

**INTERLEUCINA 6, PROTEINA C REACTIVA Y PROCALCITONINA SÉRICAS
COMO BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES
CRITICOS CON COVID-19**

SERUM INTERLEUKIN 6, C-REACTIVE PROTEIN AND PROCALCITONIN AS
PREDICTIVE BIOMARKERS OF MORTALITY IN CRITICAL PATIENTS WITH
COVID-19

AUTOR: Carolina E. Maenza¹

DIRECTOR: Nicolas S. Rocchetti²

CODIRECTOR: Daniel H. Bagilet³

CENTRO: Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Escuela "Eva Perón". UNR. San
Martin 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina.

Teléfono: 0341-4713815. uciheep@gmail.com

CONTACTO: Carolina E. Maenza. Av Francia 979. (2000) Rosario. Teléfono:
+543416648291. Email: carolinamaenza@hotmail.com

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores ni financiamiento parcial
o total para este trabajo.

¹Alumna de la Carrera de Especialización en Medicina Crítica y Terapia intensiva de la Universidad Nacional de Rosario

²Coordinador de la Carrera de Especialización en Medicina Crítica y Terapia intensiva de la Universidad Nacional de Rosario

³Director de la Carrera de Especialización en Medicina Crítica y Terapia Intensiva de la Universidad Nacional de Rosario y Jefe
de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Escuela "Eva Perón".

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la capacidad predictiva de los biomarcadores séricos IL-6, PCR y PCT, medidos al momento del ingreso a UCI, sobre la mortalidad en la misma, en pacientes críticos con COVID-19.

Diseño: Estudio analítico, observacional, de corte transversa y retrospectivo.

Ámbito: Unidad de Cuidados Intensivos polivalente.

Pacientes: ≥ 18 años, con diagnóstico de SARS-CoV-2 y enfermedad grave por COVID-19.

Intervenciones: Ninguna.

Variables de interés: Edad, sexo, APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), comorbilidades, necesidad de oxigenoterapia a través ventilación mecánica (VM) y días de esta última. IL-6 (pg/ml), PCR (mg/dl) y PCT (ng/ml). Fracción inspirada de oxígeno (F_{iO_2}) y el índice $PaFiO_2$ (PaO_2/F_{iO_2}) al ingreso y al alta de la UCI, presencia de shock, tipo de SDRA, requerimiento de decúbito prono, falla renal aguda y requerimiento de hemodiálisis, resultado en UCI (favorable o muerte) y días de internación en la misma.

Resultados: Se incluyeron 314 pacientes; mediana de edad 53 años (40-60); varones 56,2%; necesidad de oxígeno a través de VM 86,3% y mortalidad 67,9%. La IL-6, PCR y PCT fueron más elevadas en el grupo de evolución desfavorable 16,70; RI 8,05 – 45,55 versus 51,20; RI 109,40 – 20,50, $p = <0,001$; 8,55; RI 3,9 – 13,55 versus 11,95; RI 5,1 – 19,80, $p = 0,012$ y 0,13; RI 0,08 – 0,35 versus 0,24; RI 0,24 RI 0,10 – 0,75, $p = 0,001$ respectivamente). El valor del AUC obtenido para la IL-6 fue de 0,691 (IC 95: 0,629 – 0,754, $p = <0,001$), mientras que para la PCR fue de 0,588 (IC 95: 0,523 –

0,653, p= 0,012) y en el caso de la PCT de 0,612 (IC 95: 0,547 – 0,677, p= 0,001).Al análisis multivariado, la IL-6 >18,45 pg/ml, requerimiento de VM y presencia de shock se mantuvieron como factores de riesgo independiente de mortalidad.

Conclusiones: La determinación de IL-6 presento una mayor significancia estadística, en relación a PCR y PCT, para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, INTERLEUCINA 6, PROCALCITONINA, PROTEINA C REACTIVA, MORTALIDAD.

ABSTRACT

Objective: To study the predictive capacity of the serum biomarkers IL-6, CRP and PCT on mortality, measured at the time of admission to the ICU, on mortality in the same, in critically ill patients with COVID-19.

Design: Analytical, observational, cross-sectional and retrospective study.

Setting: Polyvalent Intensive Care Unit.

Patients: ≥18 years old, with diagnosis of SARS-CoV-2 and severe disease due to COVID-19.

Interventions: None.

Variables of interest: Age, sex, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), comorbidities, need for oxygen therapy through mechanical ventilation (MV) and days of MV. IL-6 (pg/ml), CRP (mg/dl) and PCT (ng/ml). (FiO₂) and PaFiO₂ index (PaO₂/FiO₂) at ICU admission and discharge, presence of shock, type of ARDS, requirement of prone position, acute renal failure and requirement of hemodialysis, outcome in ICU (favorable or death) and days of hospitalization in UCI.

Results: 314 patients were included; median age 53 years (40-60); males 56.2%; need for oxygen through MV 86.3% and mortality 67.9%. IL-6, CRP and PCT were higher in the unfavorable evolution group 16.70; IR 8.05 – 45.55 versus 51.20; IR 109.40 – 20.50, p= <0.001; 8.55; IR 3.9 – 13.55 versus 11.95; IR 5.1 – 19.80, p= 0.012 and 0.13; IR 0.08 – 0.35 versus 0.24; IR 0.24 IR 0.10 – 0.75, p= 0.001 respectively). The AUC value obtained for IL-6 was 0.691 (95 CI: 0.629 - 0.754, p= <0.001), while for CRP it was 0.588 (95 CI: 0.523 - 0.653, p= 0.012) and in the case of PCT of 0.612

(CI 95: 0.547 - 0.677, p= 0.001). On multivariate analysis, IL-6 >18.45 pg/ml, MV requirement and presence of shock remained independent risk factors for death

Conclusions: The determination of IL-6 presents a greater statistical significance, in relation to CRP and PCT, to evaluate the predictive capacity of mortality in critically ill patients with COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19, INTERLEUKIN 6, PROCALCITONIN, C-REACTIVE PROTEIN, MORTALITY.

INTRODUCCION

El síndrome de dificultad respiratoria aguda por coronavirus 2 (del acrónimo en inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* - SARS-CoV-2), es causado por un agente etiológico perteneciente a la familia *Coronaviridae* y se identificó inicialmente en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Posteriormente, en febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió esta infección como “enfermedad por coronavirus 2019 (*Coronavirus Disease*)”, y en marzo de 2020 se declaró la pandemia de COVID-19(1). La misma, puso en evidencia la fragilidad de los sistemas sanitarios en todo el mundo, incluso de aquellos más avanzados. Esta situación se caracterizó por un colapso de los mismos debido al incremento acelerado, en un periodo corto de tiempo, del número de pacientes críticos con necesidad de ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCIs), transformándose en uno de los mayores retos del intensivismo en toda su historia.

La infección por SARS-CoV-2 presenta diferentes características clínicas. La mayoría de los pacientes presentan formas leves, manifestándose con fiebre, cefalea, tos, mialgias o diarrea. Dentro de las presentaciones más graves de infección por SARS-CoV-2, encontramos la neumonía, que puede evolucionar a la forma más grave dentro del espectro de la entidad, constituida por el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)(2). En este escenario la respuesta inflamatoria juega un rol fundamental y la tormenta de citoquinas aumenta la gravedad del SARS-CoV-2(3, 4). En este sentido, Wan et al. demostraron que la misma es crucial para la progresión del SARS-CoV-2, pudiendo provocar complicaciones graves o incluso la muerte(3).

Dentro de los factores predictores de resultados desfavorables en los pacientes críticos en general, podemos destacar a los biomarcadores séricos. Los mismos se

han estudiado en múltiples patologías críticas(5-8), siendo las formas graves de COVID-19 parte de dicho grupo, pero una entidad nosológica relativamente nueva en el tiempo, por lo que se ha comenzado a estudiar dicha asociación, aunque con escasa evidencia al momento actual(9).

Entre los biomarcadores disponibles en nuestro medio, contamos con la interleucina 6 (IL-6). Esta citoquina multifuncional transmite señales celulares y regula las células inmunitarias. La IL-6 sería el desencadenante principal de la tormenta de citoquinas(10). Al respecto, diversos estudios la proponen como el mejor biomarcador para predecir progresión y mortalidad(1, 3, 11).

En relación a la IL-6, la proteína C reactiva (PCR) constituye una proteína de fase aguda producida por los hepatocitos, a través de la inducción de mediadores inflamatorios, como la IL-6. La PCR es un biomarcador sensible de inflamación, infección y daño tisular, por lo cual su aumento estaría relacionado con mayor gravedad y mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2(2, 3, 12).

La procalcitonina (PCT) es una glucoproteína sin actividad hormonal y precursora de la calcitonina. Sus niveles séricos suelen ser bajos o indetectables, pero se ven aumentados en infecciones bacterianas. En pacientes con SARS-CoV-2, niveles elevados de PCT podrían indicar coinfección bacteriana; sin embargo, la evidencia es escasa como predictor de gravedad en pacientes con SARS-CoV-2(2, 3, 13, 14).

Los tres biomarcadores mencionados en los párrafos precedentes han sido estudiados como predictores de gravedad en pacientes con COVID-19; sin embargo, sus resultados son dispares, las poblaciones de estudio en su mayoría son reducidas y en formas no graves de la enfermedad, sumado a que dichas experiencias no han sido realizadas en Argentina.

Además de los predictores clínicos e imagenológicos estudiados para estimar razonablemente la gravedad de pacientes con SARS-CoV-2, sería de suma utilidad contar con un biomarcador confiable y conveniente, sumándose a los predictores mencionados previamente. En sintonía con los mecanismos fisiopatológicos abordados con anterioridad, nos planteamos la hipótesis de que la IL-6, PCR y PCT serían predictores de mortalidad en estos pacientes. Por lo que el objetivo del estudio fue estudiar la capacidad predictiva de los biomarcadores séricos IL-6, PCR y PCT, medidos al momento del ingreso a UCI, sobre la mortalidad en la misma, en pacientes críticos con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño y Ámbito

Este estudio analítico, observacional, de corte transversa, retrospectivo, se realizó en una UCI polivalente de tercer nivel de complejidad, con capacidad docente, del Hospital Escuela Eva Perón. Este es un efector público dependiente del Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Provincia de Santa Fe, ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria (Gran Rosario), provincia de Santa Fe, Argentina. Es sede de la carrera de especialización en terapia intensiva de la Universidad Nacional de Rosario. Tiene 24 camas disponibles en UCI para pacientes adultos con patología crítica.

Población, Criterios de Inclusión y Exclusión

Para este trabajo, se incluyó a pacientes con edad ≥ 18 años, de ambos sexos, ingresados en la UCI de manera consecutiva desde el 01 de enero de 2021 hasta el 31 de diciembre de 2021 (12 meses), con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado mediante reacción en cadena de polimerasa en muestra respiratoria a través de hisopado nasofaríngeo o aspirado traqueal, y con enfermedad grave por COVID-19 definida según la Organización Mundial de la Salud (WHO) como fiebre, frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, insuficiencia respiratoria y saturación de oxígeno $< 93\%$ respirando al aire ambiente o que cumplieran los criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)(15).

Se excluyeron del análisis a aquellos pacientes con infección por SARS-CoV2 descartada, a los que fallecieron dentro de las 24 horas del ingreso a UCI, y en los que hubo imposibilidad de recolectar los datos necesarios para su estudio.

Muestreo

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico, con inclusión consecutiva de pacientes basada en los criterios de selección mencionados con anterioridad.

Intervenciones

No se realizó ningún tipo de intervención relacionada con este estudio.

Definiciones y Análisis bioquímico

Enfermedad grave por COVID-19.

Definida según la Organización Mundial de la Salud (WHO) como fiebre, frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, insuficiencia respiratoria y saturación de oxígeno < 93% respirando al aire ambiente o que cumplan los criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)(15).

IL-6

Para la determinación de IL-6 en pg/ml se utilizó el test inmunológico in vitro de electroquimioluminiscencia (*Cobas ElecsysIL-6. Roche®*). Para dicho test se separaron 5 ml de suero o plasma extraído para los estudios bioquímicos de rutina (a las 24 horas de ingreso) en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 2,500 rpm durante 5 minutos. El rango de medida fue de 1,5 - 5000 pg/ml.

Proteína C Reactiva

Para la determinación de PCR en mg/dl se utilizó el método inmunoturbidimétrico potenciado en partículas (*Roche Diagnostics GMBH®*). Para dicho examen se separaron 5 ml de sangre de la extraída para los estudios bioquímicos de rutina en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 2,500 rpm durante 5 minutos. El valor de referencia fue < 0,5 mg/dl, con un intervalo de confianza del 95%.

PCT

Para la determinación de la PCT se utilizó el equipo Elecsys B-R-A-H-M-S PCT® empleando suero o plasma obtenido con heparina de litio. La técnica se basó en el método *electrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA). El ensayo que combina el enzimoanálisis sándwich de único paso, con la detección final por electroquimioluminiscencia. La PCT de la muestra se incubó con un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti PCT y otro anticuerpo específico monoclonal anti PCT marcado con quelato de rutenio. Se incorporó luego la fase sólida, micropartículas magnéticas recubiertas de estreptavidina, y la mezcla de reacción se traslada a la célula de lectura donde la emisión de luz es leída por un fotomultiplicador. La intensidad de la luminiscencia es directamente proporcional a la concentración de PCT en la muestra. El autoanalizador utilizado fue el Cobas E 411- Roche®. Los valores de referencia para el método fueron: < 0.5ng/ml (bajo riesgo de infección), entre 0.5 y 2 ng/ml (intermediano) y > 2 ng/ml (alto riesgo de infección).

Variables

En este estudio se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), SOFA (*Sequential Organ Failure*

Assessment), comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial), necesidad de oxigenoterapia a través ventilación mecánica (VM) y días de esta última. También se estudiaron variables analíticas como: IL-6 en pg/ml, PCR en mg/dl, PCT en ng/ml; sumado a: fracción inspirada de oxígeno (F_{iO_2}) y el índice $PaFiO_2$ (PaO_2/FiO_2) al ingreso y al alta de la UCI, presencia de shock, tipo de SDRA (leve, moderado o grave), requerimiento de decúbito prono, falla renal aguda y requerimiento de hemodiálisis, resultado en UCI (favorable o muerte) y días de internación en la misma.

Las variables analíticas y escalas de gravedad se registraron dentro de las 24 horas del ingreso a UCI, mientras que las variables restantes se recolectaron durante su estadía en la misma.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Las primeras, fueron representadas en las tablas como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se resumieron como medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, como medianas y rango intercuartílico (RI) ($P_{25} - P_{75}$).

Se aplicó el test de Chi- cuadrado, Chi cuadrado con corrección de continuidad o test de Fisher según criterios de aplicación, para comparar variables cualitativas entre dos grupos (evolución favorable y muerte). Se uso el test t de Student una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. En caso de no cumplirse el requisito de normalidad, se empleó el test de la U de Mann-Whitney. En caso de detección de diferencias significativas, se determinaron

intervalos de confianza (IC) al 95%. Para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de la IL-6, PCR y PCT y su valor de corte se analizaron la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) y la *Area Under Curve* (AUC), con sus IC al 95%. Además, se calculó el valor predictivo positivo y negativo de los mismos. La asociación entre las variables (IL-6, PCR y PCT) se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Se realizó inicialmente un análisis de regresión logística univariante y posteriormente, se realizó un modelo de regresión logística multivariable, para expresar la fuerza de asociación entre muerte y los biomarcadores estudiados, ajustada por factores de confusión. Se calcularon las OR (*odds ratio*) y los IC al 95%. La variable IL-6 se utilizó como categórica para los análisis de regresión con el mejor valor de corte obtenido en la curva ROC. En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 22.0 (IBM Corporation, NY, Estados Unidos).

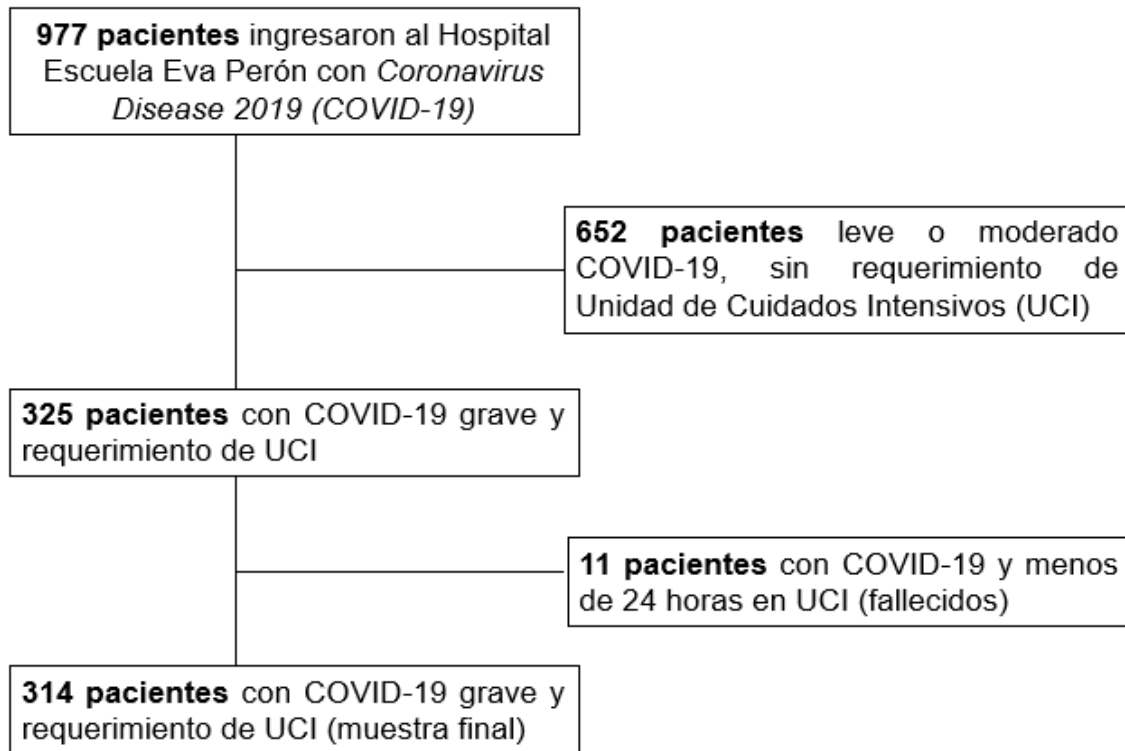
Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por la Comisión Académica de la Carrera de Posgrado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva y el Comité de Docencia del Hospital Escuela "Eva Perón". Para proteger la confidencialidad de los pacientes se reemplazó su nombre y apellido por un código alfanumérico. Esta información solo fue procesada por los autores y bajo ningún punto estuvo en conocimiento por personas ajenas al estudio. Los procedimientos seguidos en este estudio fueron conformes a la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

De los 977 pacientes ingresados al Hospital Escuela Eva Perón en el período en que se realizó este estudio (12 meses), 652 pacientes presentaron COVID-19 leve a moderado sin requerimiento de UCI, y 325 pacientes COVID-19 grave con requerimiento de UCI, siendo excluidos 11 pacientes debido a que no cumplían con los criterios de inclusión preestablecidos, por lo cual se identificaron 314 pacientes con COVID-19 grave y requerimiento de UCI (Figura 1).

Figura 1. Selección de pacientes.



En la Tabla 1 se presentan las características generales (variables clínicas y datos evolutivos) de los 314 pacientes finalmente seleccionados como población de estudio.

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

Características	COVID-19 Grave (n= 314)
Edad, mediana (RI)	53 (40;60)
Sexo masculino, n (%)	177 (56,2)
APACHE II, mediana (RI)	13 (9;18)
SOFA, mediana (RI)	5 (3; 8)
Diabetes mellitus, n (%)	103 (32,7)
Hipertensión arterial, n (%)	121 (38,4)
Obesidad, n (%)	106 (33,7)
Oxigenoterapia a través ventilación mecánica, n (%)	272 (86,3)
Días de ventilación mecánica, mediana (RI)	9 (5; 14)
Proteína C reactiva, mediana (RI) mg/dl	10,45 (4,90; 18,50)
Interleucina 6, mediana (RI) pg/ml	35,05 (13,60; 84,60)
Procalcitonina, mediana (RI) ng/ml	0,19 (0,09; 0,60)
Fracción inspirada de oxígeno al ingreso, mediana (RI)	100 (70; 100)
Índice PaFiO ₂ (PaO ₂ /FiO ₂) al ingreso, mediana (RI)	103,50 (76; 149)
Fracción inspirada de oxígeno al alta, mediana (RI)	100 (60; 100)
Índice PaFiO ₂ (PaO ₂ /FiO ₂) al alta, mediana (RI)	95,50 (62; 191)
Shock, n (%)	175 (55,6)
Síndrome de distrés respiratorio agudo grave, n (%)	217 (68,9)
Requerimiento de decúbito prono, n (%)	149 (47,3)
Falla renal aguda, n (%)	131 (41,6)
Falla renal aguda con requerimiento de hemodiálisis, n (%)	30 (9,5)
Mortalidad en UCI, n (%)	214 (67,9)
Días de estancia en UCI, mediana (RI)	10 (6;15)

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; Fracción inspirada de oxígeno (FIO₂); Índice PaFiO₂ (PaO₂/FiO₂); NEWS2 (*National Early Warning Score 2*); RI: Rango intercuartílico; SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Las medianas de IL-6, PCR y PCT obtenidas fueron 35,05 pg/ml (RI 13,60 – 84,60); 10,45 mg/dl (RI 4,90 -18, 50) y 0,19 ng/ml (RI 0,09 – 0,60), respectivamente.

El 86,3% de los pacientes requirieron oxigenoterapia a través de VM con una mediana de días de la misma de 9 (RI 5 -14) y el 67,9 % de los pacientes fallecieron.

En la Tabla 2 se destacaron los valores obtenidos entre las distintas variables de los pacientes estudiados, según su evolución (favorable o muerte). En ella se observa que hubo diferencias significativas en la mayoría de las variables evaluadas para ambos grupos de pacientes, sobre todo con los biomarcadores IL-6, PCR y PCT, siendo más elevados en el grupo que evolucionó desfavorablemente (16,70 versus 51,20, $p = <0,001$; 8,55 versus 11,95, $p = 0,012$ y 0,13 versus 0,24, $p = 0,001$ respectivamente). En el mismo sentido, el grupo con evolución desfavorable presentó mayor requerimiento de VM y días de ventilación mecánica, respecto del grupo con evolución favorable (100% versus 58%, $p = <0,001$; y 10 versus 5,5, $p = <0,001$, respectivamente).

Tabla 2. Distribución de las variables según la evolución.

Características	Evolución		P
	Favorable (n =100)	Muerte (n =214)	
Edad, mediana (RI)	50,5 (41; 58,50)	54 (45; 58,50)	0,013
Sexo masculino, n (%)	56 (56)	121 (56,5)	1,00
APACHE II, mediana (RI)	10 (8; 14,5)	14 (11; 20)	<0,001
SOFA, mediana (RI)	4 (3;5,5)	6 (4; 8)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	28 (28)	75 (35)	0,246
Hipertensión arterial, n (%)	30 (30)	91 (42,5)	0,35
Obesidad, n (%)	35 (35)	71 (33,2)	0,798
Oxigenoterapia a través ventilación mecánica, n (%)	58 (58)	214 (100)	<0,001
Días de ventilación mecánica, mediana (RI)	5,5 (6; 15)	10 (6;15)	<0,001

Proteína C reactiva, mediana (RI) mg/dl	8,55 (3,9; 13,55)	11,95 (5,1; 19,80)	0,012
Interleucina 6, mediana (RI) pg/ml	16,70 (8,05; 45,55)	51,20 (109,40; 20,50)	<0,001
Procalcitonina, mediana (RI) ng/ml	0,13 (0,08; 0,35)	0,24 (0,10; 0,75)	0,001
Fracción inspirada de oxígeno al ingreso, mediana (RI)	80 (70; 100)	100 (70; 100)	0,005
Índice PaFiO ₂ (PaO ₂ /FiO ₂) al ingreso, mediana (RI)	107,5 (79,50; 154)	102 (73; 148)	0,127
Fracción inspirada de oxígeno al alta, mediana (RI)	55 (30; 70)	100 (100; 100)	<0,001
Índice PaFiO ₂ (PaO ₂ /FiO ₂) al alta, mediana (RI)	229 (149; 341,5)	71 (56; 104)	<0,001
Shock, n (%)	28 (28)	147 (68,7)	<0,001
Síndrome de distrés respiratorio agudo grave, n (%)	52 (52)	165 (77,1)	<0,001
Requerimiento de decúbito prono, n (%)	31 (31)	118 (55,1)	<0,001
Falla renal aguda, n (%)	13 (13)	118 (55,1)	<0,001
Falla renal aguda con requerimiento de hemodiálisis, n (%)	3 (3)	27 (12,6)	0,007
Días de estancia en UCI, mediana (RI)	9 (5; 16)	10 (6;15)	0,403

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Fracción inspirada de oxígeno (FIO₂); Índice PaFiO₂ (PaO₂/FiO₂); NEWS2 (National Early Warning Score 2); RI: Rango intercuartilico; SOFA (Sequential Organ Failure Assessment); UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

En la Figura 2 se puede observar la curva “ROC” para predecir mortalidad con los biomarcadores IL-6, PCR y PCT. En la Tabla 3 se visualiza que el valor del área bajo la curva obtenido para la IL-6 fue de 0,691 (IC 95: 0,629 – 0,754, p= <0,001), mientras que para la PCR fue de 0,588 (IC 95: 0,523 – 0,653, p= 0,012) y en el caso de la PCT de 0,612 (IC 95: 0,547 – 0,677, p= 0,001).

Figura 2. Curva ROC para predecir mortalidad con los biomarcadores IL-6, PCR y PCT.

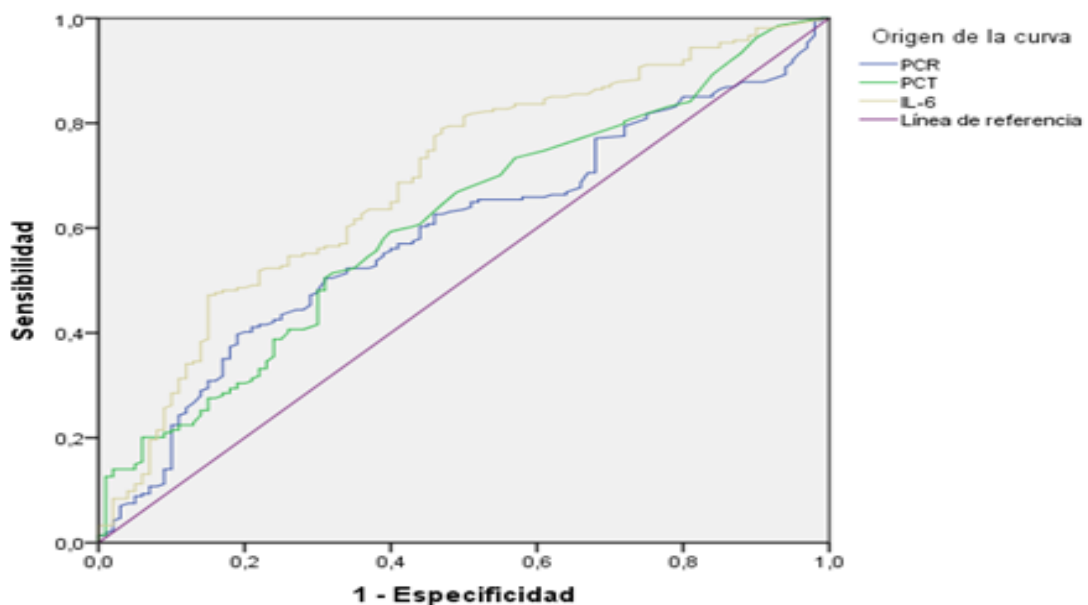
Variables de resultado de contraste	Área	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
IL-6	0,691	<0,001	0,629	0,754
PCR	0,588	0,012	0,523	0,653
PCT	0,612	0,001	0,547	0,677

IL-6: Interleucina 6, PCR: Proteína C reactiva y PCT: procalcitonina

Tabla 3. Area Under Curve (AUC) con sus respectivos intervalos de confianza

IL-6: Interleucina 6, PCR: Proteína C reactiva y PCT: procalcitonina

Para un valor de corte de IL-6 para predecir mortalidad de 18,45 pg/ml, la sensibilidad fue de 79%, la especificidad de 53%, el valor predictivo positivo (VPP) de 78% y el valor predictivo negativo (VPN) de 54%.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Se encontró una correlación positiva débil entre los valores de IL-6 y PCT (coeficiente de correlación de Pearson, 0,262 p= 0,001); IL-6 y PCR (coeficiente de correlación de Pearson, 0,137 p= 0,015) y PCT y PCR (coeficiente de correlación de Pearson, 0,86 p= 0,12).

Tabla 4. Resultados del análisis de regresión logística binaria para evaluar la capacidad predictiva de cada variable para predecir mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

Variable	Muerte		P
	OR	IC 95%	
IL-6 > 18,45pg/ml	4,235	2,538 – 7,068	<0,001
PCT (ng/ml)	1,040	0,971 – 1,113	0,264
PCR (mg/dl)	1,034	1,008 – 1,062	0,011
APACHE	1,118	1,067 – 1,172	<0,001
SOFA	1,335	1,199 – 1,486	<0,001
VM	20,232	9,008 – 45,442	<0,001
SHOCK	5,642	3,343 – 9,523	<0,001

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health*; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: Procalcitonina; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; VM: Ventilación mecánica.

En la Tabla 4 se muestran los resultados del análisis de regresión logística binaria donde puede observarse que un valor de IL-6 > 18,45 pg/ml (transformada como categórica), así como el requerimiento de VM o progresión a shock, presentaron de forma independiente, una mayor probabilidad de predecir mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

Tabla 5. Resultados del análisis de regresión logística multivariante para evaluar la capacidad predictiva de las variables para predecir mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

Variable	Muerte		P
	OR	IC 95%	
IL-6 > 18,45pg/ml	3,133	1,660 – 5,910	<0,001
PCT (ng/ml)	1,022	0,963 – 1,085	0,474
PCR (mg/dl)	0,990	0,959 – 1,023	0,552
APACHE	1,054	0,987 – 1,126	0,118
SOFA	1,072	0,920 – 1,250	0,372
VM	8,975	3,646 – 22,092	<0,001
SHOCK	2,340	1,242 – 4,409	0,009

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health*; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: Procalcitonina; SOFA:

Sequential Organ Failure Assessment; VM: Ventilación mecánica.

En la Tabla 5 se muestra el análisis multivariante, donde se denota la significación estadística para una IL-6 mayor de 18,45 pg/ml, necesidad de VM y presencia de shock.

DISCUSION

Este estudio fue diseñado para estudiar la capacidad predictiva de mortalidad en UCI, de los biomarcadores IL-6, PCR y PCT, en una cohorte de pacientes críticos con COVID-19 ingresados en una UCI polivalente. Los principales hallazgos del mismo son la insuficiente capacidad predictiva de mortalidad de la PCR y PCT, mientras que la IL-6 impresiona ser un biomarcador aceptable. Concretamente podemos decir, que la IL-6 con un valor de corte de 18,45 pg/ml registrado dentro de las 24 horas del ingreso a UCI presenta una adecuada capacidad predictiva de mortalidad. Esto podría ser de utilidad para los intensivistas para intensificar las medidas terapéuticas en pacientes con la mencionada entidad y aumento de IL-6.

Dado que la COVID-19 se ha extendido rápidamente por todo el mundo, la identificación temprana y el tratamiento oportuno de los casos graves es fundamental para el manejo adecuado. En estos pacientes puede observarse elevación de biomarcadores séricos (IL-6, PCR y PCT) y por lo tanto su aumento estaría asociado con la gravedad de la misma(16-18). Así, la IL-6 sería un factor clave en la tormenta de citoquinas incrementando la gravedad del SARS-CoV-2(3, 4, 19, 20). Estudios recientes han demostrado que los niveles elevados de IL-6 están asociados con la mortalidad de pacientes con COVID-19 grave(16, 21, 22). Guirao et al. en su cohorte de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, hallaron que los niveles séricos de IL-6 serían el predictor más eficaz de severidad de la enfermedad. La AUC para discriminar mortalidad o necesidad de UCI, según la curva ROC fue de 0,754, definiendo su mejor punto de corte en 35 pg/ml, con una sensibilidad del 71% y especificidad 89%. Por lo tanto, los pacientes con neumonía por COVID-19 y valores de IL-6 superiores a 35 pg/ml presentaban mayor riesgo de mortalidad cuando se ajustaron las variables confundidoras (OR = 20,00, IC 95 % 4,214-94-912, p = 0,0001)(23). En nuestro caso,

el AUC para predecir mortalidad en UCI con la curva ROC fue de 0,691 (IC 95: 0,629 – 0,754, $p = <0,001$), con un punto de corte de 18,45 pg/ml, que denotaba una sensibilidad del 79% y especificidad del 53%. Estos hallazgos demuestran una mayor sensibilidad, con una menor especificidad, respecto de los hallazgos de Guirao, en el contexto de que el punto de corte que nosotros hallamos fue menor. Es probable que los hallazgos de Guirao difieran de los nuestros, ya que su cohorte de pacientes presentaba neumonía por COVID-19 leve, moderada o grave, mientras que en nuestro trabajo es una cohorte de pacientes críticos con COVID-19 ingresados en una UCI polivalente donde no presentamos casos de cuadros leves o moderados.

Por otro lado, Liu et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis (17 artículos) para evaluar la asociación entre IL-6 y enfermedad grave y mortalidad en la enfermedad por COVID-19, obteniéndose un AUC de IL-6 de 0,531 (IC 95% 0,451 – 0,612) para predecir esta última. Entonces, según esta publicación, niveles aislados de IL-6 no se correlacionarían con la mortalidad(24). Aunque en este mismo estudio, se vio una adecuada correlación con la progresión de la enfermedad, presentando un AUC de 0,875 (IC 95% 0,821 – 0,931) para la misma. Resultados similares fueron cuestionados en el estudio LYMPHONIE, donde evaluaron a 36 pacientes sin COVID-19 y 27 pacientes con neumonía grave por COVID-19, demostrando que las concentraciones plasmáticas de IL-6 fueron mayores en pacientes sin COVID-19 que en aquellos con COVID-19 (460,4 pg/ml [138,2-4434,7] versus 121 pg/ml [75,7-236,6], $p=0,0003$), por lo que esto demuestra que probablemente no todos los grupos de pacientes graves presenten valores elevados de IL-6, siendo necesarias más investigaciones al respecto(25).

Además, en nuestro estudio se observó una notable diferencia entre sobrevivientes y no sobrevivientes en relación a IL-6, presentando un mayor valor en aquellos con

resultados desfavorables (16,70 pg/ml versus 51,20 pg/ml, $p=0,001$). Al mismo tiempo, se observó en nuestro trabajo una significancia estadística entre el valor de corte de IL-6 mayor a 18,45 pg/ml, requerimiento de VM y evolución a shock, al realizar el ajuste de regresión logística, por lo que la IL-6 podría considerarse como un predictor adecuado de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 ajustado por las variables confundidoras.

Por otra parte, en relación a la PCR en nuestro estudio observamos un nivel más alto de PCR entre los no sobrevivientes en comparación con sobrevivientes (11,95 mg/dl versus 8,55 mg/dl, $p= 0,023$) coincidiendo con lo expuesto en la literatura(2, 26, 27), sin embargo, al ajustar la misma por variables confundidoras, obtuvimos un mal desempeño como predictor de mortalidad. Esto se refuerza con la insuficiente capacidad predictiva de mortalidad de dicho biomarcador, expresado a través de una AUC de 0,588 (IC 95% 0,523– 0,523, $p=0,012$).

En contraposición a nuestros hallazgos, Ikeagwulonu et al. realizaron una amplia revisión bibliográfica (61 artículos) sobre la utilidad pronóstica en pacientes con COVID-19 leve a grave, demostrando que los casos graves tenían niveles más altos de PCR en comparación con los casos leves, por lo que la PCR fue estadísticamente significativa en la mayoría de los casos y sus niveles elevados estarían asociados con la gravedad de la COVID-19(2, 12, 28, 29). Otros artículos como el de Stringer et al. proponen que la PCR sería un biomarcador válido de muerte por COVID-19, de hecho, en su estudio un punto de corte óptimo de ≥ 40 mg/L se asoció de manera significativa con la mortalidad(30). Sin embargo, cuando se compara la capacidad predictiva de mortalidad de la PCR e IL-6, se observó que la IL-6 era la que presentaba una mayor capacidad (OR = 13,87) respecto de la PCR (OR = 7,09), ajustando por confundidores(31). En nuestro trabajo, se observó una mala capacidad predictiva de

muerte para la PCR. Esto plantea una disyuntiva respecto a los hallazgos de otros trabajos mencionados con anterioridad. Aquí se plantea una diferencia entre los hallazgos y la fisiopatología de la dinámica de producción, liberación y metabolismo de la PCR, debido a que el principal estímulo para su elevación lo constituye la IL-6. Por lo tanto, si reducimos el complejo proceso fisiopatológico de correlación lineal entre IL-6 y PCR, ambos biomarcadores deberían haber demostrado su utilidad para el objetivo estudiado. Sin embargo, esto no fue así, por lo que probablemente existan múltiples variables que influyan en este intrincado proceso inflamatorio.

En relación a la PCT, en nuestro estudio los valores de PCT fueron mayores entre los no sobrevivientes en comparación con sobrevivientes (0,24 ng/ml versus 0,13 ng/ml $p=0,001$) coincidiendo con lo expuesto en la literatura(14). La misma arrojó una insuficiente capacidad predicativa de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 presentando una AUC 0,612 (IC 95% 0,547 – 0,677, $p=0,001$). De hecho, en el análisis multivariante los valores de PCT no se asociaron de forma independiente con la mortalidad en la UCI (OR 1,022; IC 95% 0,963 – 1,085, $p=0,474$).

Ante un valor elevado de PCT en pacientes con COVID-19 no solamente debería evaluarse coinfección bacteriana(32, 33) sino también progresión de la enfermedad(34). Esto quedó demostrado por Tong Minh et al. donde aquellos pacientes con valores más altos de PCT presentaban correlación con la gravedad de la enfermedad. De hecho, en el análisis univariante corregido por la coinfección bacteriana la PCT permaneció alta en aquellos pacientes graves con COVID-19(35). En el estudio realizado por Tang et al. se evaluó a 100 pacientes con COVID-19 dividiéndolos en grupos leves ($n= 56$), grave ($n= 28$) y crítico ($n=16$) observando diferencia significativa en los niveles de PCT entre los grupos (leves, $0,23 \pm 0,13$ ng/ml; grave, $0,38 \pm 0,16$ ng/ml; crítica, $0,73 \pm 0,36$ ng/ml, $p=0,05$). Por lo cual, según este

estudio y otros con características similares demostraron que la PCT estaría asociada con la gravedad de COVID-19(16, 29, 32, 36, 37). De hecho, Cowman et al. expuso en su estudio que un nivel inicial de PCT >0,5 ng/ml estaría relacionada a mayor probabilidad de presentar lesión renal aguda (OR = 1,7, p= 0,001), ingreso en UCI (OR = 2,7, p< 0,001) y muerte (OR = 4,2, p< 0,001)(32)

Mientras que algunos autores sugieren que la PCT es un marcador de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 independientemente del estado de coinfección(32, 38) otros no encontraron correlación entre niveles elevados de PCT y mortalidad hospitalaria, duración de la estadía hospitalaria o en UCI, como en el estudio de Jackson et al., donde el modelo de regresión logística binaria multivariable no demostró relación entre la PCT y la mortalidad (OR = 1,00; IC del 95 %: 0,97 a 1,02, p=0,713). El análisis de Kaplan-Meier no reveló evidencia estadística de una diferencia entre los grupos PCT y la duración de la estancia hospitalaria (p= 0,144 para 0,25 ng/ml, p=0,368 para 0,50 ng/ml) o la duración de la estancia en UCI (p=0,986 para 0,25 ng/ml, p=0,771 para 0,50 ng/ml)(39). Estos hallazgos coinciden con los de nuestra población, pero aún faltan estudios que nos permitan avanzar en el conocimiento de la utilidad pronóstica de la PCT en la COVID-19.

En base a todo lo previamente expuesto, debemos remarcar que resta un largo camino por delante para evaluar completamente la utilidad pronóstica de los biomarcadores IL-6, PCR y PCT en pacientes críticos con COVID-19.

Las limitaciones encontradas en este trabajo fueron, en primer lugar, que los biomarcadores séricos (IL-6, PCR y PCT) se registraron dentro de las 24 horas del ingreso a UCI, no realizándose pruebas secuenciales seriadas durante la estadía de los pacientes en la misma, por lo cual a pesar de presentar altas concentraciones

plasmáticas de IL-6, las mediciones aisladas pueden no ser suficientes para usarse como una herramienta para predecir mortalidad. La variación en sucesivas mediciones de los biomarcadores probablemente puede predecir mejor la mortalidad de los pacientes. Además, este estudio fue de diseño unicéntrico, por lo cual, para sentar una mejor base de los hallazgos sería conveniente una evaluación multicéntrica y prospectiva. También debemos resaltar, que este estudio se centró en casos graves, por lo que nuestros hallazgos sobre el papel potencial de la IL-6 para predecir mortalidad en pacientes críticos no sería aplicable a casos no graves. Por otro lado, la medición de IL-6 pese a presentar un resultado aceptable para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19, no está ampliamente disponible en todos los centros, pudiendo resultar dificultoso su dosaje, mientras que la medición de la PCR, si bien es económica y de mayor accesibilidad para la mayoría de los centros, mostro una capacidad predictiva no adecuada en nuestro estudio. Debemos resaltar también, que en este estudio no se evaluó la asociación entre vacunas contra SARS-CoV-2 y biomarcadores (IL-6, PCR y PCT) por lo cual no podemos dilucidar si las vacunas tuvieron injerencia en la evolución de esta cohorte de pacientes y en la capacidad predictiva de los biomarcadores, pese a que en general la vacunación en pacientes con COVID-19 juega un papel fundamental en la evolución de la enfermedad(40-45)

Como conclusión, en nuestro estudio, la IL-6 presento una mayor significancia estadística, en relación a PCR y PCT, para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 y por lo tanto tiene un valor diagnostico potencial en COVID-19 pudiendo ayudar a mejorar el manejo en UCI de pacientes críticos con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Frontiers in immunology*. 2021;12:613422.
2. Yitbarek GY, Walle Ayehu G, Asnakew S, Ayele FY, Bariso Gare M, Mulu AT, et al. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review. *SAGE open medicine*. 2021;9:20503121211050755.
3. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;127:104370.
4. Zumla A, Wang FS, Ippolito G, Petrosillo N, Agrati C, Azhar EI, et al. Reducing mortality and morbidity in patients with severe COVID-19 disease by advancing ongoing trials of Mesenchymal Stromal (stem) Cell (MSC) therapy - Achieving global consensus and visibility for cellular host-directed therapies. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;96:431-9.
5. Corbacho Re MF, Rocchetti NS, Settecase CJ, Bagilet DH. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia. *Medicina clinica*. 2019;152(6):216-21.
6. Moretti D, Ramirez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quaglino MB. [Usefulness of procalcitonin upon admission to intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis]. *Med Intensiva*. 2013;37(3):156-62.
7. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. [C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit]. *Med Intensiva*. 2008;32(9):424-30.

8. Rocchetti NS BD, Settecase CJ. Valor pronóstico de la proteína C reactiva en ancianos con enfermedades críticas. *Revista Argentina de Terapia Intensiva*. 2020;37(1):10.
9. Ceci FM, Fiore M, Gavaruzzi F, Angeloni A, Lucarelli M, Scagnolari C, et al. Early Routine Biomarkers of SARS-CoV-2 Morbidity and Mortality: Outcomes from an Emergency Section. *Diagnostics*. 2022;12(1).
10. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1708.
11. Donoso-Navarro E, Arribas Gomez I, Bernabeu-Andreu FA. IL-6 and Other Biomarkers associated with Poor Prognosis in a Cohort of Hospitalized Patients with COVID-19 in Madrid. *Biomarker insights*. 2021;16:11772719211013363.
12. Mosquera-Sulbaran JA, Pedreanez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Reviews in medical virology*. 2021;31(6):e2221.
13. Houghton R, Moore N, Williams R, El-Bakri F, Peters J, Mori M, et al. C-reactive protein-guided use of procalcitonin in COVID-19. *JAC-antimicrobial resistance*. 2021;3(4):dlab180.
14. Zattera L, Veliziotis I, Benitez-Cano A, Ramos I, Larranaga L, Nunez M, et al. Early procalcitonin to predict mortality in critically ill COVID-19 patients: a multicentric cohort study. *Minerva anesthesiologica*. 2022.
15. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected 2020:10.
16. Tang J, Lin J, Zhang E, Zhong M, Luo Y, Fu Y, et al. Serum IL-6 and procalcitonin are two promising novel biomarkers for evaluating the severity of COVID-19 patients. *Medicine*. 2021;100(22):e26131.

17. Luporini RL, Rodolpho JMA, Kubota LT, Martin A, Cominetti MR, Anibal FF, et al. IL-6 and IL-10 are associated with disease severity and higher comorbidity in adults with COVID-19. *Cytokine*. 2021;143:155507.
18. Broman N, Rantasarkka K, Feuth T, Valtonen M, Waris M, Hohenthal U, et al. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. *Annals of medicine*. 2021;53(1):410-2.
19. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO molecular medicine*. 2020;12(7):e12421.
20. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(6):812-21.
21. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews*. 2020;19(6):102537.
22. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(5):105954.
23. Guirao JJ, Cabrera CM, Jimenez N, Rincon L, Urra JM. High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19. *Molecular immunology*. 2020;128:64-8.
24. Liu X, Wang H, Shi S, Xiao J. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate medical journal*. 2021.

25. Blot M, Bourredjem A, Binquet C, Piroth L, Group LS. Is IL-6 the Right Target in COVID-19 Severe Pneumonia? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2021;203(1):139-40.
26. Lentner J, Adams T, Knutson V, Zeien S, Abbas H, Moosavi R, et al. C-reactive protein levels associated with COVID-19 outcomes in the United States. *Journal of osteopathic medicine*. 2021;121(12):869-73.
27. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(16):2174-9.
28. Ikeagwulonu RC, Ugwu NI, Ezeonu CT, Ikeagwulonu ZC, Uro-Chukwu HC, Asiegbu UV, et al. C-Reactive Protein and Covid-19 Severity: A Systematic Review. *West African journal of medicine*. 2021;Vol. 38(10):1011-23.
29. Tahery N, Khodadost M, Jahani Sherafat S, Rezaei Tavirani M, Ahmadi N, Montazer F, et al. C-reactive protein as a possible marker for severity and mortality of COVID-19 infection. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2021;14(Suppl1):S118-S22.
30. 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. *International journal of epidemiology*. 2021;50(2):420-9.
31. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PloS one*. 2020;15(8):e0238160.

32. Cowman K, Rossi J, Gendlina I, Guo Y, Liu S, Szymczak W, et al. Elucidating the role of procalcitonin as a biomarker in hospitalized COVID-19 patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2022;103(4):115721.
33. Gonzalez L, Holman T, Waite D, Abenojar P. Experience with procalcitonin use during the COVID-19 pandemic. *European journal of internal medicine*. 2022.
34. Cortes MF, de Almeida BL, Espinoza EPS, Campos AF, Moura M, Salomao MC, et al. Corrigendum to "Procalcitonin as a biomarker for ventilator associated pneumonia in COVID-19 patients: Is it an useful stewardship tool?" [*Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;101(2):115344]. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2022:115698.
35. Tong-Minh K, van der Does Y, Engelen S, de Jong E, Ramakers C, Gommers D, et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC infectious diseases*. 2022;22(1):165.
36. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2020;14:1753466620937175.
37. Mazaheri T, Ranasinghe R, Al-Hasani W, Luxton J, Kearney J, Manning A, et al. A cytokine panel and procalcitonin in COVID-19, a comparison between intensive care and non-intensive care patients. *PloS one*. 2022;17(5):e0266652.
38. Twe CW, Khoo DKY, Law KB, Ahmad Nordin NSB, Sathasivan S, Lim KC, et al. The role of procalcitonin in predicting risk of mechanical ventilation and mortality among moderate to severe COVID-19 patients. *BMC infectious diseases*. 2022;22(1):378.

39. Jackson I, Jaradeh H, Aurit S, Aldamen A, Narechania S, Destache C, et al. Role of procalcitonin as a predictor of clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2022;119:47-52.
40. Lytras T, Kontopidou F, Lambrou A, Tsiodras S. Comparative effectiveness and durability of COVID-19 vaccination against death and severe disease in an ongoing nationwide mass vaccination campaign. *Journal of medical virology*. 2022.
41. Aslam J, Rauf Ul Hassan M, Fatima Q, Bashir Hashmi H, Alshahrani MY, Alkhathami AG, et al. Association of disease severity and death outcome with vaccination status of admitted COVID-19 patients in delta period of SARS-COV-2 in mixed variety of vaccine background. *Saudi journal of biological sciences*. 2022;29(7):103329.
42. de Miguel-Arribas A, Aleta A, Moreno Y. Impact of vaccine hesitancy on secondary COVID-19 outbreaks in the US: an age-structured SIR model. *BMC infectious diseases*. 2022;22(1):511.
43. De Matteis A, Turkmen Ceylan FB, Urpis E. Which vaccination strategy against COVID-19? *International health*. 2022.
44. Van Nguyen P, Huynh TLD, Ngo VM, Nguyen HH. The race Against Time to Save Human Lives During the COVID-19 With Vaccines: Global Evidence. *Evaluation review*. 2022:193841X221085352.
45. Shamabadi A, Akhondzadeh S. Coronavirus Vaccination and Mortality in the Omicron Outbreak in Iran: Mortality Reduction due to Attenuated Pathogenicity and Booster Vaccine Doses. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2022;14(2):102-3.