Para este análisis se obtuvo que el valor de CHCM menor al normal, se relaciona con la mortalidad (OR=24,00  $p < 0,005$  IC95%= 2,84 – 203,1) como valor categórico. Estudios sugieren que hay cambios eritropoyéticos durante la enfermedad (COVID-19) que podrían alterar valores de CHCM y de HCM(31), cuyo valor también se relacionó con la mortalidad en este estudio cuando es menor al rango normal ( $< 27$  pg) (OR=7,85,  $p < 0,05$ , IC95%=1,32 – 46,73), así como también los valores de hemoglobina y glóbulos rojos podrían ser alterados por este motivo.

El CHCM como variable continua también se relaciona estadísticamente con la mortalidad (OR= 0,64  $p < 0,05$  IC95%= 0,42 – 0,98), siendo consistente con el análisis como variable categórica, que indica que los valores menores al normal son factor de riesgo. También, en el análisis multivariado de CHCM, en ambos casos (como variable continua y como variable categórica menor a 32 g/dL) se mantiene la relación significativa, independiente de la edad ( $p < 0,05$ ).

Con respecto a esto, un estudio indica que tanto el CHCM y el HCM se encuentran disminuidos en pacientes con COVID-19(32), lo que se puede relacionar con la acción del virus en contra del desarrollo o degradación de la serie de células roja, también con la existencia de otras comorbilidades, aunque este estudio sólo relaciona el valor con la positividad del test, no con la mortalidad, usando el test Chi-cuadrado ( $p < 0,001$ ).

Otro estudio también indica que el CHCM se encuentra disminuido en pacientes que cursaron una enfermedad severa o crítica(33).

### **Equilibrio ácido-base**

En este apartado, el valor de exceso de base representó un riesgo en la mortalidad. Se consideraron valores normales de exceso de base -2,5 a 2,5, los valores que estuvieron por debajo del normal fueron los que se relacionaron estadísticamente con mayor mortalidad (OR= 4,4  $p<0,05$  IC95%= 1,14-16,93).

Un valor negativo de exceso de base indica una depleción de las reservas de  $\text{HCO}_3^-$ , lo cual es común en casos de hipoxia, como lo podría ser en los pacientes afectados gravemente por COVID-19. No hubo datos de pacientes con valores sobre 2,5 de exceso de base.

Por último, el valor de potasio, específicamente de hipokalemia ( $< 3,5$  mEq/L), se relacionó con mortalidad (OR=5,  $p<0,05$  IC95%=1,13-22,10). En la literatura se encuentra que la hipokalemia también estuvo presente en pacientes con SARS-CoV en el 2003. Una de las posibles explicaciones es que durante la enfermedad existe una hiperactivación del eje renina-angiotensina-aldosterona, pérdidas de fluidos, entre otros (34). También, este desorden electrolítico podría alterar el estado del paciente, sobre todo si se relaciona con hipocalcemia(35), aumentando su riesgo de mortalidad.

La comparación de los parámetros que en la literatura han demostrado significancia, en este estudio no la tuvieron, tales como los valores de  $\text{LDH}>250$  UI/L, linfopenia, razón neutrófilos/linfocitos, entre otros analizados anteriormente.

El número reducido de pacientes que contaban con este parámetro en este estudio (58 (39,7%)), puede ser la causa de que no hubo relación, y que sólo 11 de ellos presentaron un valor normal (18,9% de los pacientes con valor mayor a 250 UI/L).

El único valor que se analizó por la literatura que resultó significativo fue el valor de PCR>40mg/L, tanto para la mortalidad como para el uso de VMI.

### **Limitaciones del estudio**

Una de las principales limitaciones del estudio, es el tamaño de la muestra, contando con 146 pacientes. Además, la mayoría de los pacientes no contaban con todos los parámetros estudiados. Algunos parámetros tuvieron datos para entre 50-70 pacientes.

Otra limitación es que no hubo seguimiento de la muestra, todos los datos analizados correspondieron al día 1 de ingreso al hospital. Es por esto por lo que se podría estar perdiendo información sobre cómo evolucionaron estos parámetros a lo largo de la estadía de los pacientes en el hospital.

No fueron incluidos en este estudio los tratamientos de cada paciente, por lo que no se consideró cómo podrían afectar éstos a los parámetros, como por ejemplo las terapias de fluido realizadas al ingreso, que podrían afectar los valores de los electrolitos o del exceso de base.

## **Fortalezas del estudio y proyecciones futuras**

Sin perjuicio de lo anterior, se pueden rescatar datos importantes de la investigación realizada, como por ejemplo el hecho que muchos parámetros hematológicos, que se encuentran alterados al ingreso de la hospitalización, y cómo éstos podrían ser predictores de un mal desenlace clínico.

Esta revisión puede ser útil para orientar futuros estudios de estos marcadores bioquímicos, al entregar una visión general de lo que se puede predecir desde el primer día de hospitalización, siendo útil para una categorización inicial.

Luego de esta revisión general de parámetros bioquímicos, futuros estudios deben abordar desde un punto de vista más integrador los resultados aquí obtenidos. Se deben considerar comorbilidades, medicamentos que podrían alterar los valores, e intervenciones realizadas por el equipo médico al ingreso. También, un seguimiento de los parámetros durante la hospitalización podría ser de utilidad para evaluar su variación, a medida que progresa la enfermedad/recuperación.

Los datos aquí entregados, permiten tener una noción de cuáles podrían ser los exámenes de laboratorio en los que el equipo médico debe centrar atención, al momento del ingreso al servicio de urgencia.

Este tipo de estudios podría contribuir en la posible construcción de un score clínico, que permita categorizar a los pacientes al momento del ingreso. Esto con el fin de focalizar los esfuerzos clínicos y el tratamiento a los pacientes que pudieran evolucionar peor en la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

En el presente estudio, aproximadamente 2 de cada 10 pacientes fallecieron por COVID-19 (18,7% de mortalidad), y 5 de cada 10 pacientes requirió uso de VMI (54,1%). Un 33% de los pacientes fallecidos tuvo un valor alterado de PCR al ingreso, un 22% de éstos presentó valor alterado de potasio en sangre.

Parámetros bioquímicos fueron identificados como factores de riesgo, en este estudio, para mortalidad y para uso de VMI. Entre ellos se destaca el aumento del valor de PCR, que resultó factor de riesgo para la variable continua y en ambos análisis categóricos, tanto para mortalidad, como para uso de VMI.

Otros factores de riesgo tuvieron una relación categórica con los desenlaces, tales como el CHCM, HCM, hipokalemia y exceso de base. Por otro lado, los factores protectores encontrados fueron el aumento de eritrocitos y hemoglobina.

Medición de valores incluidos en el hemograma (CHCM, HCM, eritrocitos y hemoglobina), balance electrolítico (kalemia y exceso de base) y la PCR, fueron de rutina durante la hospitalización de los pacientes estudiados, y con más investigación al respecto se podrían convertir en herramientas claves, para futuros scores clínicos relacionados a la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. OMS en OPS. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2020 [Consultado 6 de Ene 2022]. p. 4. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
2. Ministerio de Salud. INFORME EPIDEMIOLÓGICO No167 ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 (COVID-19) CHILE. [Consultado 3 Ene 2022] Departamento de Epidemiología Contenido. Minist Salud. 2022;
3. Liu L, Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, et al. The Journal of Infectious Diseases Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission Shenzhen, China. J Infect Dis ® [Internet]. 2020 [Consultado 3 Ene 2022] ;221:1770–4. Disponible en <https://academic.oup.com/jid/article/221/11/1770/5807958>
4. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19. Organ Mund la Salud. 2021 [Consultado 5 Ene 2022] Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
5. Liang W, Liang H, Ou L, Chen ; Binfeng, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. 2020 [Consultado 10 Ene 2022]; Disponible en: <http://118.126.104.170/>
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue

distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* [Internet]. 2004 [Consultado 7 Ene 2022] ;203(2):631–7. Disponible en: [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)

7. Letelier P, Encina N, Morales P, Riffo A, Silva H, Riquelme I, et al. ROLE OF BIOCHEMICAL MARKERS IN THE MONITORING OF COVID-19 PATIENTS ZNA^AJ BIOHEMIJSKIH MARKERA ZA PRAJENJE COVID-19 PACIJENATA. *J Med Biochem*. 2021 [Consultado 10 Feb 2022] ;40(2):115–28.
8. Al Hassan H, Cocks E JL, Al E. Clinical Risk Prediction Scores in Coronavirus Disease 2019: Beware of Low Validity and Clinical Utility. *Crit Care Explor* [Internet]. 2020 [Consultado 6 Ene 2022] ;2. Disponible en: [www.ccejournal.org](http://www.ccejournal.org)
9. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* [Internet]. 2020 [Consultado 3 Ene 2022] ;370:22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3339>
10. Ramírez-Truque M, Herrera-Morice M. Rol del laboratorio clínico ante la epidemia del COVID-19: revisión de los métodos diagnósticos disponibles y sus limitaciones. *Núm* [Internet]. 2020 [Consultado 6 Ene 2022];85. Disponible en: <http://www.revistamedicacr.com>
11. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio

predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* [Internet]. 2020[Consultado 7 Ene 2022];18(1):206. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>

12. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020[Consultado 4 Ene 2022];133(9):1032–8. Disponible en: [www.cmj.org](http://www.cmj.org)
13. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection [Internet]. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020. p. 1131–4. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
14. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 1 [Consultado 7 Ene 2022];95:304–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344011/>
15. Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T, Willey BM, Butany J, Asa SL, et al. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis* [Internet]. 2005[Consultado 7 Ene 2022];191(2):193–7. Disponible en <https://academic.oup.com/jid/article/191/2/193/826436>
16. 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* [Internet]. 2020 [Consultado 7 Ene 2022];395(10229):1054–62. Disponible en

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673620305663?token=D9705FB75B4FAC1E2440A3279457D85DFC078714FDFFAB9D97ADD9296E968D4AECFD049EDC218CC12C916F5DF5014DA5&originRegion=us-east-1&originCreation=20220107194851>

17. Angel-Korman A, Brosh T, Glick K LA. COVID-19, The Kidney and Hypertension. Harefuah [Internet]. 2020[Consultado 6 Ene 2022] ;231–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307955/>
18. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. medRxiv[Internet] . 2020[Consultado 7 Ene 2022]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr112604>.
19. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Sep 15 [Consultado 6 Ene 2022];71(6):1393–9. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271369/>
20. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. Int J Epidemiol [Internet]. 2021[Consultado 6 Ene 2022];50(2):420–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/ije/article/50/2/420/6156754>
21. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL score. Clin Infect Dis [Internet]. 2020[Consultado 7 Ene 2022];71(6):1393–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/6/1393/5818317> 43

22. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (covid-19): A multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(15):833–40. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/833/5820684>
23. Starke KR, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: A systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Heal*. 2021 Dec 1;6(12)
24. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax* [Internet]. 2008 Aug 1 [Consultado 25 Abr 2022];63(8):698–702. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/63/8/698>
25. Andrews BE, Bartlett CLR, Connolly CK, Ellis DA, Farr BM, Gooch CD, et al. Community-Acquired Pneumonia in Adults in British Hospitals in 1982-1983: A Survey of Aetiology, Mortality, Prognostic Factors and Outcome. *QJM* [Internet]. 1987 [consultado 25 Abr 2022];62(3):195–220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3116595/>
26. Zinellu A, De Vito A, Scano V, Paliogiannis P, Fiore V, Madeddu G, et al. The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio on admission is independently associated with prolonged hospitalization in COVID-19 patients. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2021 Mar 31 [Consultado 12 May 2022];15(03):353–9. Disponible en:

<https://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/13288>

27. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2012 Jun 20 [Consultado 12 May 2022];307(23):2526–44. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1160659>
28. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 0, *Postgraduate Medical Journal*. 2021[Consultado 9 Ene 2022]. p. 1–6. Disponible en: <http://pmj.bmj.com/>
29. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2020[Consultado 9 Ene 2022];35(8):763–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5>
30. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. Vol. 42, *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020. p. 116–7.
31. Michael C Reade, Lisa Weissfeld, Derek C Angus, John A Kellum EBM. The prevalence of anemia and its association with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine*. 2010.
32. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, de Rijke YB. A summary of the

diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. Vol. 57, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020. p. 415–31.

33. Elkhalifa AME, Elderdery AY, Al Bataj IA, Tamomh AG, Alyami MM, Almakrami HA, et al. Hematological Findings among COVID-19 Patients Attending King Khalid Hospital at Najran, Kingdom of Saudi Arabia. *Biomed Res Int*. 2022;2022:0–5.
34. Mao J, Dai R, Du RC, Zhu Y, Shui LP, Luo XH. Hematologic changes predict clinical outcome in recovered patients with COVID-19. *Ann Hematol*. 2021;100(3):675–89.
35. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Perrone R, Mori G, Ascione E, et al. Hypokalemia in Patients with COVID-19. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(4):401–9.
36. Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Carson-Chahhoud K, Kolahi AA, Safiri S. Epidemiology, prognosis and management of potassium disorders in Covid-19, *Reviews in Medical Virology*[Internet]. 2021[Consultado 7 Ene 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2262>

## ANEXOS

### Anexo I

Caracterización de los parámetros bioquímicos, cantidad de pacientes con los valores alterados, y no alterados, junto con la proporción de fallecimientos asociados a este valor normal y alterado. Entre paréntesis se encuentran los valores de referencia, utilizados en este estudio, además del número de pacientes a los que se realizó este examen (n).

| <b>Parámetro (valores normales)</b>                | <b>No alterado</b> | <b>Alterado</b> | <b>Fallecidos con parámetro alterado</b> | <b>Fallecidos con parámetro no alterado</b> |
|--|--------------------|-----------------|--|---|
| <i>INR (0.8-1.2) (n=66)</i>                        | 48/66              | 18/66           | 4/9                                      | 5/9   |
| <i>TTPA (s) (25-35) (n=60)</i>                     | 36/60              | 24/60           | 4/9                                      | 5/9   |
| <i>proBNP (pg/mL) (&gt;125) (n=4)</i>              | 0/4                | 4/4             | 2/2                                      | 0   |
| <i>Troponinas (ng/mL) (&lt;0.05) (n=43)</i>        | 12/43              | 31/43           | 7/8                                      | 1/8   |
| <i>CK total (UI/L) (20-189) (n=37)</i>             | 30/37              | 7/37            | 3/7                                      | 4/7   |
| <i>PCR (mg/L) (&lt;10) (n=61)</i>                  | 23/61              | 38/61           | 9/10                                     | 1/10  |
| <i>Procalcitonina (ng/mL) (&lt;0.5) (n=30)</i>     | 25/30              | 5/30            | 1/7                                      | 6/7   |
| <i>Dímero D (ug/mL) (&lt;0.5) (n=61)</i>           | 8/61               | 53/61           | 7/9                                      | 2/9   |
| <i>pH sanguíneo (7.35-7.45) (n=69)</i>             | 43/69              | 26/69           | 8/11                                     | 3/11  |
| <i>pCO2 (mmHg) (35-45)(n=68)</i>                   | 17/68              | 51/68           | 10/11                                    | 1/11  |
| <i>pO2 (mmHg) (80-100) (n=69)</i>                  | 13/69              | 56/69           | 8/11                                     | 3/11  |
| <i>HCO3 (mmol/L) (21-28) (n=68)</i>                | 51/68              | 17/68           | 4/11                                     | 7/11  |
| <i>Exceso de base (mmol/L) (-2.5 – 2.5) (n=69)</i> | 49/69              | 20/69           | 6/11                                     | 5/11  |
| <i>Saturación O2 (%) (90-95) (n=67)</i>            | 21/67              | 46/67           | 8/10                                     | 2/10  |
| <i>tCO2 (mmol/L) (23-27) (n=68)</i>                | 29/68              | 39/68           | 5/11                                     | 6/11  |

|   |       |       |       |      |
|---|-------|-------|-------|------|
| Sodio (mEq/L) (135-148)<br>(n=72)                 | 46/72 | 26/72 | 5/11  | 6/11 |
| Potasio (mEq/L) (3.5-4.5)<br>(n=72)               | 44/72 | 28/72 | 7/11  | 4/11 |
| Cloro (mEq/L) (98-107)<br>(n=72)                  | 44/72 | 28/72 | 6/11  | 5/11 |
| Calcio (mg/dL) (8.5-10.2)<br>(n=36)               | 24/36 | 12/36 | 2/3   | 1/3  |
| Creatinina (mg/dL) (0.7-1.2)<br>(N=74)            | 43/74 | 31/74 | 6/12  | 6/12 |
| VFG (>60) (n=37)                                  | 30/37 | 7/37  | 2/2   | 0/2  |
| Glucosa (mg/dL) (74-109)<br>(n=66)                | 15/66 | 51/66 | 10/11 | 1/11 |
| NUS (mg/dL) (6-23) (n=71)                         | 51/71 | 20/71 | 6/12  | 6/12 |
| Ácido úrico (mg/dL) (3.5-7.2) (n=22)              | 8/22  | 14/22 | 2/3   | 1/3  |
| Fósforo (mg/dL) (2.8-4.5)<br>(n=24)               | 17/24 | 7/24  | 3/4   | 1/4  |
| Proteínas totales (g/dL)<br>(6.6-8.7) (n=44)      | 32/44 | 12/44 | 2/9   | 7/9  |
| Albumina (g/dL) (3.5-5.2)<br>(n=51)               | 31/51 | 20/51 | 6/9   | 3/9  |
| Colesterol total (mg/dL)<br>(125-200) (n=19)      | 11/19 | 8/19  | 1/2   | 1/2  |
| Fosfatasa alcalina (UI/L)<br>(35-104) (n=31)      | 22/31 | 9/31  | 1/2   | 1/2  |
| Deshidrogenasa láctica<br>(UI/L) (135-214) (n=58) | 6/58  | 52/58 | 8/11  | 3/11 |
| Leucocitos ( $10^3$ /uL) (4.9-9.0) (n=77)         | 32/77 | 45/77 | 10/12 | 2/12 |
| Hemoglobina (g/dL) (14-18)<br>(n=75)              | 28/75 | 47/75 | 10/12 | 2/12 |
| Plaquetas ( $10^3$ /uL) (140-440) (n=76)          | 60/76 | 16/76 | 5/12  | 7/12 |
| Eritrocitos ( $10^6$ /uL) (4.6-5.8)               | 32/75 | 43/75 | 8/12  | 4/12 |
| VCM (ft) (84-96) (n=75)                           | 54/75 | 21/75 | 6/12  | 6/12 |
| CHCM (g/dL) (32-36) (n=65)                        | 51/65 | 14/65 | 4/7   | 3/7  |
| HCM (pg) (27-32) (n=75)                           | 59/75 | 16/75 | 5/12  | 7/12 |
| Basófilos (%) (0-1) (n=53)                        | 52/53 | 1/53  | 0/9   | 9/9  |
| Eosinófilos (%) (2-4) (n=61)                      | 5/61  | 56/61 | 10/10 | 0/10 |
| Linfocitos (%) (25-35)<br>(n=71)                  | 9/71  | 62/71 | 10/10 | 0/10 |
| Blastos (%) (0-0) (n=19)                          | 19/19 | 0/19  | 0/5   | 5/5  |
| Juveniles (%) (0-0) (n=19)                        | 15/19 | 4/19  | 1/4   | 3/4  |

|  |       |       |      |      |
|--|-------|-------|------|------|
| <i>Baciliformes (%) (3-5)</i><br>(n=19)                      | 4/19  | 15/19 | 5/6  | 1/6  |
| <i>Neutrófilos (%) (50-68)</i><br>(n=52)                     | 10/52 | 42/52 | 7/8  | 1/8  |
| <i>Monocitos (%) (4-8) (n=73)</i>                            | 45/73 | 28/73 | 4/11 | 7/11 |
| <i>Bilirrubina total (mg/dL)</i><br>(0.1-1.2)(n=37)          | 35/37 | 2/37  | 1/5  | 4/5  |
| <i>Bilirrubina directa (mg/dL)</i><br>(<0.3) (n=22)          | 17/22 | 5/22  | 1/2  | 1/2  |
| <i>Fosfatasas alcalinas totales</i><br>(U/L) (44-147) (n=23) | 20/23 | 3/23  | 1/5  | 4/5  |
| <i>GGT (UI/L) (1-33) (n=21)</i>                              | 4/21  | 17/21 | 1/1  | 0/1  |
| <i>GOT (AST) (UI/L) (1-32)</i><br>(n=36)                     | 12/36 | 24/36 | 3/5  | 2/5  |
| <i>GPT (ALT) (UI/L) (5-37)</i><br>(n=34)                     | 23/34 | 11/34 | 1/5  | 4/5  |

## Anexo II

Caracterización de los parámetros bioquímicos, cantidad de pacientes con los valores alterados, y no alterados, junto con la proporción de pacientes que requirieron de VMI asociados a este valor normal y alterado. Entre paréntesis se encuentran los valores de referencia, utilizados en este estudio, además del número de pacientes a los que se realizó este examen (n).

| <b>Parámetro (valores normales)</b>                | <b>No alterado</b> | <b>Alterado</b> | <b>Uso de VMI con parámetro alterado</b> | <b>Uso de VMI con parámetro no alterado</b> |
|--|--------------------|-----------------|--|---|
| <i>INR (0.8-1.2) (n=66)</i>                        | 48/66              | 18/66           | 3/20                                     | 17/20                                       |
| <i>TTPA (s) (25-35) (n=60)</i>                     | 36/60              | 24/60           | 3/16                                     | 13/16                                       |
| <i>proBNP (pg/mL) (&gt;125) (n=4)</i>              | 0/4                | 4/4             | 1/1                                      | 0/1   |
| <i>Troponinas (ng/mL) (&lt;0.05) (n=43)</i>        | 12/43              | 31/43           | 9/12                                     | 3/12  |
| <i>CK total (UI/L) (20-189) (n=37)</i>             | 30/37              | 7/37            | 4/12                                     | 8/12  |
| <i>PCR (mg/L) (&lt;10) (n=61)</i>                  | 23/61              | 38/61           | 20/25                                    | 5/25  |
| <i>Procalcitonina (ng/mL) (&lt;0.5) (n=30)</i>     | 25/30              | 5/30            | 1/8                                      | 7/8   |
| <i>Dímero D (ug/mL) (&lt;0.5) (n=61)</i>           | 8/61               | 53/61           | 15/19                                    | 4/19  |
| <i>pH sanguíneo (7.35-7.45) (n=69)</i>             | 43/69              | 26/69           | 9/21                                     | 12/21                                       |
| <i>pCO2 (mmHg) (35-45)(n=68)</i>                   | 17/68              | 51/68           | 16/20                                    | 4/20  |
| <i>pO2 (mmHg) (80-100) (n=69)</i>                  | 13/69              | 56/69           | 14/21                                    | 7/21  |
| <i>HCO3 (mmol/L) (21-28) (n=68)</i>                | 51/68              | 17/68           | 5/20                                     | 15/20                                       |
| <i>Exceso de base (mmol/L) (-2.5 – 2.5) (n=69)</i> | 49/69              | 20/69           | 7/21                                     | 14/21                                       |
| <i>Saturación O2 (%) (90-100) (n=67)</i>           | 21/67              | 46/67           | 17/21                                    | 4/21  |

|  |       |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|-------|
| <i>tCO2 (mmol/L) (23-27)</i><br>( <i>n=68</i> )        | 29/68 | 39/68 | 9/20  | 11/20 |
| <i>Sodio (mEq/L) (135-148) (n=72)</i>                  | 46/72 | 26/72 | 6/21  | 15/21 |
| <i>Potasio (mEq/L) (3.5-4.5) (n=72)</i>                | 44/72 | 28/72 | 9/21  | 12/21 |
| <i>Cloro (mEq/L) (98-107) (n=72)</i>                   | 44/72 | 28/72 | 8/21  | 13/21 |
| <i>Calcio (mg/dL) (8.5-10.2) (n=36)</i>                | 24/36 | 12/36 | 4/7   | 3/7   |
| <i>Creatinina (mg/dL) (0.7-1.2) (N=74)</i>             | 43/74 | 31/74 | 8/22  | 14/22 |
| <i>VFG (&gt;60) (n=37)</i>                             | 30/37 | 7/37  | 0     | 0     |
| <i>Glucosa (mg/dL) (74-109) (n=66)</i>                 | 15/66 | 51/66 | 18/20 | 2/20  |
| <i>NUS (mg/dL) (6-23) (n=71)</i>                       | 51/71 | 20/71 | 8/22  | 14/22 |
| <i>Ácido úrico (mg/dL) (3.5-7.2) (n=22)</i>            | 8/22  | 14/22 | 3/3   | 0/3   |
| <i>Fósforo (mg/dL) (2.8-4.5) (n=24)</i>                | 17/24 | 7/24  | 3/5   | 2/5   |
| <i>Proteínas totales (g/dL) (6.6-8.7) (n=44)</i>       | 32/44 | 12/44 | 3/14  | 11/14 |
| <i>Albumina (g/dL) (3.5-5.2) (n=51)</i>                | 31/51 | 20/51 | 7/16  | 9/16  |
| <i>Colesterol total (mg/dL) (125-200) (n=19)</i>       | 11/19 | 8/19  | 1/2   | 1/2   |
| <i>Fosfatasa alcalina (UI/L) (35-104) (n=31)</i>       | 22/31 | 9/31  | 2/5   | 3/5   |
| <i>Deshidrogenasa láctica (UI/L) (135-214) (n=58)</i>  | 6/58  | 52/58 | 19/20 | 1/20  |
| <i>Leucocitos (10<sup>3</sup>/uL) (4.9-9.0) (n=77)</i> | 32/77 | 45/77 | 12/23 | 11/23 |
| <i>Hemoglobina (g/dL) (14-18) (n=75)</i>               | 28/75 | 47/75 | 16/22 | 6/22  |
| <i>Plaquetas (10<sup>3</sup>/uL) (140-440) (n=76)</i>  | 60/76 | 16/76 | 5/20  | 15/20 |
| <i>Eritrocitos (10<sup>6</sup>/uL) (4.6-5.8)</i>       | 32/75 | 43/75 | 10/21 | 11/21 |
| <i>VCM (ft) (84-96) (n=75)</i>                         | 54/75 | 21/75 | 7/21  | 14/21 |
| <i>CHCM (g/dL) (32-36) (n=65)</i>                      | 51/65 | 14/65 | 2/15  | 13/15 |

|  |       |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|-------|
| <i>HCM (pg) (27-32)</i><br>(n=75)                                      | 59/75 | 16/75 | 3/21  | 18/21 |
| <i>Basófilos (%) (0-1)</i><br>(n=53)                                   | 52/53 | 1/53  | 0/17  | 17/17 |
| <i>Eosinófilos (%) (2-4)</i><br>(n=61)                                 | 5/61  | 56/61 | 18/18 | 0/18  |
| <i>Linfocitos (%) (25-35)</i><br>(n=71)                                | 9/71  | 62/71 | 16/18 | 2/18  |
| <i>Blastos (%) (0-0)</i><br>(n=19)                                     | 19/19 | 0/19  | 0/8   | 8/8   |
| <i>Juveniles (%) (0-0)</i><br>(n=19)                                   | 15/19 | 4/19  | 0/7   | 7/7   |
| <i>Baciliformes (%) (3-5)</i><br>(n=19)                                | 4/19  | 15/19 | 7/9   | 2/9   |
| <i>Neutrófilos (%) (50-68)</i><br>(n=52)                               | 10/52 | 42/52 | 13/16 | 3/16  |
| <i>Monocitos (%) (4-8)</i><br>(n=73)                                   | 45/73 | 28/73 | 8/19  | 11/19 |
| <i>Bilirrubina total</i><br>(mg/dL) (0.1-1.2)(n=37)                    | 35/37 | 2/37  | 1/11  | 10/11 |
| <i>Bilirrubina directa</i><br>(mg/dL) (<0.3) (n=22)                    | 17/22 | 5/22  | 1/2   | 1/2   |
| <i>Fosfatasas alcalinas</i><br><i>totales (U/L) (44-147)</i><br>(n=23) | 20/23 | 3/23  | 1/8   | 7/8   |
| <i>GGT (UI/L) (1-33)</i><br>(n=21)                                     | 4/21  | 17/21 | 1/1   | 0/1   |
| <i>GOT (AST) (UI/L) (1-32)</i><br>(n=36)                               | 12/36 | 24/36 | 9/11  | 2/11  |
| <i>GPT (ALT) (UI/L) (5-37)</i><br>(n=34)                               | 23/34 | 11/34 | 5/11  | 6/11  |

### Anexo III

Regresión logística, modelo bivariado para los parámetros de laboratorio en relación con los pacientes fallecidos. En la tabla se presentan los valores de Odds Ratio (OR), p y el intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se presentan el análisis estadístico tanto para la variable continua, representada por el nombre de la variable seguido por (c), como para la variable categórica, caracterizada en alterado y no alterado, que está representada en la tabla como el nombre de la variable seguido de una (i)

| <i>Variable</i>           | <i>OR</i> | <i>IC 95%</i>                  | <i>P value</i> |
|---------------------------|-----------|--------------------------------|----------------|
| <i>INR (c)</i>            | 1,00      | 0,45 - 2,20                    | 0,993          |
| <i>INR (i)</i>            | 2,21      | 0,54 - 9,02                    | 0,271          |
| <i>TTPA (c)</i>           | 1,01      | 0,95- 1,07                     | 0,759          |
| <i>TTPA (i)</i>           | 1,60      | 0,38- 6,74                     | 0,552          |
| <i>Troponinas (c)</i>     | 1,02      | 0,99- 1,00                     | 0,103          |
| <i>Troponinas (i)</i>     | 1,20      | 0,02 – 6,97                    | 0,839          |
| <i>CK total (c)</i>       | 1,00      | 0,99 – 1,00                    | 0,159          |
| <i>CK total (i)</i>       | 4,88      | 0,78 – 30,39                   | 0,09           |
| <i>PCR (c)</i>            | 1,01      | 1,00 – 1,01                    | 0,008          |
| <i>PCR (i)</i>            | 5,08      | 0,60- 42,76                    | 0,135          |
| <i>Procalcitonina (c)</i> | 0,95      | 0,29 – 3,09                    | 0,939          |
| <i>Procalcitonina (i)</i> | 0,79      | 0,07 – 8,51                    | 0,847          |
| <i>Dimero D (c)</i>       | 1,00      | 0,99 – 1,00                    | 0,340          |
| <i>Dímero D (i)</i>       | 0,29      | 0,04 – 1,90                    | 0,197          |
| <i>Ph (c)</i>             | 0,0001    | 1,03 x 10 <sup>-8</sup> – 1,45 | 0,060          |
| <i>pH (i)</i>             | 1,93      | 0,42 – 8,89                    | 0,4            |
| <i>Pco2 (c)</i>           | 1,03      | 0,96 – 1,10                    | 0,348          |
| <i>PCO2 (i)</i>           | 1,33      | 0,31 – 5,60                    | 0,695          |
| <i>paO2 (c)</i>           | 1,01      | 0,99- 1,03                     | 0,267          |
| <i>PaO2 (i)</i>           | 0,62      | 0,14 – 2,74                    | 0,533          |
| <i>HCO3 (c)</i>           | 0,91      | 0,73 – 1,13                    | 0,410          |
| <i>HCO3 (i)</i>           | 1,93      | 0,48 – 7,65                    | 0,347          |
| <i>Exceso de base (c)</i> | 0,83      | 0,66 – 1,03                    | 0,088          |
| <i>Exceso de base (i)</i> | 3,14      | 0,79 – 12,46                   | 0,103          |
| <i>Saturación O2 (c)</i>  | 1,19      | 0,91 – 1,55                    | 0,203          |
| <i>Saturación O2 (i)</i>  | 1         |                                |                |
| <i>Tco2 (c)</i>           | 0,97      | 0,80 – 1,16                    | 0,767          |
| <i>Tco2 (i)</i>           | 0,56      | 0,15 – 2,06                    | 0,387          |
| <i>Sodio (c)</i>          | 0,95      | 0,80 – 1,10                    | 0,487          |

|                                |       |               |       |
|--------------------------------|-------|---------------|-------|
| Sodio (i)                      | 1,59  | 0,43 – 5,81   | 0,486 |
| Potasio (c)                    | 0,95  | 0,39 – 2,27   | 0,912 |
| Potasio (i)                    | 5,08  | 1,21 – 21,18  | 0,026 |
| Cloro (c)                      | 1,02  | 0,90 – 1,15   | 0,38  |
| Cloro (i)                      | 1,73  | 0,47 – 6,28   | 0,407 |
| Calcio (c)                     | 0,37  | 0,11 – 1,21   | 0,101 |
| Calcio (i)                     | 8     | 0,73 – 87,24  | 0,088 |
| Creatinina (c)                 | 1,23  | 0,86 – 1,75   | 0,251 |
| Creatinina (i)                 | 1,48  | 0,42 – 5,11   | 0,536 |
| Glucosa (c)                    | 1,00  | 0,99 - 1,00   | 0,295 |
| Glucosa (i)                    | 3,75  | 0,44 – 31,85  | 0,226 |
| NUS (c)                        | 1,02  | 0,99 – 1,04   | 0,082 |
| NUS (i)                        | 3,21  | 0,89 – 11,56  | 0,074 |
| Ácido úrico (c)                | 1,11  | 0,93 – 1,32   | 0,234 |
| Ácido úrico (i)                | 1,17  | 0,08 – 15,32  | 0,907 |
| Fósforo (c)                    | 11,99 | 0,97 – 148,31 | 0,053 |
| Fósforo (i)                    | 11,99 | 0,97 – 148,31 | 0,053 |
| Proteínas totales (c)          | 0,65  | 0,32 – 1,26   | 0,203 |
| Proteínas totales (i)          | 0,71  | 0,12 – 4,04   | 0,704 |
| Albumina (c)                   | 0,32  | 0,10 – 1,00   | 0,052 |
| Albumina (i)                   | 4     | 0,86 – 18,42  | 0,075 |
| Colesterol total (c)           | 0,97  | 0,92 – 1,01   | 0,224 |
| Colesterol total (i)           | 1,43  | 0,07 – 26,89  | 0,812 |
| Fosfatasa alcalina (c)         | 1,02  | 0,99 – 1,05   | 0,183 |
| Fosfatasa alcalina totales (i) | 2,63  | 0,14 – 47,18  | 0,513 |
| LDH (c)                        | 0,99  | 0,99 – 1,00   | 0,652 |
| LDH (i)                        | 0,18  | 0,03 – 1,06   | 0,059 |
| Leucocitos (c)                 | 0,99  | 0,99 – 1,00   | 0,321 |
| Leucocitos (i)                 | 2,48  | 0,67 – 9,07   | 0,169 |
| Linfocitos (%) (c)             | 0,93  | 0,83 – 1,02   | 0,137 |
| Linfocitos (c)                 | 0,29  | 0,07 - 1,23   | 0,093 |
| Linfocitos (i)                 | 1     | -             | -     |
| Hemoglobina (c)                | 0,60  | 0,41– 0,85    | 0,005 |
| Hemoglobina (i)                | 3,75  | 0,75 – 18,53  | 0,105 |
| Plaquetas (c)                  | 1,00  | 0,99 – 1,00   | 0,619 |
| Plaquetas (i)                  | 3,86  | 1,01 – 14,60  | 0,047 |
| Eritrocitos (c)                | 0,38  | 0,15 – 0,91   | 0,031 |
| Eritrocitos (i)                | 1,6   | 0,43 – 5,86   | 0,478 |
| VCM (c)                        | 0,98  | 0,85 – 1,11   | 0,752 |
| VCM (i)                        | 2,5   | 0,68 – 9,10   | 0,165 |
| CHCM (c)                       | 0,65  | 0,42 – 0,98   | 0,041 |
| CHCM (i)                       | 6,4   | 1,23 – 33,14  | 0,027 |
| HCM (c)                        | 0,84  | 0,64 – 1,09   | 0,203 |

|   |         |                               |       |
|---|---------|-------------------------------|-------|
| <i>HCM (i)</i>                            | 4,91    | 1,25 – 19,25                  | 0,022 |
| <i>Basófilos (c)</i>                      | 2,95    | 0,52 – 16,49                  | 0,217 |
| <i>Basófilos (i)</i>                      | 1       | -                             | -     |
| <i>Eosinófilos (c)</i>                    | 0,75    | 0,33 – 1,67                   | 0,489 |
| <i>Eosinófilos (i)</i>                    | 1       | -                             | -     |
| <i>Blastos (c)</i>                        | 1       | -                             | -     |
| <i>Blastos (i)</i>                        | 1       | -                             | -     |
| <i>Juveniles (c)</i>                      | 1,33    | 0,99 – 17,82                  | 0,829 |
| <i>Juveniles (i)</i>                      | 1,33    | 0,99 – 17,82                  | 0,829 |
| <i>Baciliformes (c)</i>                   | 1,07    | 0,92 – 1,25                   | 0,364 |
| <i>Baciliformes (i)</i>                   | 1,5     | 0,12 – 18,36                  | 0,32  |
| <i>Neutrófilos (c)</i>                    | 1,8     | 0,19 – 16,56                  | 0,604 |
| <i>Neutrófilos (i)</i>                    | 1,8     | 0,19 – 16,56                  | 0,604 |
| <i>Monocitos (c)</i>                      | 1,07    | 0,96 – 1,18                   | 0,222 |
| <i>Monocitos (i)</i>                      | 1,04    | 0,27 – 3,94                   | 0,955 |
| <i>Bilirrubina total (c)</i>              | 1,79    | 0,12 – 26,08                  | 0,669 |
| <i>Bilirrubina total (i)</i>              | 7,75    | 0,40 – 149,70                 | 0,175 |
| <i>Bilirrubina directa (c)</i>            | 3433,26 | 0,25 – 4,70 x 10 <sup>7</sup> | 0,094 |
| <i>Bilirrubina directa (i)</i>            | 1,00    | -                             | -     |
| <i>Fosfatasas alcalinas (c)</i>           | 1,00    | 0,99 – 1,01                   | 0,363 |
| <i>Fosfatasas alcalinas alteradas (i)</i> | 2,63    | 0,14 – 47,18                  | 0,513 |
| <i>GGT (c)</i>                            | 0,99    | 1,01                          | 0,938 |
| <i>GGT (i)</i>                            | 1       | -                             | -     |
| <i>GOT (c)</i>                            | 0,99    | 0,96 – 1,03                   | 0,889 |
| <i>GOT (i)</i>                            | 0,38    | 0,04- 2,21                    | 0,247 |
| <i>GPT (c)</i>                            | 0,96    | 0,89 – 1,03                   | 0,289 |
| <i>GPT (i)</i>                            | 0,48    |                               | 0,530 |

## Anexo IV

Regresión logística, modelo bivariado, para los parámetros de laboratorio en relación uso de VMI. En la tabla se presentan los valores de Odds Ratio (OR), p y el intervalo de confianza al 95%(IC95%). Se presentan el análisis estadístico tanto para la variable continua (c), como para la variable categórica (i), caracterizada en alterado y no alterado.

| <i>Variable</i>           | <i>OR</i> | <i>IC 95%</i>                | <i>P value</i> |
|---------------------------|-----------|------------------------------|----------------|
| <i>INR (c)</i>            | 0,05      | 0,00 - 2,39                  | 0,128          |
| <i>INR (i)</i>            | 0,40      | 0,10 - 1,60                  | 0,197          |
| <i>TTPA (c)</i>           | 0,97      | 0,91 - 1,04                  | 0,382          |
| <i>TTPA (i)</i>           | 0,47      | 0,13-1,67                    | 0,247          |
| <i>Troponinas (c)</i>     | 1,00      | 1,00 - 1,01                  | 0,233          |
| <i>Troponinas (i)</i>     | 1,23      | 0,27 – 5,61                  | 0,792          |
| <i>CK total (c)</i>       | 1,00      | 1,00 – 1,00                  | 0,276          |
| <i>CK total (i)</i>       | 3,67      | 0,67 – 20,10                 | 0,135          |
| <i>PCR (c)</i>            | 1,00      | 1,00 -1,01                   | 0,145          |
| <i>PCR (i)</i>            | 1,64      | 0,51 - 5,24                  | 0,407          |
| <i>Procalcitonina (c)</i> | 1,20      | 0,43 – 3,35                  | 0,735          |
| <i>Procalcitonina (i)</i> | 0,64      | 0,06 – 6,80                  | 0,714          |
| <i>Dimero D (c)</i>       | 1,00      | 1,00 – 1,00                  | 0,694          |
| <i>Dímero D (i)</i>       | 0,41      | 0,07 - 2,25                  | 0,305          |
| <i>Ph (c)</i>             | 0,00      | 9,10x10 <sup>-8</sup> – 2,44 | 0,079          |
| <i>pH (i)</i>             | 0,91      | 0,27 - 3,10                  | 0,879          |
| <i>Pco2 (c)</i>           | 1,05      | 0,99 – 1,12                  | 0,115          |
| <i>PCO2 (i)</i>           | 1,17      | 0,37 - 3,61                  | 0,789          |
| <i>PaO2 (c)</i>           | 1,02      | 1,00 - 1,04                  | 0,028          |
| <i>PaO2 (i)</i>           | 0,34      | 0,10 - 1,15                  | 0,082          |
| <i>HCO3 (c)</i>           | 1,00      | 0,84 - 1,20                  | 0,991          |
| <i>HCO3 (i)</i>           | 1,00      | 0,30 - 3,34                  | 1              |
| <i>Exceso de base (c)</i> | 0,93      | 0,77 - 1,12                  | 0,438          |
| <i>Exceso de base (i)</i> | 1,19      | 0,42 – 3,31                  | 0,746          |
| <i>Saturación O2 (c)</i>  | 1,09      | 0,98 – 1,21                  | 0,126          |
| <i>Saturación O2 (i)</i>  | 2,49      | 0,72 – 8,63                  | 0,150          |
| <i>Tco2 (c)</i>           |           |                              |                |
| <i>Tco2 (i)</i>           |           |                              |                |
| <i>Sodio (c)</i>          | 1,11      | 0,97 – 1,28                  | 0,137          |
| <i>Sodio (i)</i>          | 0,62      | 0,21 – 1,86                  | 0,395          |
| <i>Potasio (c)</i>        | 0,38      | 0,15 – 1,01                  | 0,051          |
| <i>Potasio (i)</i>        | 1,85      | 0,66 – 5,18                  | 0,239          |
| <i>Cloro (c)</i>          | 0,95      | 0,85 – 1,05                  | 0,284          |

|                                |      |              |       |
|--------------------------------|------|--------------|-------|
| Cloro (i)                      | 0,99 | 0,35 – 2,76  | 0,983 |
| Calcio (c)                     | 0,46 | 0,19 – 1,14  | 0,095 |
| Calcio (i)                     | 3,67 | 0,67 – 20,10 | 0,135 |
| Creatinina (c)                 | 1,05 | 0,74 – 1,49  | 0,777 |
| Creatinina (i)                 | 0,72 | 0,26 – 2,01  | 0,531 |
| Glucosa (c)                    | 1,00 | 1,00 – 1,01  | 0,567 |
| Glucosa (i)                    | 3,94 | 0,80 – 19,31 | 0,091 |
| NUS (c)                        | 1,00 | 0,98 – 1,03  | 0,655 |
| NUS (i)                        | 1,76 | 0,59 – 5,22  | 0,307 |
| Ácido úrico (c)                | 1,07 | 0,89 – 1,29  | 0,457 |
| Ácido úrico (i)                | 1,00 | -            | -     |
| Fósforo (c)                    | 5,63 | 0,69 – 46,02 | 0,107 |
| Fósforo (i)                    | 5,63 | 0,69 – 46,02 | 0,107 |
| Proteínas totales (c)          | 1,13 | 0,60 – 2,13  | 0,698 |
| Proteínas totales (i)          | 0,64 | 0,14 – 2,84  | 0,554 |
| Albumina (c)                   | 0,55 | 0,21- 1,42   | 0,216 |
| Albumina (i)                   | 1,32 | 0,40 – 4,38  | 0,654 |
| Colesterol total (c)           | 0,99 | 0,95 – 1,03  | 0,517 |
| Colesterol total (i)           | 1,43 | 0,08 – 26,90 | 0,812 |
| Fosfatasa alcalina (c)         | 1,00 | 0,98 – 1,03  | 0,684 |
| Fosfatasa alcalina totales (i) | 1,81 | 0,25 – 13,21 | 0,559 |
| LDH (c)                        | 1,00 | 1,00 – 1,00  | 0,286 |
| LDH (i)                        | 2,88 | 0,31 - 26,51 | 0,351 |
| Leucocitos (c)                 | 1,00 | 1,00 – 1,00  | 0,171 |
| Leucocitos (i)                 | 0,77 | 0,29 – 2,05  | 0,600 |
| Linfocitos (%) (c)             | 0,98 | 0,92 – 1,05  | 0,604 |
| Linfocitos (c)                 | 1,22 | 0,23 - 6,48  | 0,818 |
| Linfocitos (i)                 | 1,00 | 0,78 – 1,27  | 0,989 |
| Hemoglobina (c)                | 2,04 | 0,69 – 6,05  | 0,196 |
| Hemoglobina (i)                | 1,00 | 0,99 – 1,00  | 0,394 |
| Plaquetas (c)                  | 0,87 | 0,24 – 2,09  | 0,828 |
| Plaquetas (i)                  | 1,36 | 0,67 – 2,76  | 0,388 |
| Eritrocitos (c)                | 0,58 | 0,21 – 1,60  | 0,291 |
| Eritrocitos (i)                | 1,02 | 0,91 – 1,13  | 0,732 |
| VCM (c)                        | 1,26 | 0,41 – 3,92  | 0,688 |
| VCM (i)                        | 0,71 | 0,50 – 1,00  | 0,051 |
| CHCM (c)                       | 0,49 | 0,09- 2,47   | 0,385 |
| CHCM (i)                       | 0,87 | 0,69 – 1,10  | 0,239 |
| HCM (c)                        | 0,73 | 0,18 - 2,98  | 0,665 |
| HCM (i)                        | 0,88 | 0,15 – 5,23  | 0,891 |
| Basófilos (c)                  | 1,00 | -            | -     |
| Basófilos (i)                  | 1,00 | -            | -     |
| Eosinófilos (c)                | 1,00 | -            | -     |

|   |        |                 |       |
|---|--------|-----------------|-------|
| <i>Eosinófilos (i)</i>                    | 1,00   | -               | -     |
| <i>Blastos (c)</i>                        | 1,00   | -               | -     |
| <i>Blastos (i)</i>                        | 1,00   | -               | -     |
| <i>Juveniles (c)</i>                      | 1,00   | -               | -     |
| <i>Juveniles (i)</i>                      | 1,00   | 0,95 - 1,05     | 0,925 |
| <i>Baciliformes (c)</i>                   | 1,00   | 0,23 – 4,70     | 0,953 |
| <i>Baciliformes (i)</i>                   | 0,94   | 0,80 – 1,10     | 0,452 |
| <i>Neutrófilos (c)</i>                    | 1,07   | 0,36 – 3,19     | 0,897 |
| <i>Bilirrubina total (c)</i>              | 0,25   | 0,01 – 5,86     | 0,391 |
| <i>Bilirrubina total (i)</i>              | 2,50   | 0,14 – 43,97    | 0,531 |
| <i>Bilirrubina directa (c)</i>            | 195,08 | 0,32 – 120749,1 | 0,108 |
| <i>Bilirrubina directa (i)</i>            | 1,00   |                 |       |
| <i>Fosfatasas alcalinas (c)</i>           | 1,00   | 0,99 – 1,01     | 0,494 |
| <i>Fosfatasas alcalinas alteradas (i)</i> | 0,93   | 0,07- 12,14     | 0,955 |
| <i>GGT (c)</i>                            | 0,10   | 0,98 – 1,10     | 0,923 |
| <i>GGT (i)</i>                            | 1,00   |                 |       |
| <i>GOT (c)</i>                            | 1,00   | 0,98 – 1,02     | 0,884 |
| <i>GOT (i)</i>                            | 1,78   | 0,38 – 9,37     | 0,467 |
| <i>GPT (c)</i>                            | 1,00   | 0,98 – 1,02     | 0,779 |
| <i>GPT (i)</i>                            | 1,00   |                 |       |