

Interleucina-6 versus Ferritina, Dímero-D en el Síndrome de liberación de citocinas, en pacientes críticos Covid-19

Interleukin-6 versus Ferritin and D-Dimer in the Cytokine release Syndrome in critically ill Covid-19 patients.

Rommer Alex Ortega Martínez^{1,a}, Elizabeth Gutiérrez García^{2,b},
Carla Alejandra Arellano Valdivia^{3,c}

Resumen

Introducción: La inexistencia de una definición clara del síndrome de liberación de citocinas (SLC), permitió a este estudio, analizar la utilidad de la interleucina-6 (IL-6), ferritina y dímero-D (DD) con otras variables y su evolución clínica. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, observacional y analítico, desde octubre del 2020 hasta julio 2021, en 125 pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud, Cochabamba-Bolivia; se solicitaron los tres marcadores y otros exámenes, para determinar correlaciones, sobrevida y relación con el SLC. **Resultados:** La media de ferritina fue 1193,7±814,8 ng/ml, del dímero-D 1427±1005 ng/ml y de la IL-6 58,5±34,1 pg/mL; no se constató asociación estadística entre estos marcadores, si un Rho de Spearman de 0,5 entre la ferritina y DD ($p<0,05$) en pacientes que fallecieron, además de asociaciones entre sexo masculino y ferritina; entre el DD y disnea; y la IL-6 con traqueostomía. La sobrevida fue 9 días IC 95% (8,02-9,98) con valores similares del DD y ferritina, tanto con los niveles normales y elevados. Los valores del área bajo la curva (ABC) no mostraron predicción en la mortalidad, si una tasa del 70%. La sobrevida en los que no padecieron un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) fue mejor, con ocho días ($p=0,011$). **Discusión:** No es posible relacionar al SLC con la IL-6, DD y ferritina, menos definirla con fiebre, leucocitosis, fallo renal, traqueostomía, por los valores heterogéneos de la IL-6 en relación con el COVID-19 y otras patologías inflamatorias; aún queda en duda la postura de una enfermedad hipoinflamatoria más que una hipercitocinemia.

Palabras clave: dímero-D, ferritina, interleucina-6, síndrome de liberación de citoquinas

Abstract

Introduction: The lack of a clear definition of cytokine release syndrome (CRS) allowed this study to analyze the utility of interleukin-6 (IL-6), ferritin, and D-dimer (DD) with other variables and their clinical evolution. **Methods:** A prospective, observational, and analytical study was conducted from October 2020 to July 2021 in 125 patients in the intensive care unit (ICU) of Hospital Obrero Nro. 2 of the Caja Nacional de Salud in Cochabamba, Bolivia. The three markers and other exams were requested to determine correlations, survival, and relationship with CRS. **Results:** The mean ferritin was 1193.7±814.8 ng/ml, D-dimer 1427±1005 ng/ml, and IL-6 58.5±34.1 pg/mL. No statistical association was found between these markers, but a Spearman's Rho of 0.5 between ferritin and DD ($p<0.05$) was found in patients who died. In addition, there were associations between male gender and ferritin, DD and dyspnea, and IL-6 and tracheostomy. Survival was 9 days 95% CI (8.02-9.98) with similar values of DD and ferritin for both normal and elevated levels. The values of the area under the curve (AUC) did not show prediction of mortality, but a rate of 70%. Survival was better in those who did not suffer from acute respiratory distress syndrome (ARDS), with eight days ($p=0.011$). **Conclusions:** It is not possible to relate CRS to IL-6, DD, and ferritin, or to define it with fever, leukocytosis, renal failure, tracheostomy, due to the heterogeneous values of IL-6 in relation to COVID-19 and other inflammatory pathologies. The position of a hypoinflammatory disease rather than a hypercytokinemia remains in doubt.

Keywords: d-dimer, ferritins, interleukin-6, cytokine release syndrome

La definición del síndrome de tormenta de citocinas concerniente a la enfermedad por Coronavirus 2019 (Covid-19), apareció en un periodo temprano de la pandemia del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus

2 (SARS-CoV-2) para exponer que varios pacientes se comprometen gravemente con un síndrome de dificultad respiratoria severa, falla multiorgánica y muerte; muchos autores postularon que esta tormenta de citocinas se asociaba con la gravedad de la enfermedad; por otro lado, existen varias comparaciones de esta hipercitocinemia, además de una respuesta inmunitaria desregulada, con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), con la tormenta de citocinas en los síndromes de linfocitosis hemofagocítica, síndromes autoinflamatorios y el síndrome de liberación de citoquinas de la terapia de células T con antígenos quiméricos¹.

Algunos autores sostienen al síndrome de liberación

¹Médico especialista en Medicina Interna y Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud, Cochabamba, Bolivia.

²<https://orcid.org/0000-0001-8702-3405>

³Médico residente de 2do año de Medicina Crítica y Terapia Intensiva del Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud. <https://orcid.org/0000-0002-9448-0003>

⁴Estudiante de 6º año de la carrera de Medicina, Universidad del Valle.

⁵<https://orcid.org/0000-0003-4332-3224>

*Correspondencia a: Rommer Alex Ortega Martínez

Correo electrónico: rommeralexo@gmail.com

Recibido: 22 de mayo de 2022. Aceptado: 15 de octubre de 2022

de citocinas (SLC) con un marco conceptual engañoso, refiriendo algunas dudas, como la falta de una definición clara para este síndrome; los niveles medidos de interleucina-6 (IL-6) son relativamente bajos en Covid-19; por lo que debe caracterizarse como una vasculopatía hipoinflamatoria en lugar de un síndrome de hiperCitocinemia hiperinflamatoria; de esta manera la terapia inmunomoduladora no tendría utilidad en el Covid-19; desde otro punto de vista muchos expertos refieren a este síndrome como un fenotipo clínico, con una desregulación inmunitaria con la activación continua de linfocitos y macrófagos, resultando en la liberación de grandes cantidades de citocinas y una angustiante inflamación sistémica, con falla multiorgánica y elevada mortalidad, sobre todo en pacientes con muchas comorbilidades y personas de la tercera edad¹; algunos autores consideran al SLC con la elevación de la ferritina más de 2 000 ng/ml, dímero D más de 1000 ng/ml, asociado a leucopenia, incremento de la proteína C-reactiva (PCR) y lactato deshidrogenasa (LDH), reafirmando una falta de definición idónea².

De acuerdo con Ruán et al, como se cita en Mojtabavi H. et al, la hiperinflamación impulsada por virus podría relacionarse con niveles elevados de ferritina e interleucina-6 (IL-6), además de la Proteína C reactiva (PCR) sérica elevada, una proteína cuya expresión está impulsada por la IL-6 y también sería un biomarcador de gravedad en el Covid-19; se ha informado que el DD identifica a los pacientes con Covid-19 en riesgo de desarrollar una enfermedad grave y muerte, sin embargo, los valores de corte de estos biomarcadores no están bien establecidos^{3,4}.

También se considera que la tormenta de citocinas es causa de la elevada mortalidad del SLC, así como en otras patologías, tal es el caso del síndrome de activación de macrófagos (SAM) y en la neumonía por el virus H1N1, esto plantea la duda si los procesos que generan tormentas de citocinas son los mismos o difieren en todas estas y otras patologías; habitualmente los pacientes con SLC grave presentan hipotensión, fiebre, inestabilidad hemodinámica, aumento de la permeabilidad vascular, niveles bajos de fibrinógeno, aumento de los niveles de dímeros D, aumento de la angiopoyetina-2 y el factor de von Willebrand, así como la activación crónica de la cascada de la coagulación; otras alteraciones bioquímicas notificadas con frecuencia incluyen niveles elevados de ferritina y PCR; si bien el SLC se ha visto tradicionalmente como un síndrome mediado por células T, investigaciones recientes han propuesto que los niveles de inflamación y daño tisular observados en esta afección están mediados por el factor de necrosis tumoral (TNF- α), la IL-6, IL-1 y óxido nítrico (ON) secretados por macrófagos y monocitos; varias líneas de evidencia sugieren que la activación endotelial, su disfunción y posterior aumento de la permeabilidad juegan un papel vital en el desarrollo, mantenimiento y exacerbación del SLC. Se observan niveles extremadamente altos de IL-6 en pacientes con SLC con síntomas graves, en comparación con aquellos con un perfil de enfermedad más leve; esta respalda la rápida resolución de la condición con el uso del Tocilizumab, antagonista del receptor de IL-6, sin embargo aun con muchas falencias⁵, como en el

estudio de Declercq J. et al, un ensayo clínico controlado, abierto en 16 hospitales de Bélgica, donde compararon el uso de Anti IL-1 (anakinra) y anti IL-6 (siltuximab, tocilizumab) y no encontraron diferencia en la evolución clínica, mejoría del SOFA, falla respiratoria hipoxémica y menos en la sobrevida de los pacientes².

Es menester avanzar en la explicación de la fisiopatología del Covid-19, con la elevación de varios marcadores, definir el Síndrome de tormenta de citocinas y el Síndrome de liberación de citocinas, por lo que planteamos nuestro objetivo enfocado en evaluar la utilidad de la IL-6, ferritina, dímero D en el SLC en pacientes críticos con Covid-19 y su evolución en el Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud.

Material y métodos

Este es un estudio prospectivo, observacional y analítico realizado en el Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud (CNS), en Cochabamba, Bolivia, en el periodo de octubre del 2020 hasta julio del 2021; se incluyeron pacientes mayores a 18 años, con necesidad de hospitalización en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI); con diagnóstico de Covid-19 con prueba molecular (RT-PCR) positiva; pacientes con laboratorios de interleucina-6, ferritina, dímero-D tomados y clínica registrada. Se excluyeron a los pacientes que no se encontraron en la UTI COVID-19 con importante compromiso de la perfusión tisular (ritmo urinario < a 0,5 ml/k/hora, mala perfusión periférica y soporte vasopresor con noradrenalina > a 0,15 ug/K/min); además pacientes con trauma de cráneo severo que requerían sedación profunda y pacientes embarazadas, con periodo de lactancia.

Se obtuvo un promedio de 226 pacientes como universo y según el cálculo del tamaño de muestra, con un margen de error máximo admitido del 5,9%, se consiguieron 125 pacientes como tamaño de la población, con un nivel de confianza de 95%; la técnica de muestreo fue no probabilístico y consistió en el llenado de una hoja de recolección de datos y un consentimiento informado que se enfocó sobre todo para los primeros 25 pacientes que se enviaron a un laboratorio particular, donde se utilizó un equipo de sistema de inmunoensayo por quimioluminiscencia amplificada, automatizada (IMMULITE 1000), ya que hasta ese momento el Hospital Obrero Nro. 2 no contaba con la IL-6; tras realizar los trámites correspondientes se pudo obtener el reactivo para la institución, completando 100 pacientes más, haciendo un total de 125 pacientes, con un equipo de quimioluminiscencia (CLIA) (SNIBE MAGLUMI 2000 PLUS).

Los datos obtenidos, fueron codificados y tabulados en el programa SPSS versión 24, Microsoft Excel y el software estadístico R versión 3.0.1 (R Project, 201^{3-6,9}). Inicialmente se aplicó un análisis exploratorio de datos; para la validación estadística los resultados descriptivos fueron reportados como números y porcentajes, como medianas, rangos e intercuartiles (IQR); además para cada una de las variables cuantitativas se recurrió a realizar un análisis de normalidad por el método de Kolmogorov - Smirnov, para poder decidir el curso de los análisis ulteriores. Se emplearon pruebas no paramétricas

como el coeficiente de correlación Rho Spearman para la IL-6, ferritina y dímero-D per se y con otros laboratorios.

Dentro el análisis comparativo de distribuciones Se empleó la prueba de suma de rangos de Wicoxon (U de Mann-Whitney), para comparar dos distribuciones y la prueba de Kruskal-Wallis, para comparar 3 o más grupos; en todos los casos, se empleó el valor de 0,05 para decidir sobre el rechazo o no de la hipótesis nula (nivel de alfa); los factores de agrupación considerados en este análisis fueron: Sexo, ARM, Traqueostomía, fallo renal, hemodiálisis, SDR severo, disnea, fiebre, choque séptico y leucopenia; se trazaron curvas de supervivencia considerando los días de internación en UTI como tiempo de análisis y el resultado al alta (vivo o muerto).

Los valores de corte empleados fueron:

- Ferritina: > o < 350 ng/ml.
- Interleucina-6: > o < 7 pg/ml.
- Dímero-D: > o < 0,5µg/ml FEV (500 ng/ml).

Por otro lado, también se efectuó un ensayo para obtener posibles puntos de corte relacionados con el resultado de muerte al alta; el ensayo se realizó mediante el cálculo de curvas ROC para las distribuciones. Este estudio consiguió la aprobación del Comité de Ética del Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud.

Resultados

Se incluyeron 226 pacientes, desde octubre 2020 a julio 2021,

de los cuales a 125 se han realizado las pruebas de interleucina-6, dímero D y ferritina, además de otros laboratorios. La media de ferritina fue de $1\ 193,7 \pm 814,8$ ng/ml, los valores oscilaron entre 123 y 3 000 ng/ml. La dispersión para los valores de ferritina es similar para el total de la distribución, si es que se comparan hombres y mujeres en el grupo de investigación; sin embargo, para el caso de las mujeres, existe una mayor concentración de valores en la porción del medio de la distribución (IQR mucho más homogéneo); la mediana para varones es superior a las de las mujeres, con 986 y 820 ng/ml, respectivamente (Figura 1a).

Los valores de dímero-D son altamente heterogéneos, al igual que las otras variables de interés presentadas; el coeficiente de variación (CV) es de 70%, la media de la distribución es de $1\ 427 \pm 1\ 005$ ng/ml; los datos muestran mayor densidad en la primera mitad de la distribución como en el caso de la Ferritina, la densidad de casos para las mujeres es mayor dentro IQR, en comparación con la distribución de los varones. Sin embargo, el rango es similar en ambos grupos. La media de los valores para la distribución de las mujeres es de $1\ 109 \pm 776$ y para los varones es de $1\ 555 \pm 1062$ ng/ml. En ambos casos, la heterogeneidad es elevada ($CV \approx 70\%$) (Figura 1b).

Los valores de IL-6 son ligeramente más homogéneos en comparación con los anteriores 2 casos (60% vs. 70% en los valores de CV); la media es de $58,5 \pm 34,1$ pg/mL; el valor del

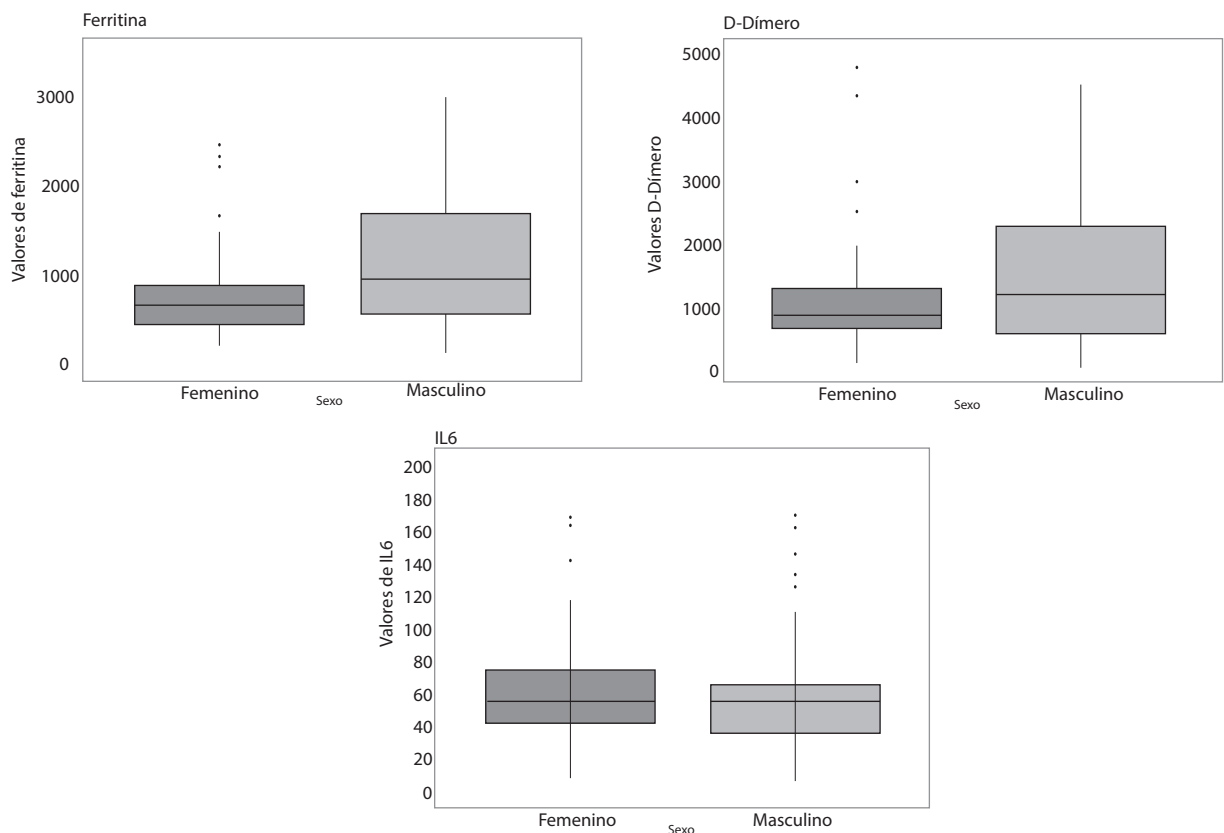


Figura 1. Valores (medianas) de Ferritina, dímero-D e interleucina-6 de acuerdo al sexo

Tabla 1. Estimadores para las distribuciones de ferritina, IL-6 y dímero-D

Estimador	Ferritina (ng/ml)	Interleucina-6 (pg/ml)	Dímero-D (ng/ml)
Media	1193,7	58,5	1427,2
IC (95%)	LI	1039,7	1237,2
	LS	1347,7	1617,1
Mediana	890,0	56,0	1234,0
Desviación típica	814,8	34,1	1005,1
Mínimo	123,0	6,0	64,0
Máximo	3000,0	168,9	4526,0
Rango	2877,0	162,9	4462,0
IQR	1112,0	32,1	1273,3

IC: Intervalo de confianza LI: Límite inferior LS: Límite superior
 IQR: Rango intercuartil

IQR es de 32 unidades, con una menor dispersión en esta porción de la distribución, si se compara con rango total (i. e. 163 unidades); también puede apreciarse que existe una mayor cantidad de valores extremos. Al parecer existe una menor divergencia entre los valores de IL-6 agrupados por sexo; la heterogeneidad del grupo de las mujeres es ligeramente superior, de acuerdo con los coeficientes de variación calculados (63%, en comparación con 55% para los varones); la media de valores de IL-6 es de 64±40 pg/ml para

las mujeres y 56±31 pg/ml para los varones (Figura 1c). Desde otra perspectiva los estimadores para la distribución de la IL-6, DD y ferritina, se presentan en la tabla 1.

De los 125 pacientes, 78 (36%) eran mujeres; en relación con la práctica de la traqueostomía, únicamente se realizó en 12 pacientes, de los cuales en 11 de ellos presentaron un valor encima del punto de corte de la ferritina (>351 ng/ml); de los que no se practicaron el procedimiento, 98 pacientes (79%) presentaron un valor por encima del punto de corte;

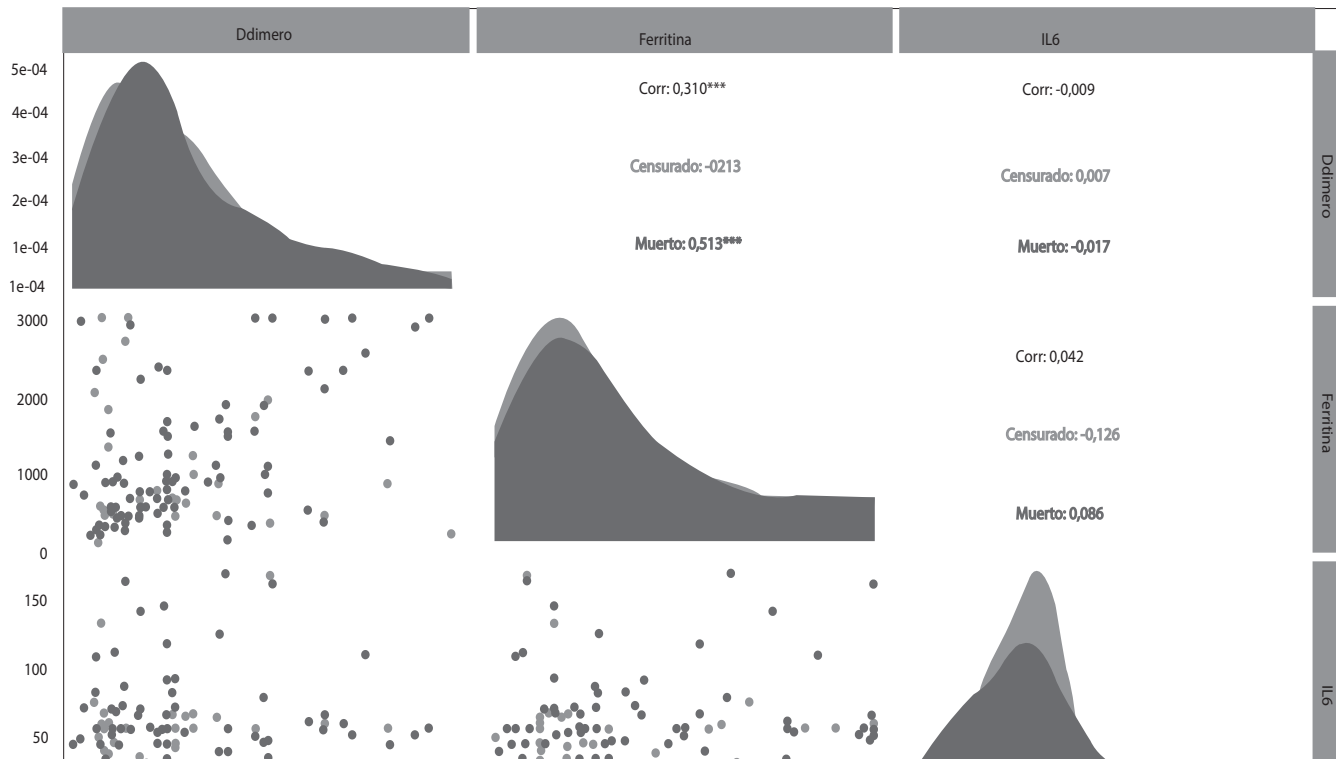


Figura 2. Matriz de correlaciones entre Ferritina, dímero-D e IL-6 (Vivo o muerto)

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos con dímero D, ferritina e Interleucina-6.

		Rango IL-6			Rango dímero D			Rango ferritina		
		menos de 7 pg/ml	mas de 7,1 pg/ml	Valor de P	menos de 500 (0,5 µgFEV/ mL)	mas de 501 (0,5 µgFEV/ mL)	Valor de p	menos de 350 ng/ml	mas de 351 ng/ml	Valor de p
Género	Femenino, n (%)	0	41 (33)	0,48	7 (6)	34 (27)	0,91	7 (6)	34 (27)	0,22
	Masculino, n (%)	1 (1)	83 (66)		15 (12)	69 (55)		8 (6)	76 (61)	
Tos	SI, n (%)	1 (1)	97 (78)	0,59	21 (17)	77 (62)	0,03	15 (12)	83 (66)	0,03
	NO, n (%)	0	27 (22)		1 (1)	26 (21)		0	27 (22)	
Fiebre	SI, n (%)	1 (1)	99 (80)	0,62	18 (15)	82 (66)	0,87	14 (11)	86 (69)	0,18
	NO, n (%)	0	24 (19)		4 (3)	20 (16)		1 (1)	23 (19)	
Disnea	SI, n (%)	1 (1)	109 (87)	0,71	22 (18)	88 (70)	0,05	15 (12)	95 (76)	0,12
	NO, n (%)	0	15 (12)		0	15 (12)		0	15 (12)	
HTA	SI, n (%)	0	34 (27)	0,53	5 (4)	29 (23)	0,60	2 (2)	32 (26)	0,19
	NO, n (%)	1 (1)	90 (72)		17 (14)	64 (59)		13 (10)	78 (62)	
DM	SI, n (%)	0	30 (24)	0,57	3 (2)	27 (22)	0,21	2 (2)	28 (22)	0,30
	NO, n (%)	1 (1)	94 (75)		19 (15)	76 (61)		13 (10)	82 (66)	
Obesidad	SI, n (%)	0	52 (42)	0,39	9 (7)	43 (34)	0,94	5 (4)	47 (38)	0,48
	NO, n (%)	1 (1)	72 (58)		13 (10)	60 (48)		10 (8)	63 (50)	
GB	menos de 10000, n (%)	0	47 (38)	0,43	9 (7)	38 (30)	0,72	5 (4)	42 (34)	0,71
	mas de 10000, n (%)	1 (1)	77 (62)		13 (10)	65 (52)		10 (8)	68 (54)	
SDRA Severo	SI, n (%)	1 (1)	107 (86)	0,69	20 (16)	88 (70)	0,49	14 (11)	94 (75)	0,40
	NO, n (%)	0	17 (14)		2 (2)	15 (12)		1 (1)	16 (13)	
Días de hospitalización	menos de 5 días	1 (1)	56 (45)	0,54	10 (8)	47 (38)	0,95	8 (6)	49 (39)	0,67
	6 a 10 días	0	37 (30)		7 (6)	30 (24)		3 (2)	34 (27)	
	mas de 11 días	0	31 (25)		5 (4)	26 (21)		4 (3)	27 (22)	
Traqueostomía	SI, n (%)	1 (1)	11 (9)	0,002	1 (1)	11 (9)	0,40	1 (1)	11 (9)	0,67
	NO, n (%)	0	112 (90)		20 (16)	92 (74)		14 (11)	98 (79)	
Fallo renal	SI, n (%)	0	24 (20)	0,62	7 (6)	17 (14)	0,07	5 (4)	19 (15)	0,14
	NO, n (%)	1 (1)	98 (80)		14 (11)	85 (69)		10 (8)	89 (72)	
ARM	VNI	1(1)	25 (20)	0,27	6 (5)	20 (16)	0,49	2 (2)	24 (19)	0,81
	VCV	0	43 (34)		6 (5)	37 (30)		6 (5)	37 (30)	
	PC	0	54 (43)		9 (7)	45 (36)		7 (6)	47 (38)	
	Otra	0	2 (2)		1 (1)	1 (1)		0	2 (2)	
Estado de alta	Vivo	0	33 (27)	0,54	9 (7)	24 (19)	0,06	3 (2)	30 (24)	0,52
	Fallecido	1 (1)	89 (72)		12 (10)	78 (63)		12 (10)	78 (63)	

HTA: Hipertensión arterial DM: Diabetes Mellitus GB: Glóbulos blancos SDRA: Síndrome de distres respiratorio agudo

ARM: Asistencia respiratoria mecánica VNI: Ventilación no invasiva VCV: Ventilación por volumen control PC: Ventilación por presión co.

en el caso del dímero-D la presentación fue similar con 92 pacientes (74%) que no se practicaron la traqueostomía y presentaron un valor por encima de 500 ng/mL. Referente a la presencia del fallo renal, el valor de la ferritina fue más elevado en los que no presentaron dicha complicación con 89 pacientes (72%), desde otro punto de vista, en los varones, la ocurrencia de valores que exceden los valores normales,

tiene una relación aproximada de 4:1; de forma similar con el dímero D también presento valores altos en los que no padecieron falla renal; en caso de los varones, los pacientes con fallo renal y que tuvieron valores de DD superiores a los normales se presentaron en proporción 3:1; estos resultados se repitieron con la hemodiálisis (Tabla 2)

En cuanto a la asistencia respiratoria mecánica se tomaron

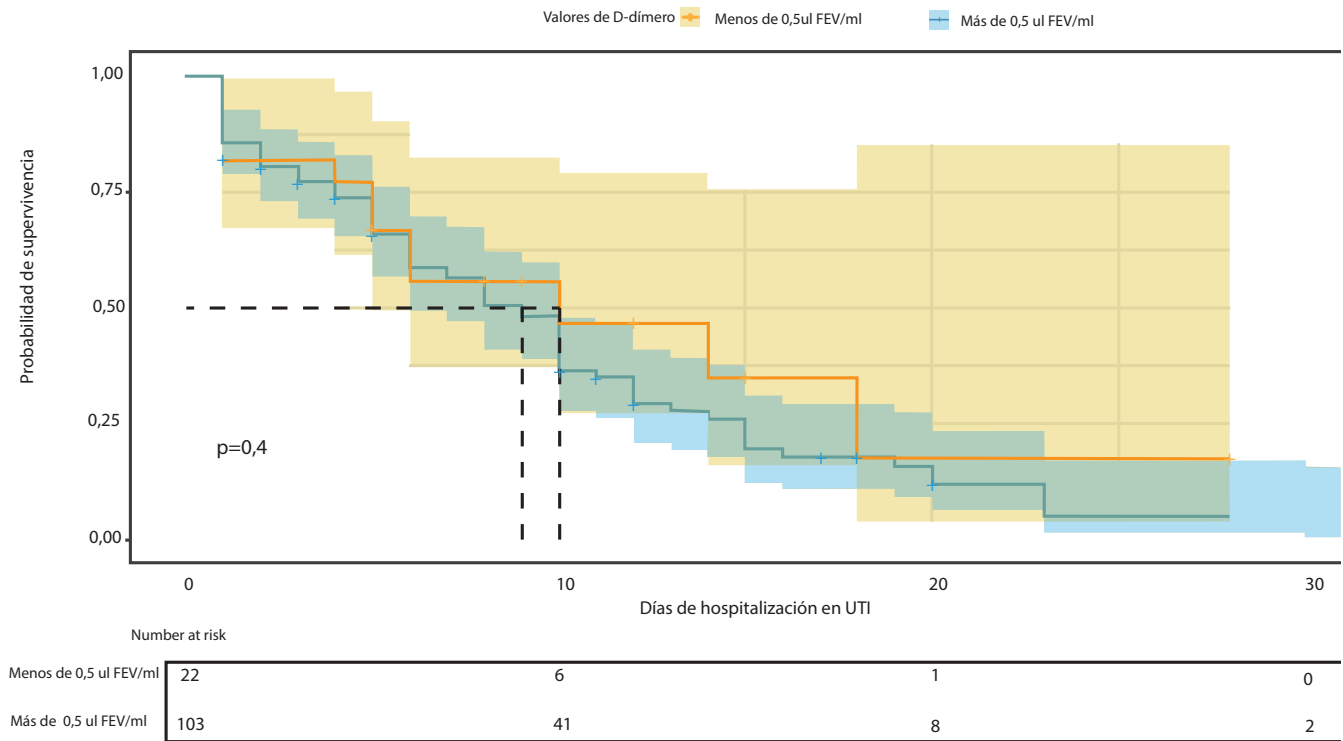


Figura 3a. Supervivencia de acuerdo con valores normales o excedentes de Ferritina

en cuenta la modalidad de volumen control (VCV), presión control (PC), ventilación no invasiva (VNI) y otros (SIMV, etc.), donde la mayoría de los valores, tanto de ferritina como de dímero-D están con valores elevados, sobre todo en el sexo masculino (Tabla 2).

De acuerdo con el coeficiente de correlación de Spearman, no existe relación entre IL-6 y las otras dos variables de interés ($Rho=0$); la correlación encontrada entre la ferritina y dímero-D, empleando la variable de resultado al alta (vivo o muerto), el valor de la correlación se hace moderado ($Rho=0,5$, $p<0,05$) para los casos en que se registró la muerte

del paciente (Figura 2).

De acuerdo con la información recolectada, no existe relación entre los valores de ferritina y las demás pruebas laboratoriales, como el hemograma, perfil renal, hepático y gasometría ($Rho<0,3$); para el caso del dímero-D, la variable presenta una relación baja con los valores de creatinina y urea ($Rho=0,3$; $p<0,05$); en este caso la relación es directamente proporcional; la misma magnitud de relación se puede apreciar con los valores de pH, en cuyo caso, la relación es inversamente proporcional ($Rho=-0,3$); al igual que la ferritina, tampoco existe evidencia de una relación entre los valores de IL-6 con

Tabla 3. Análisis comparativo de distribuciones del Síndrome de liberación de citosinas versus IL-6, dímero D y ferritina.

Factor	Ferritina (valor de p)	Dímero-D (valor de p)	Interleucina-6 (valor de p)
Sexo	0,026	0,142	0,607
Ventilación mecánica*	0,797	0,698	0,276
Fallo renal	0,438	0,607	0,788
Traqueostomía	0,185	0,500	0,023
Hemodiálisis	0,466	0,445	0,447
Fiebre	0,914	0,864	0,123
Choque séptico	0,666	0,546	0,796
Leucopenia	0,738	0,998	0,457
SDRA Severo	0,809	0,877	0,093
Disnea	0,133	0,025	0,357

*Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Kruskal - Wallis (para el resto U de Mann Whitney)

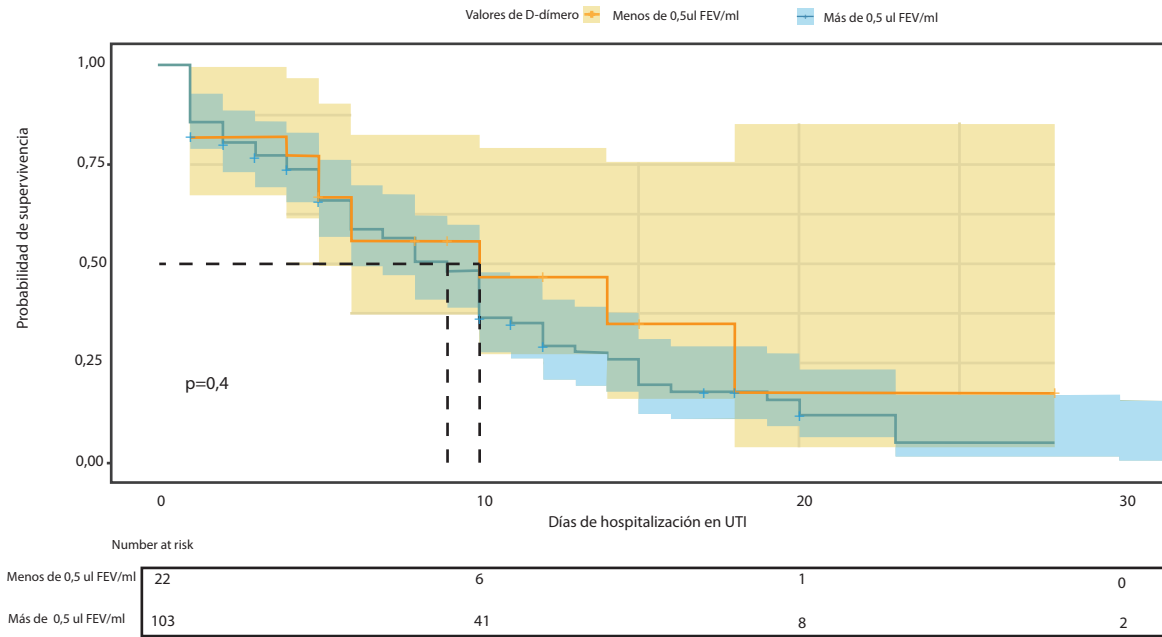


Figura 3b. Supervivencia de acuerdo con valores normales o excedentes de dímero-D

las demás pruebas laboratoriales ($Rho < 0,3$).

Dentro el análisis comparativo de distribuciones, de las variables en relación con el Síndrome de liberación de citocinas (SLC) sólo se pudo evidenciar la diferencia entre las distribuciones de ferritina según sexo, dímero-D según disnea e IL-6 según Traqueostomía ($p < 0,05$); los valores del nivel de azar (valor de p), para cada prueba ejecutada según se observa en la Tabla 3.

La mediana de la supervivencia fue de 9 días IC95 % (8,02-9,98); el descenso es mucho más acelerado en los primeros 3 días y se va estabilizando a partir del valor de la mediana; la mortalidad general es superior al 70%; en cuanto a la variable sexo, no parece haber evidencia entre el comportamiento de

la supervivencia para varones y mujeres ($p > 0,05$); la mediana de supervivencia de los pacientes con valores normales de ferritina fue de 5 días, IC 95% (3,1-6,9); para los pacientes con valores superiores al normal, la mediana fue de 10 días, IC 95% (8,5-11,5). Sin embargo, de acuerdo con la prueba de Log-Rank, no existe evidencia de una diferencia entre las curvas (Figura 3a). En caso de los valores de DD, las medianas de la distribución de supervivencia, son muy similares, con 10 días, IC 95% (0,5-19,5) para los valores normales y 9, IC 95% (7,4-10,6) para los valores superiores; de acuerdo con la prueba de Log-Rank, tampoco existe una diferencia entre las funciones de supervivencia ($p > 0,05$). (Figura 3b); por otro lado, puesto que sólo un paciente tuvo valores de IL-6 dentro

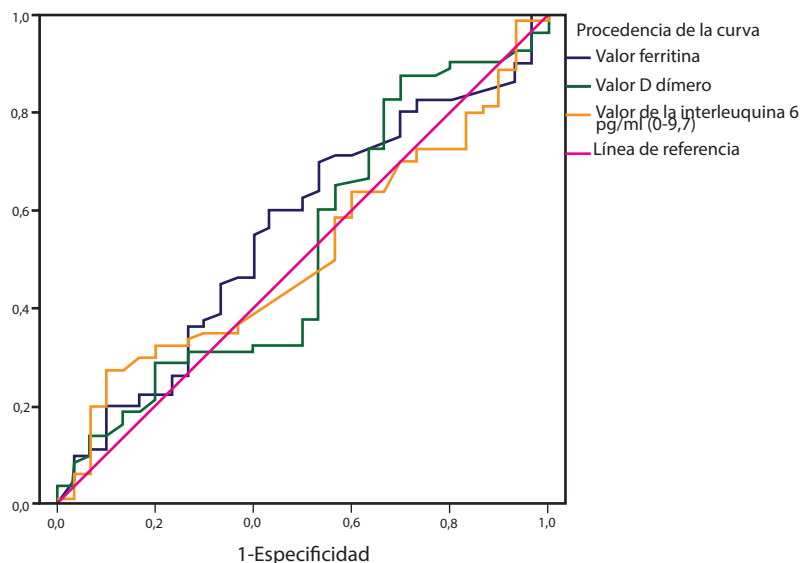


Figura 4. Curvas ROC para para los valores de valores de Ferritina, D-Dímero e IL-6, como predictores de mortalidad.

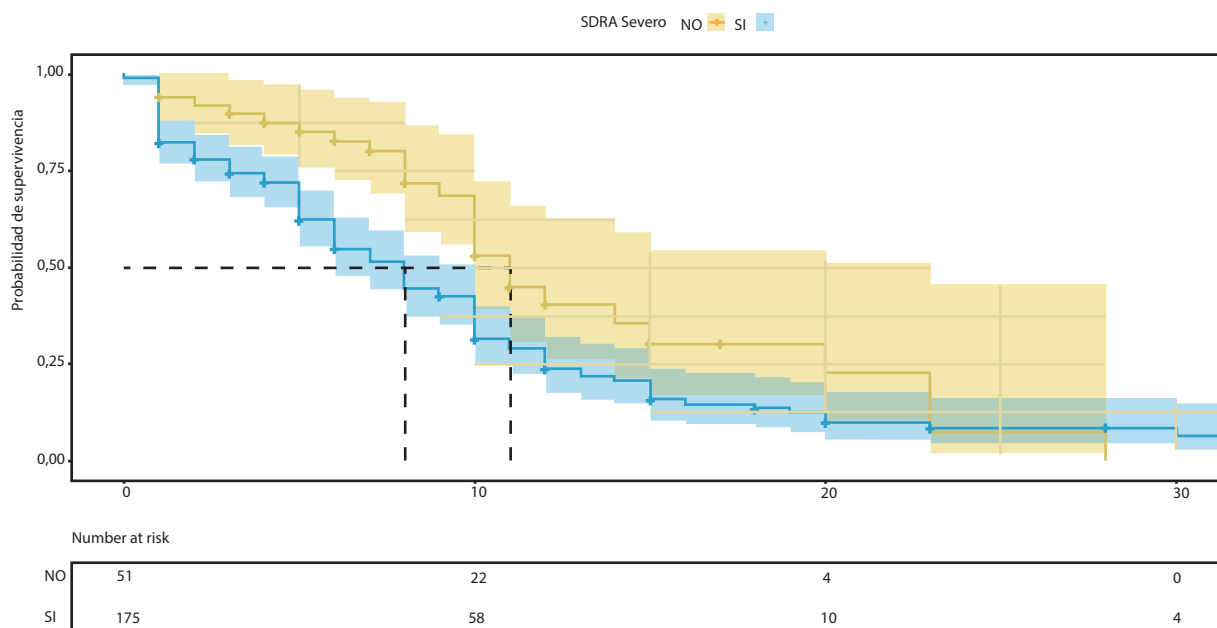


Figura 5. Funciones de supervivencia, según la presencia o no de síndrome de distres respiratorio agudo severo

de lo normal, asumimos que la curva de mortalidad general se aplica a todos los pacientes; el paciente con valores normales tuvo un desenlace de mortalidad a los 4 días de internación en UTI.

Otros puntos de corte ensayados no fueron exitosos, debido a que las curvas ROC demostraron un pobre rendimiento como predictores de mortalidad; en todos los casos, el área bajo la curva (AUC) fue inferior a 0,6 (Figura 4).

Al respecto de la presencia del Síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SDRA), tanto la media como la mediana de supervivencia son inferiores en los casos que se presentó el SDRA con 8 días, IC 95% (6,7-9,3); de acuerdo con la prueba de Log-Rank, existe una diferencia significativa entre ambas funciones de supervivencia ($p < 0,05$), donde la diferencia más notoria se presenta en la porción de la curva, cercana a la mediana de supervivencia para el grupo con SDRA (Figura 5).

Para el caso de la presencia de disnea, los estimadores centrales discriminados, según se presentó o no, no difieren en gran medida del valor global ($p > 0,05$), con una mediana de 8 días, IC 95% (7-9). En el caso del choque séptico, tampoco puede apreciarse una diferencia entre las funciones de supervivencia para los grupos en que estuvo o no presente este fenómeno ($p > 0,05$), lo mismo se repite con la leucopenia por lo que las funciones de supervivencia no presentan evidencia en contra de la hipótesis nula ($p > 0,05$).

Discusión

El Síndrome de liberación de citocinas (SLC) es una disregulación inmune que se caracteriza por la activación continua de linfocitos, macrófagos y resulta en la secreción de grandes cantidades de citocinas, encaminando a una inflamación sistémica importante, además de fallo

multiorgánico y generando alta mortalidad; el término de SLC surgió por primera vez para delinear la hipercitocinemia en la enfermedad de injerto contra huésped después de un trasplante alogénico de células madre, además de una linfocitosis hemofagocítica secundaria (LHHs) observada en el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) del 2003, con una tasa de mortalidad del 11% y el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS-CoV) el 2012, con una tasa de mortalidad del 35%, muy diferente a nuestra realidad con más del 70% mortalidad, contribuyendo en la disfunción vascular pulmonar del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); desde otra perspectiva, la inmunoterapia con receptores de antígenos quiméricos de celular T inducen un SLC con la presencia de fiebre, hipoxia, falla renal aguda, hipotensión, arritmia cardíaca y otros que en algunos casos requieren ingreso a UTI¹⁰. Desde otro punto de vista también se ha manejado el término de Síndrome de tormenta de citocinas con una frecuencia de aproximadamente 10 al 20% en pacientes con Covid-19, pudiendo causar elevada mortalidad dentro el SLC y otros como el Síndrome de Activación Macrofágica (SAM), propia de enfermedades reumáticas y pueden ser sospechados en pacientes con deterioro respiratorio, fiebre y elevación desproporcionada de algunos marcadores como el dímero-D, ferritina, PCR, sin embargo, actualmente la terapia de inmunosupresión aún sigue siendo anecdótica^{11,5}.

La IL-6 es una citocina que tiene propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias, además de ser un mediador importante de la inmunidad humoral, con asociación de compromiso respiratorio, choque, fallo multiorgánico y muerte en Covid-19; muchos estudios han demostrado que la IL-6 sérica podría servir como un biomarcador inflamatorio y predecir un mal pronóstico; Shabrawy M.E. et al. demostró un punto de corte de 32,3 pg/mL⁴ y en otro estudio se mostraba

a la interleucina-6 (IL-6) con valores > 1000 pg/ml (normal <7 pg/ml)¹²; en el caso nuestro la IL-6 refleja valores más homogéneos y muy debajo de lo indicado, con una media de $58,5 \pm 34,1$ pg/ml, aunque represente una elevación de más de 8 veces el valor normal; en un meta análisis realizado en Canadá la IL-6 se elevó únicamente 2,9 veces el valor normal en pacientes con Covid-19 complicados¹²; en otro estudio pequeño en Finlandia con 29 pacientes Covid-19 y tres grupos, donde los 2 últimos requirieron ingreso a UTI, mostraron una significación estadística con la IL-6 y un valor > 240 pg/ml que refleja mayor mortalidad y no así con la ferritina y dímero-D¹³; en comparación Gorham J. et al. en un estudio retrospectivo mostraron que la IL-6 llegó hasta un valor de 720 (349-2116) pg/ml en los que no sobrevivieron y a 336 (195-646) pg/ml en los que sobrevivieron, también valores por encima al hallado en nuestro trabajo¹⁴; por otro lado muchas infecciones virales, bacterianas y parasitarias pueden originar el SLC; algunos agentes infecciosos como el virus de Epstein-Barr (VEB) y Mycobacterium tuberculosis causan la liberación de citocinas y sus receptores elevados, como el interferón- γ (IFN- γ) y receptor soluble de IL-2 (rIL-2s), sobre todo en pacientes con enfermedades inmunes¹; en contraste un meta análisis el 2020, dirigido por Mojtabavi H. et al. demostró una relación de la elevación de la IL-6 con la gravedad del Covid-19, independientemente del sexo y la edad^{3,15}; desde otra perspectiva en un meta análisis con 37 estudios realizado en China, mostro una concentración de IL-6 de 36,7 pg/ml en pacientes Covid-19, aún más bajo que el nuestro; en cambio, pacientes con diagnóstico de SLC se presentaron un valor de 3110 pg/ml (100 veces más de lo normal), pacientes con sepsis con 986,3 pg/ml (27 veces más elevado) y finalmente pacientes con SDRA NO Covid-19 con 460 pg/ml (12 veces), refrendando la falta de relación de la IL-6 y el SLC con pacientes Covid-19¹⁶.

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina, usada para el diagnóstico de alteración en la coagulación y en ocasiones activada por la tormenta de citocinas, llegando a complicaciones como la coagulación intravascular diseminada; Poudel A. et al. encontraron una media de 3,200 ng/ml (3,2 μ g/ml) en los pacientes que fallecieron y un punto de corte de 1500 ng/ml (1,5 μ g/ml)⁴; por otro lado según Chen L. et al. también presentaron niveles elevados del dímero-D, como en el caso nuestro con una media de 1427 ± 1005 ng/ml (normal > 0 o < 500 ng/ml); las altas tasas de micro y macro trombosis vascular, a diferencia de los niveles ligeramente elevados de IL-6, significa que el Covid-19 podría referir una vasculopatía hipoinflamatoria, más que con la inflamatoria, propia de la tormenta de citocinas; la función del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y los cambios vasculares complejos, están relacionadas con la vasculopatía ligada a la mayor mortalidad de estos pacientes; sin embargo, algunos estudios han demostrado que la hipercitocinemia y la vasculopatía no siempre están en una relación directa, lo que conlleva a generar opiniones ilusorias al respecto del proceso inflamatorio del Covid-19; en ese marco es poco probable que exista una definición de síndrome de tormenta de citocinas,

asociado a niveles bajos de IL-6 en Covid-19, por consiguiente la terapia inmunomoduladora puede desempeñar un papel mínimo o nulo en el tratamiento de Covid-19¹.

La ferritina es una proteína fijadora de hierro intracelular, está implicado en el metabolismo del hierro; se libera de los hepatocitos en procesos inflamatorios y su elevación provoca una desregulación inmunitaria con efecto proinflamatorio e inmunosupresor; por otro lado activa los macrófagos para liberar citocinas, por lo que podría tener una relación con la tormenta de citocinas y desenlaces fatales en pacientes con Covid-19; por otro lado se encontró que la ferritina sérica era significativamente mayor en los casos graves de Covid-19, por lo tanto se han sugerido algunas estrategias para disminuir la ingesta de hierro, agentes quelantes y otros; con todo esto se identificó una media de 874 ng/ml en los pacientes que no sobrevivieron; en relación con el valor de 1193,7 ng/ml de nuestro estudio, con puntos de corte que oscilaron entre 1873 hasta 574,5 ng/ml en diferentes estudios.⁴

Desde otro punto de vista, una teoría diferente es el colapso inmunológico del sistema protector del huésped, manifestándose con una alteración en el control de la replicación y diseminación viral desenfrenada, caracterizada por presentar niveles bajos de linfocitos interferón y factor de necrosis tumoral, en contraposición a la elevación de la respuesta inflamatoria, esta discordancia podría deberse a la falta de precisión en el diagnóstico inmunológico del Covid-19, conociendo que muchos de los test laboratoriales detectan únicamente 1 de cada 100 000 células secretoras de citocinas, además por su variabilidad en el transcurso del tiempo; en conjunto, estos hallazgos apoyan la hipótesis de que Covid-19 suprime la inmunidad innata y adaptativa funcional del huésped.¹⁷

Los correlatos clínicos de esta patología son la presencia de hipotensión persistente, con choque séptico, hipotermia o hipertermia y disfunción de órganos terminales; si tomamos en cuenta nuestro análisis comparativo del diagnóstico del SLC con la presencia del género, ventilación mecánica, fallo renal, traqueostomía, hemodiálisis, fiebre, choque séptico, leucopenia, SDRA severo y disnea; solamente se encontró una correlación con el sexo masculino (67 %) y los valores elevados de la ferritina, la presencia de traqueostomía con valores altos de la IL-6 y la disnea con valores altos del dímero-D, demostrando falta de representatividad entre el SLC, la ferritina, IL-6 y el DD; en contraste existen características de laboratorio que incluyen anomalías hematológicas como la leucocitosis o leucopenia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada, además de alteraciones con el fibrinógeno, triglicéridos y elevación de la ferritina; además de la elevación de interleucina-2 (IL-2), IL-6 y marcadores generales de disfunción de órganos, como niveles elevados de creatinina y alteraciones de las pruebas de función hepática; referente a nuestro trabajo, el valor de la ferritina e IL-6 no presentaron ningún tipo de correlación con otras pruebas laboratoriales, como el hemograma, perfil renal, hepático y gasometría arterial; en cambio con el DD presento una relación baja con la creatinina y urea ($Rho=0,3$; $p<0,05$) y

Rho=-0,3 con el pH¹⁸.

De acuerdo con el nivel de información analizado, no existe una relación entre IL-6, ferritina y dímero-D (Rho~0), sin embargo empleando el resultado al alta como variable de agrupación, la relación entre ferritina y dímero-D se eleva de baja (Rho~0,3, p<0,05) a moderada (Rho~0,5; p<0,05), en los pacientes que fallecieron; según Ahirwar A.K. et al. en Nueva Delhi-India, junto a un estudio retrospectivo demostraron valores elevados del dímero D, ferritina, PCR e IL-6, sobre todo en pacientes que fallecieron; por otro lado el dímero-D presentó alta predicción de mortalidad con un área bajo la curva (ABC) de 0,989, IC 95% (0,966-1,000), p=< 0,001, muy diferente a nuestro valor con un ABC de 0,52, IC 95% (0,39-0,65); con datos similares en la medición de ferritina e IL-6; en contraste con un trabajo retrospectivo realizado en Italia con un ABC para la IL-6 de 0,73, 95% (0,57-0,89), nuestro estudio reflejó un ABC para IL-6 de 0,51; 95% (0,39-0,63), con escasa predicción para la mortalidad¹⁴; por todo lo mencionado es pertinente contar con marcadores de severidad en los pacientes con Covid-19⁴.

La mediana de supervivencia se presenta a los 9 días de internación con un IC 95% (8,02-9,98); por otro lado, no existe una diferencia entre las curvas de supervivencia (p>0,05), al emplear las variables sexo o entre valores normales o excedentes de dímero-D y ferritina; según la prueba de Log-Rank, las funciones de supervivencia son diferentes (p<0,05) cuando se evalúa con el SDRA, como factor de agrupación, reflejando mayor sobre vida a los que no padecieron esta patología; desde otro punto de vista se citaron varios estudios como en el de Gubernatorova E et al. donde reflejaron una correlación entre la elevación de la IL-6 y falla respiratoria o como lo indica Herold T. citado en¹⁹, donde mencionan que valores por encima de 80 pg/ml ya son predictores para falla respiratoria; así como también lo nombra Chen L. et al. Refiriendo que es una área urgente a investigar¹.

Tomando en cuenta el valor de la IL-6 de 58,5±34.1, algunos otros valores similares o elevados^{16,4} y que la mayoría se encontraba por encima del punto de corte predicho, se realizó un pequeño análisis aplicando una prueba z (Prueba de t con un valor de 1,96 correspondiente al 95% de IC), que comparo nuestro valor y evaluó si es o no diferente de lo reportado

en literatura, demostrando una diferencia significativa, es decir, nuestro valor medio es diferente al reportado en la literatura, por lo que la media de IL-6 para el grupo de estudio es significativamente menor (p<0,05), en todo caso, no sería bueno usar sólo el límite superior de IL6, probablemente el mejor dato es 58±6,35 como punto de corte.

En consecuencia, a pesar de importantes esfuerzos para guiar a los médicos en el diagnóstico de SLC, discriminar esta patología de otras condiciones, como sepsis o coagulación intravascular diseminada, sigue siendo un desafío debido a la elevada superposición en la presentación clínica²⁰; sin embargo el tomar en cuenta a la fiebre, disnea, leucocitosis, injuria renal, requerimiento de ventilación mecánica, choque séptico y SDRA podrían ser variables influyente para el SLC, aun a pesar de su falta de correlación con los marcadores en estudio, tanto el DD, IL-6 y ferritina; si bien no podemos afirmar, que los valores elevados de estos marcadores se relacionan con la mortalidad de los pacientes con Covid-19, creemos que esto se debe a los diferentes niveles encontrados en la literatura, con una IL-6 con 2, 9, 8 o hasta más de 100 veces del valor normal, no obstante de usar las mismas unidades; no se puede dejar de mencionar que si los valores de la IL-6 son más bajos a los del DD y la ferritina, aun debemos realizar más estudios en nuestro medio y en Latinoamérica para seguir considerándolos como importantes en el SLC dentro el contexto de Covid-19.

Nuestra gran limitación se enfocó en la toma de los laboratorios en mención, sobre todo la IL-6, ya que a un principio fue necesario recurrir a un laboratorio particular, hasta esperar que nuestra institución consiga el kit y reactivos necesarios, finalmente en forma verbal se informó que estos insumos coincidían entre los laboratorios, excepto los equipos.

Agradecimientos

Al Dr. Julio J. Urquidi Morales, Gerente técnico de laboratorio Universo SRL, por el apoyo desinteresado en la recepción de muestras los pacientes. A la Dra. Jhanet Gumucio Castro, Bioquímica de base Hospital Obrero Nro2 de la Caja Nacional de Salud, por su colaboración en la adquisición de los medios para la medición de marcadores. Al M.Sc. Jorge Ruiz de la Quintana, Director Nacional de Investigación de la Universidad Privada del Valle en Cochabamba, Bolivia. Finalmente a mi familia, mi esposa Carla y mis hijos Paul y Romane.

Referencias bibliográficas

- Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2003006. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.03006-2020>.
- Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1427-38. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00377-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00377-5).
- Mojtabavi H, Saghadzadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw*. 2020;31(2):44-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0448>.
- Ahirwar AK, Takhelmayum R, Sakarde A, Rathod BD, Jha PK, Kumawat R, et al. The study of serum hsCRP, ferritin, IL-6 and plasma D-dimer in COVID-19: a retrospective study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022 Mar 31;43(3):337-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0088>.
- Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, Marx W, O'Neil A, Athan E, et al. The cytokine storms of COVID-19, H1N1 influenza, CRS and MAS compared. Can one sized treatment fit all? *Cytokine*. 2021;144:155593. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155593>
- Montgomery, Douglas C, C Runger G. *Applied Statistics and Probability for Engineers*. Hoboken, Nj, Wiley, 2011.
- Bewick V, Cheek L, Ball J. *Statistics review 7: Correlation and regression*. *Crit Care*. 2003;7(6):451-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/cc2401>
- Kirkwood B, Sterne J. *Essential Medical*

- Statistics: Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
9. Lee PN, Lovell D. *Statistics for Toxicology. General, Applied and Systems Toxicology*: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
10. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jautoim.2020.102452>.
11. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1143-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>.
12. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
13. Broman N, Rantasärkkä K, Feuth T, Valtonen M, Waris M, Hohenthal U, et al. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):410-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1840621>.
14. Gorham J, Moreau A, Corazza F, Peluso L, Ponthieux F, Talamonti M, et al. Interleukine-6 in critically ill COVID-19 patients: A retrospective analysis. *PLoS One.* 2020 Dec 31;15(12):e0244628. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244628>
15. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
16. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020 Dec;8(12):1233-44.
17. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, Unsinger J, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight.* 2020 Sep 3;5(17):e140329. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140329>
18. Copaescu A, Smibert O, Gibson A, Phillips EJ, Trubiano JA. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):518-34.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.001>
19. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:13-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
20. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253894.