

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

Valor pronóstico de las variaciones de CA 15.3 durante el ingreso por neumonía por SARS-COV2

Autor: Mirian Legaz Pagán

Director o /es:

Dr. José Antonio Ros Lucas

Murcia, a 9 de mayo del 2022

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

Valor pronóstico de las variaciones de CA 15.3 durante el ingreso por neumonía por SARS-COV2

Autor: Mirian Legaz Pagán

Director o /es:

Dr. José Antonio Ros Lucas

Murcia, a 9 de mayo del 2022

TRABAJO FIN DE GRADO



DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Legaz Pagán	Nombre: Mirian
DNI: 48699657D	Grado en Medicina
Facultad de Medicina	
Título del trabajo: Valor pronóstico de las variaciones de CA 15.3 durante el ingreso por neumonía por SARS-COV2	

El Dr. José Antonio Ros Lucas tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 9 de Mayo de 2022

A large, stylized handwritten signature in black ink, which appears to be 'José A. Ros Lucas', is written over a horizontal line. The signature is fluid and cursive, with the last name 'Ros' being particularly prominent.

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo va dedicado a todas las personas que han estado en primera línea luchando contra esta pandemia, que pese al miedo que inundo nuestros hogares, sacaron fuerzas y con una sonrisa fueron a su trabajo.

Agradecer en particular a mi director, el Dr. José Antonio Ros Lucas, por su colaboración y apoyo, sin él este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por hacerme disfrutar tanto con este trabajo.

Y por supuesto, darle las gracias a todos mis compañeros, que durante estos seis años de carrera han sido mi familia, todos a una, juntos a por todas.

Por último, darles las gracias a mi familia, que confiaron y me apoyaron en mi decisión de embarcarme en esta gran profesión. Porque ellos me dan la alegría y la confianza para lograr todo lo que me propongo.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	9
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	15
RESUMEN	17
ABSTRACT.....	19
1 INTRODUCCIÓN	21
2 OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo general	25
2.2 Objetivos específicos	25
3 METODOLOGÍA.....	27
3.1 Diseño	27
3.2 Sujetos de estudio	27
3.3 Ámbito y período.....	27
3.4 Procedimiento de recogida de información.....	27
3.4.1 Fuentes de información	27
3.4.2 Procesamiento de los datos	28
3.5 Criterios legales	28
4 RESULTADOS	31
4.1 Niveles de CA15-3 y su evolución durante el ingreso en los pacientes:	32
4.2 Marcadores de inflamación y CA 15-3 y mortalidad:	33
4.3 Incrementos de los marcadores de inflamación y mortalidad	33
4.4 Niveles de Ca 15-3 y necesidad al alta de oxigenoterapia al alta .	35
4.5 Diferencias entre los pacientes ingresados en UCRI y en planta, hemos obtenido:	35
4.6 Complicaciones en UCRI y en planta, hemos obtenido:	35
5 DISCUSIÓN.....	37
6 CONCLUSIONES.....	41
7 BIBLIOGRAFÍA.....	43
8 ANEXOS.....	47

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Demografía de la muestra de estudio.....	31
Tabla 2. Evolución de los parámetros analíticos	32
Tabla 3. Valores al ingreso de marcadores analíticos en fallecidos y supervivientes	34
Tabla 4. Valores en analítica de control de marcadores analíticos en fallecidos y supervivientes	35

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Evolución de los niveles de CA15-3 durante el ingreso en UCRI y plantas.....	32
Figura 2. Evolución del Ca 15-3 durante el ingreso en fallecidos y supervivientes	33

LISTA DE ACRÓNIMOS

UCRI: unidad de cuidados respiratorios intermedios

PCR: proteína C reactiva

IL6: interleucina 6

LDH: lactato deshidrogenasa

VSG: velocidad de sedimentación globular

CPK: creatinfosfoquinasa

TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa

KL-6: marcador Krebs von den Lingen

ECA: encima convertidora de angiotensina II

TLR: receptores de tipo Toll

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

TC: tomografía computerizada

DM: diabetes mellitus

TEP: tromboembolismo pulmonar

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

SDRA: Síndrome de Distres Respiratorio del adulto

RESUMEN

Introducción y objetivos: La afectación pulmonar en la infección por COVID-19, marca la evolución de los pacientes, siendo común el desarrollo de neumonía y complicaciones como la fibrosis pulmonar. Elevaciones del marcador Krebs von den Lingen 6 (KL-6) y del CA 15-3 en la analítica de ingreso, pueden predecir la gravedad de estos pacientes, siendo este último marcador más accesible, ya que se utiliza habitualmente como marcador tumoral. Nuestro estudio se fundamenta en evaluar si los incrementos de CA 15.3 durante el ingreso, se relacionan con peor pronóstico en los pacientes ingresados por neumonía SARS-CoV2.

Metodología: estudio analítico, observacional, longitudinal, prospectivo. La muestra de estudio es de 82 pacientes ingresados por COVID-19. Se analizó los niveles de CA 15-3 en tres muestras tomadas durante el ingreso y su relación con la gravedad y mortalidad de los pacientes, así como con las complicaciones intrahospitalarias y la necesidad de oxígeno al alta.

Resultados: El ascenso de los niveles de CA 15-3 durante el ingreso, es un indicador de mortalidad y de peor pronóstico, marcando el punto de corte de incremento en 12,7 UI para riesgo de mortalidad. Los niveles de CA15-3 son mayores en los pacientes que fallecen frente a los supervivientes, tanto al ingreso ($47,4 \pm 29,21$ UI/ml vs $29,26 \pm 20,05$ UI/ml p: 0,028) como en el control ($76,66$ UI/ml vs $40,23$ UI/ml p:0,013). También son superiores en los ingresados en UCRI que en planta, al ingreso ($37,71$ UI/ml vs $20,4$ UI/ml p: 0,001) y en la analítica de control ($59,01$ UI/ml vs $24,76$ UI/ml p: <0,001). De igual modo estos niveles son superiores en los pacientes que precisaron oxígeno al alta, tanto al ingreso ($36,9 \pm 24,84$ vs $22,54 \pm 10,32$; p=0,009), como en analítica de control ($53,95 \pm 41,5$ vs $32,7 \pm 22,01$; p=0,012), y al alta ($67,2 \pm 53,43$ vs $39,64 \pm 23,9$; p=0,116).

Conclusiones: Las variaciones del CA 15-3 son un marcador de fácil uso que nos permite conocer de manera dinámica el pronóstico de los pacientes ingresados por neumonía por COVID-19. Permitiendo mejorar la administración de servicios de salud y disminuir el número de muertes causadas por la infección por Covid-19.

Descriptores: SARS-CoV-2, mucinas, neumonía, marcadores pronósticos.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Pulmonary affectation in COVID-19 infection marks the evolution of patients, with the development of pneumonia and complications such as pulmonary fibrosis. Elevations of the Krebs von den Lingen 6 (KL-6) and CA 15-3 markers in admission blood tests can predict the severity of these patients, the latter marker being more accessible, since it is commonly used as a tumour marker. Our study is based on evaluating whether increases in CA 15.3 during admission are related to a worse prognosis in patients with SARS-CoV2 pneumonia.

Methodology: analytical, observational, longitudinal, prospective study. The study subjects are 82 patients who were hospitalized because of COVID-19. The levels of CA 15-3 were analyzed in three samples taken during admission and their relation with the severity and mortality of the patients, as well as with in-hospital complications and the need for oxygen at discharge.

Results: The rise in CA 15-3 levels during admission is an indicator of mortality and worse prognosis, marking the cut-off point of increase at 12.7 IU for risk of mortality. CA15-3 levels are higher in patients who die compared to survivors, as many at admission (47.4 ± 29.21 IU/ml vs 29.26 ± 20.05 IU/ml $p: 0.028$) and in the control (76.66 IU/ml vs 40.23 IU/ml $p: 0.013$). They are also higher in those admitted to the UCRI than in the ward, on admission (37.71 IU/ml vs 20.4 IU/ml $p: 0.001$) and in the control blood analysis (59.01 IU/ml vs 24.76 IU /ml $p: <0.001$). Similarly, these levels are higher in patients who required oxygen at discharge, as many at admission (36.9 ± 24.84 vs 22.54 ± 10.32 ; $p=0.009$), and in control blood tests (53.95 ± 41.5 vs 32.7 ± 22.01 ; $p=0.012$), and at discharge (67.2 ± 53.43 vs 39.64 ± 23.9 ; $p=0.116$).

Conclusions: CA 15-3 variations is an easy marker that allows us to know the prognosis of patients admitted for COVID-19 pneumonia. Allowing to improve the administration of health services and reducing the number of deaths caused by Covid-19 infection.

Descriptors: SARS-CoV-2, mucins, pneumonia, prognostic markers

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, hemos vivido tres emergencias sanitarias producidas por coronavirus, en 2002 por el SARS-CoV y en 2012 por el MERS-CoV¹. El pasado 11 de febrero del 2020, comenzaba la expansión de la enfermedad infecciosa producida por una nueva variante de coronavirus, el SARS-CoV, nombrado por la OMS como COVID-19².

Sus manifestaciones clínicas son muy variadas, presentando desde formas asintomáticas hasta muy graves y de alta mortalidad³. Según datos del Instituto Nacional de Estadística⁴, el COVID-19 fue la tercera causa de defunción en España en 2020, con un total de 493.776 muertes.

Diversos estudios vienen a convenir ^{3,5} que esta enfermedad consta de tres fases.

La fase I, en la que tiene lugar la replicación del virus mediante su unión a receptores de la encima convertidora de angiotensina II (ECA-II)⁶, ubicada principalmente en el epitelio pulmonar y endotelio vascular. En esta fase el moco desempeña un papel de protección primordial del tracto respiratorio, estando éste compuesto por mucinas, responsables de las propiedades viscoelásticas y de su forma de gel. Por sí mismas, las mucinas cumplen su función en el sistema inmune atrapando patógenos; siendo la MUC1, MUC 4 y MUC16 las principales en la vía respiratoria⁷.

La fase II, donde se inicia la respuesta inmunitaria del huésped, con inflamación pulmonar y el desarrollo de una neumonía de carácter leve o grave. En el estudio con tomografía computerizada (TC) podemos encontrar el característico patrón en empedrado⁸.

La fase III se caracteriza por la presencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). En este punto, la infección puede dañar los neumocitos tipo 2 del epitelio alveolar, lo que favorece el desarrollo de procesos de fibrosis y del Síndrome de Distres Respiratorio del adulto (SDRA) severo, constituyendo una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes graves. En los pacientes que cursan con SDRA se ha observado el fenómeno de “hipoxia silente”, caracterizada por mostrar una discordancia entre la disnea leve que presenta el paciente y la afectación radiológica severa del mismo⁹. En esta fase puede ser necesario el uso de ventilación asistida. En el SDRA asociado a COVID-19, a diferencia de la ocasionada por otras causas,

curso con una mayor afectación vascular con trombosis y angiogénesis aberrante entre otras¹⁰.

Como hemos expuesto previamente, la fase I de la enfermedad, viene determinada por la replicación del virus en las mucosas^{3,5}, siendo de vital importancia el papel que juegan las mucinas en esta etapa inicial. Dentro de las propiedades tan polivalentes que tienen las mucinas, están la antimicrobiana, antiproteasas, antioxidantes y antiinflamatorias¹¹.

Las mucinas son producidas por células de los tejidos epiteliales en el tracto respiratorio. Están formadas por una subunidad alfa, que les confiere la capacidad de adhesión celular y otra beta de señalización celular; lo que les permite participar en la respuesta inmune, creando estímulos o inhibiendo la respuesta inflamatoria¹², mediante la inhibición de la señalización con los TLR¹³.

Ante procesos inflamatorios, la expresión de las mucinas aumenta, alterándose su glicosilación para proporcionar un estímulo a las defensas de la mucosa. La MUC1, expresada tanto en la vía aérea superior como en la inferior, tiene una regulación positiva mediada por citocinas (IL-6 y el TNF-alfa)¹⁴, las cuales aparecen elevadas durante la infección por COVID-19. Un incremento de las mucinas se ha asociado a enfermedades como el asma, la fibrosis quística o la enfermedad obstructiva pulmonar¹⁵.

Hoy día se desconocen muchos aspectos sobre la evolución y las variables que determinan el curso de esta enfermedad. Si bien, se han demostrado que factores como la edad, el sexo y la elevación de parámetros como el dímero D, troponina I, ferritina sérica, LDH e interleucina (IL-6), TNF-alfa, PCR, VSG y CPK, se relacionan con pronósticos de mayor gravedad y mortalidad¹⁶. Aún nos falta conocer parámetros que nos ayuden a predecir la afectación pulmonar, ya que es la que con mayor peso va a determinar el curso clínico de los pacientes. Ros-Lucas *et al*¹⁷, han demostrado que el antígeno carbohidrato CA 15-3, es un indicador de gravedad al ingreso, lo que permite iniciar tratamientos precozmente, mejorando la evolución de los pacientes¹⁸.

Otro punto a tener en cuenta, son las secuelas que esta enfermedad deja en los pacientes. La fibrosis pulmonar secundaria al SDRA, es una de las más importantes y se da en aquellos pacientes que han cursado con cuadros clínicos graves. A día de hoy, pocas son las herramientas de las que

disponemos para prever las secuelas a corto y largo plazo que esta patología puede producir en la población. La toma seriada de los valores de CA 15-3 durante el ingreso, puede ser una herramienta que nos permita actuar de manera anticipada sobre las posibles complicaciones.

Las mucinas están siendo investigadas como posibles marcadores diagnósticos de procesos malignos y otras enfermedades, como el estudio de la elevación de MUC1 y MUC56b en pacientes COVID-19¹⁴ y la elevación del marcador CA 15-3 en la fibrosis pulmonar¹⁹. El CA 15-3, es una subunidad soluble de la región N-terminal de la MUC1, cuya elevación se asocia a un posible daño del epitelio alveolar y procesos de fibrosis²⁰.

En el estudio de Arnold DT, *et al*²¹, podemos ver como valores elevados del marcador Krebs von den Lingen 6 (KL-6), también una subunidad soluble de la región N-terminal de la MUC1, se encuentran aumentados en pacientes con neumonía grave por COVID-19, teniendo utilidad como marcador de eficacia terapéutica o de enfermedad.

En pacientes con fibrosis, la elevación del CA15-3, se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad²². Este marcador, es comúnmente usado como marcador tumoral²³, siendo más accesible que el KL-6, pudiendo usarse como marcador pronóstico de la enfermedad por Covid-19.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

-Evaluar si los incrementos del CA 15-3 durante el ingreso de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, se relacionan con un peor pronóstico.

2.2. Objetivos específicos

-Relacionar las variaciones del CA 15-3 durante el ingreso y la mortalidad de los pacientes.

-Identificar la relación del incremento de marcadores de inflamación con la mortalidad.

-Describir las complicaciones que sufren los pacientes en UCRI y planta.

-Evaluar los cambios en los niveles de CA 15-3 y la necesidad de oxigenoterapia al alta.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

Estudio analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo.

3.2. Sujetos de estudio

Se seleccionó una muestra de 82 pacientes ingresados en un hospital de primer nivel con 920 camas.

Los criterios de inclusión y exclusión que se utilizaron para la selección de la muestra fueron:

Inclusión grupo de estudio: tener una PCR positiva para Covid-19, que presenten infiltrados en la radiografía y tener dos o más determinaciones de CA 15-3 durante el ingreso.

Exclusión grupo de estudio: tener menos de dos determinaciones de CA 15-3 durante el ingreso, no tener PCR positiva para Covid-19 o no presentar infiltrados en la radiografía.

3.3. Ámbito y período

El período de tiempo del estudio fue de Enero a Diciembre del 2021, en un hospital de primer nivel de 920 camas.

3.4. Procedimiento de recogida de información

3.4.1. Fuentes de información

Los principales instrumentos de recogida de datos han sido:

- Medidas de CA 15-3 en sangre venosa periférica, en el momento del ingreso, a los 5-7 días y al alta, con el uso de tubos de bioquímica, hemograma y coagulación. La medición de este marcador se realizó según protocolo del laboratorio del hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
- Historias clínicas
- La revisión de la evidencia científica se ha realizado fundamentalmente en las siguientes bases de datos: Medien, PubMed, Scielo, Cochrane, Elsevier, Sistema Nacional de Salud, Organización Mundial de la Salud y el Boletín Oficial del Estado. También se han revisado otros

documentos como manuales, revistas especializadas, estrategias de organismos oficiales, protocolos y guías de práctica clínica.

El estudio ha sido aprobado por el comité de docencia e investigación del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca.

Durante los meses de Diciembre, Enero y Febrero, se han ido recogiendo datos de las historias clínicas de los pacientes.

Para el tratamiento de los datos se creó una base de datos en el sistema SPSS 21, donde se usaron las variables: edad, sexo, enfermedad pulmonar, enfermedad cardiorrespiratoria, diabetes mellitus, insuficiencia renal, tabaquismo, patología tumoral, inicio de síntomas, PCR COVID-19, fecha de ingreso, unidad de ingreso, gravedad, CA 15-3, ferritina, proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL6), lactato deshidrogenasa (LDH), procalcitonina, dímero D, velocidad de sedimentación globular (VSG), ventilación mecánica no invasiva (VMNI), Brixia, fallecido, tromboembolismo pulmonar (TEP), neumomediastino, fecha control, CA 15-3 control, fecha de alta, CA 15-3 al alta.

3.4.2. Procesamiento de los datos

Se realizó el estudio estadístico con el programa SPSS 21. Se realizaron las comparaciones de las medias con la t de student en aquellas variables que mostrasen una distribución normal (kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk), en caso contrario se realizaron por pruebas no paramétricas (U de Mann-Whiney). Las variables dicotómicas se compararon con las tablas de contingencia usando de estadístico la χ^2 de Pearson. Para definir punto de corte se realizó curva ROC.

3.5. Criterios legales

La realización de este trabajo fin de carrera ha estado, en todo momento, adscrito a los criterios legales y éticos que condicionan la correcta elaboración de cualquier trabajo de investigación.

En lo relativo a la legalidad, se ha tenido en consideración las siguientes normas jurídicas:

- La Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal²⁴, tanto en su objetivo: garantizar y proteger en lo

que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar, como en su artículo 10 donde dice que la persona que acceda a la documentación clínica resulta responsable de la obligación de guardar secreto profesional respecto a los datos a los que acceda y subsistirá después de finalizar sus relaciones profesionales con el hospital.

- La Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica²⁵, tanto en el cumplimiento de su artículo 16 el personal que accede a los datos de historias clínicas en el ejercicio de sus funciones queda sujeto al deber de secreto, como en su artículo 7 sobre el acceso autorizado a los datos referentes a la salud.
- La Ley 3/2009, de 11 de Mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del sistema sanitario de la Región de Murcia²⁶. Tanto en su artículo 28.2 que obliga al secreto profesional, como en su artículo 24 sobre el derecho a la confidencialidad que obliga al acceso autorizado a los datos relativos a la salud.

Por tanto, no aparece en este trabajo ningún nombre ni apellidos de los pacientes incluidos. Se ha tratado los datos de manera totalmente anónima y se ha mantenido el secreto profesional y se mantendrá en todo momento.

Con respecto a las consideraciones éticas, decir que este trabajo se fundamenta en el respeto, principio básico de la Declaración de Helsinki²⁷, documento emblemático de la investigación con seres humanos. Además no se ha olvidado los contenidos de las diferentes Cartas de Derechos de los pacientes existentes.

4. RESULTADOS

La muestra estuvo formada por 82 sujetos con una media de edad de 64,34 $\pm$ 13,49 años, de los cuales 61 (74,3%) eran hombres y 21 mujeres (25,7%). De los factores de riesgo destaca principalmente que un 55,6% presentaban Hipertensión arterial.

De los 61 hombres, 43 fueron ingresados en UCRI y 18 en planta, frente a 11 mujeres ingresadas en UCRI y 9 en planta ($p=0,042$).

Inicialmente contábamos con un total de 160 pacientes, de los cuales 78 fueron excluidos por no presentar en analítica de control la medición del valor del CA 15-3. En la tabla 1 se exponen las características de la muestra de estudio.

Tabla 1. Demografía de la muestra de estudio

Edad	
	Media: 64,34 $\pm$ 13,49
Sexo	
Varones	61 (74,3%)
Mujeres	21 (25,7%)
Lugar de ingreso	
Planta	30 (36,6%)
UCRI	52 (63,4%)
Enfermedades concomitantes	
Patología pulmonar	32 (39%)
Patología tumoral	16 (19,5%)
Insuficiencia renal	8 (9,7%)
Hipertensión arterial	45 (54,8%)
Cardiopatía	19 (23,5%)
Diabetes mellitus	31 (37,8%)
Fumadores	31 (37,8%)

4.1. Niveles de CA 15-3 y su evolución durante el ingreso en los pacientes:

- Los niveles del CA 15-3 y el LDH en la analítica de control aumentan, mientras que el resto de parámetros disminuyen. Este incremento es superior en los pacientes ingresados en UCRI que en los que están en planta.

Tabla 2. Evolución de los parámetros analíticos

	Ingreso	Control
CA 15-3 (UI/ml)	31,44	47,14
Ferritina (ng/ml)	1482,24	1337,43
PCR (mg/dl)	7,6	3,47
IL6 (pg/ml)	110,23	87,86
LDH (mg/dl)	389,89	391,57
Procalcitonina (ng/ml)	0,3	0,16
DD (ng/ml)	1565,43	1248,96
VSG (mm/h)	47,07	32,5

- Los valores de Ca 15-3 son superiores en los ingresados en UCRI que en planta, al ingreso (37,71 UI/ml vs 20,4 UI/ml p: 0,001), en la analítica de control (59,01 UI/ml vs 24,76 UI/ml p: <0,001) y entre los supervivientes al alta (75,5 UI/ml vs 26,03 UI/ml p: <0,001).

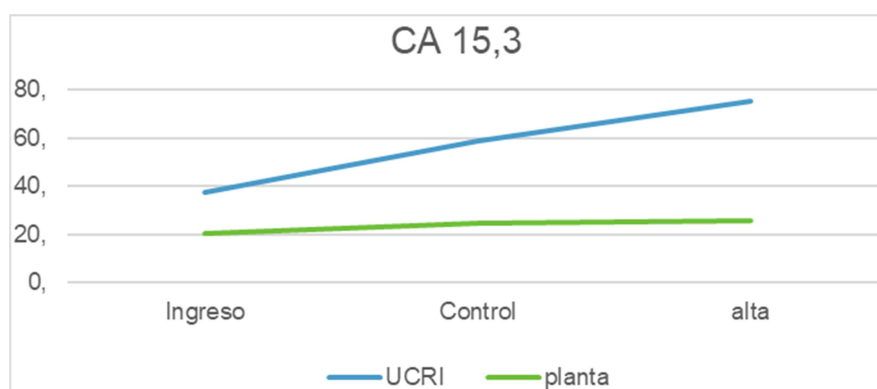


Figura 1. Evolución de los niveles de CA15-3 durante el ingreso en UCRI y plantas

4.2. Marcadores de inflamación y CA 15-3 y mortalidad:

- Los niveles de CA 15-3 son mayores en los pacientes que fallecen frente a los supervivientes, tanto al ingreso ($47,4 \pm 29,21$ UI/ml vs $29,26 \pm 20,05$ UI/ml p: 0,028) como en el control ($76,66$ UI/ml vs $40,23$ UI/ml p:0,013). A pesar de que este marcador asciende en ambos grupos, se vio que el incremento era superior en los fallecidos, quedándose al límite de la significación estadística. En los fallecidos hubo un aumento medio de $1,67 \pm 0,73$ veces frente a $1,41 \pm 1,2$ veces en los supervivientes (p:0,055).

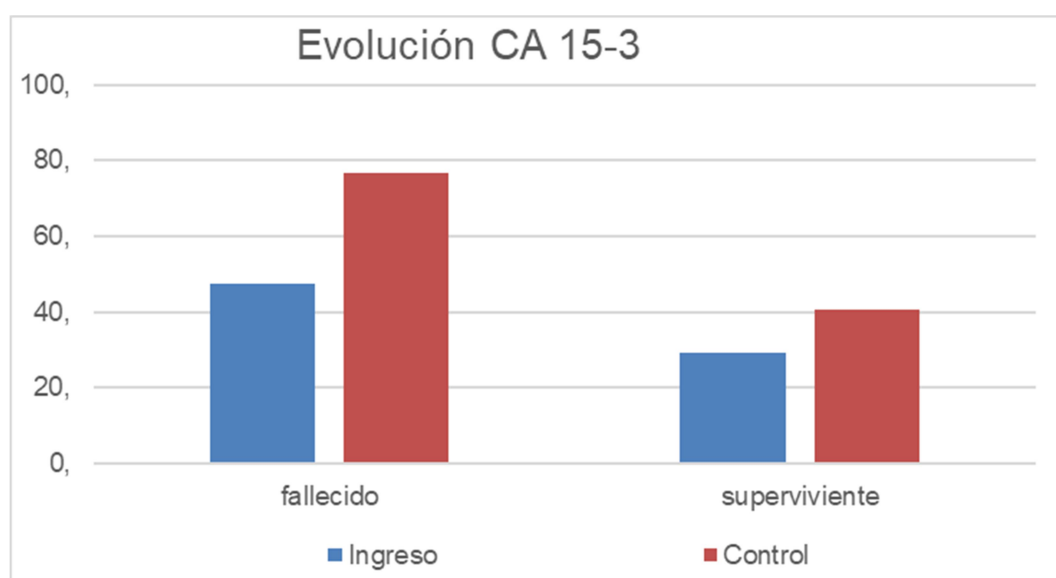


Figura 2. Evolución del Ca 15-3 durante el ingreso en fallecidos y supervivientes

- Para valorar cuanto se relacionaba en incremento del CA 15-3 con la mortalidad se realizó una curva ROC. Para el incremento del CA 15-3 (AUC 0,725 Intervalo de confianza [0,622-0,891]), permitiendo establecer un punto de corte de incremento de 12,7 UI/ml del CA 15-3 para riesgo de mortalidad (Sensibilidad 67%, Especificidad: 78%, VPP: 38% VPN: 92%).

4.3. Incrementos de los marcadores de inflamación y mortalidad

- Entre los diferentes marcadores de inflamación se encontró diferencias al ingreso entre los pacientes que fallecieron frente a los supervivientes, en los niveles de la LDH ($579 \pm 282,8$ vs $344,3 \pm 172$; p: 0,001), VSG

($64,7 \pm 25,7$ vs $45,2 \pm 26,3$; p: 0,044), la procalcitonina ($0,382 \pm 0,382$ vs $0,272 \pm 0,65$; p: 0,008). No así en los niveles de la PCR ($8,9 \pm 5,8$ vs $7,23 \pm 7,72$; p: 0,111), con la ferritina ($1438,8 \pm 1112,6$ vs $1513 \pm 1835,9$; p: 0,294) y el dímero D ($1723,3 \pm 4006,9$ vs $896,7 \pm 841,6$; p: 0,316).

- En el control encontramos diferencias significativas con la PCR ($7,31 \pm 6,9$ vs $2,5 \pm 4,1$; p: 0,04), LDH ($579 \pm 282,8$ vs $344,3 \pm 172$; p: 0,001), VSG ($62,2 \pm 30,2$ vs $28,83 \pm 24,02$; p: 0,014), procalcitonina ($0,241 \pm 0,264$ vs $0,1431 \pm 0,39$; p: 0,008). No siendo así con la ferritina ($1437,2 \pm 1021,7$ vs $1334,5 \pm 2055,4$; p: 0,294) y Dímero D ($1531,2 \pm 1198,1$ vs $1230,3 \pm 2317,7$; p: 0,127).
- Se analizó también la media de la puntuación de la escala radiológica Brixia al ingreso en pacientes, no encontrando diferencias entre fallecidos y supervivientes ($8,9 \pm 4,3$ vs $7,63 \pm 3,042$; p=0,295).
- Se evaluaron los incrementos de los diferentes marcadores y se comparó entre los fallecidos y supervivientes, sólo las diferencias en los incrementos de la LDH mostró diferencias significativas (aumento de $97,9 \pm 176,85$ vs $-56,6 \pm 121,4$; p: 0,04).

Tabla 3. Valores al ingreso de marcadores analíticos en fallecidos y supervivientes

Valores al ingreso	Fallecidos	Supervivientes	P
Ferritina (ng\ml)	1438,8	1513	0,817
PCR (mg\dl)	8,9	7,23	0,111
LDH (mg\dl)	344,3	579	0,001
VSG (mm\h)	64,7	45,2	0,044
Procalcitonina (ng\ml)	0,382	0,272	0,008
Dímero D (ng\l)	896,7	1723,3	0,316
Brixia	8,9	7,63	0,295

Tabla 4. Valores en analítica de control de marcadores analíticos en fallecidos y supervivientes

Valores en analítica control	Fallecidos	Supervivientes	P
Ferritina (ng\ml)	1437,2	1334,5	0,294
PCR (mg\dl)	7,31	2,5	0,04
LDH (mg\dl)	344,3	579	0,001
VSG (mm\h)	62,6	28,83	0,014

4.4. Niveles de Ca 15-3 y necesidad al alta de oxigenoterapia al alta

- Entre los pacientes que precisaron oxígeno al alta presentaron un mayor nivel de CA 15-3 tanto al ingreso ($36,9 \pm 24,84$ vs $22,54 \pm 10,32$; $p=0,009$), como en analítica de control ($53,95 \pm 41,5$ vs $32,7 \pm 22,01$; $p=0,012$), y al alta ($67,2 \pm 53,43$ vs $39,64 \pm 23,9$; $p=0,116$), esta última no siendo estadísticamente significativa.

4.5. Diferencias entre los pacientes ingresados en UCRI y en planta, se ha obtenido:

- De los pacientes del estudio, 52 ingresaron en la UCRI, (43 hombres y 9 mujeres), mayor número de hombres que entre los que ingresaron en planta (18 hombres y 11 mujeres), diferencia significativa ($p:0,042$). No se encontró diferencia en la edad en los ingresados en planta y en UCRI ($66,33 \pm 11,1$ vs $63 \pm 17,2$; $p: 0,276$).
- Los pacientes que ingresaron en UCRI presentan mayor nivel de CA 15-3 al ingreso frente a que ingresan en planta ($37,72 \pm 25,1$ UI vs $20,4 \pm 8,9$ UI $p: 0,001$) y en el control ($59,01 \pm 44,17$ UI vs $24,76 \pm 10,1$ UI $p: <0,001$), como al alta ($75,5 \pm 53,54$ vs $26,03 \pm 10,35$ $p: <0,001$).

4.6. Complicaciones en UCRI y en planta, se ha obtenido:

- De los 50 pacientes ingresados en UCRI, 9 sufrieron TEP, un 18%, frente a los 28 ingresados en planta de los cuales 2 cursaron con TEP, un 7,1% ($p=0,016$).

- Entre los pacientes hubo 12 muertes, de las cuales 11 se produjeron en pacientes ingresados en UCRI, un 22% y 1 en ingresados en planta ($p=0,017$), un 3,5%.
- La edad media de los pacientes ingresados en UCRI es de $66,33 \pm 11,1$ años, frente a 63 años en los ingresados en planta ($\pm$ DT 17,2).
- Durante el ingreso hospitalario 6 de los pacientes ingresados en UCRI cursaron con neumomediastino, un 12%, mientras en los ingresados en planta ninguno cursó con esta complicación ($p=0,016$).
- De los pacientes ingresados en UCRI 33 necesitaron oxigenoterapia al alta frente a 13 que no la necesitaron y de los ingresados en planta 33 necesitaron oxigenoterapia al alta frente a 3 que no ($p<0,001$).

5. DISCUSIÓN

Con el inicio el pasado 2020 de la propagación de la nueva variante de coronavirus, COVID-19, la comunidad científica inició una carrera de fondo para entender el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2. Debido a su gran variabilidad clínica, su gran agresividad y su gran mortalidad, se hizo necesario conocer los factores que predisponían a la población a cursar con cuadros de mayor gravedad y mortalidad.

La respuesta inflamatoria pulmonar propia de esta enfermedad, puede dar lugar al desarrollo de una neumonía e incluso a un SDRA en los pacientes más graves. Al inicio, la clínica puede no correlacionarse con la gravedad del cuadro, pudiendo presentar disnea leve, pacientes con grave afectación pulmonar, hecho conocido como “hipoxia silente”⁹. Esto dificulta el diagnóstico y tratamiento precoz, mermando la atención que se puede blindar a estos pacientes, haciendo imprescindible marcadores que nos ayuden a predecir que pacientes van a tener peor pronóstico y así poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

Se comenzó con el estudio de parámetros como el dímero D, troponina I, ferritina sérica, LDH, interleucina (IL-6), TNF-alfa, PCR, VSG y CPK, que nos permiten predecir el pronóstico de los pacientes¹⁶. Pero como hemos visto en nuestro estudio, los valores en el ingreso de LDH, VSG y procalcitonina se correlacionan de manera significativa con la mortalidad, pero en la analítica control se ve un descenso de los mismos. Esto no ocurre con el antígeno carbohidrato CA 15-3, que al ingreso se encuentra más elevado en los pacientes más graves ingresados en UCRI, pero a su vez va ascendiendo en las analíticas de control durante el ingreso, permitiéndonos establecer un punto de corte de incremento de 12,7 UI para el riesgo de mortalidad, que nos posibilita mantener un control dinámico sobre la evolución de la afectación pulmonar en estos pacientes.

A diferencia de otras patologías, la afectación pulmonar viene acompañada de una mayor alteración vascular, con trombosis y angiogénesis aberrante entre otras¹⁰. Es lógico pensar que algunas complicaciones van a ser consecuencia de esta alteración, como es el tromboembolismo pulmonar (TEP). Esto queda reflejado en estudios como el de Chamorro EM, *et al*²⁸, que

muestran una mayor prevalencia de TEP en los pacientes graves ingresados por Covid-19.

De igual modo, el proceso de inflamación pulmonar que produce el Covid-19, puede incrementar la predisposición de padecer neumomediastino, secundario al daño alveolar ocasionado por la neumonía grave²⁹, así como por la fibrosis residual.

Debemos tener en cuenta, que los pacientes que cursan con un SDRA, suelen tener dañados los neumocitos tipo 2 del epitelio alveolar, favoreciendo con ello el desarrollo de fibrosis⁹. Esta afectación suele requerir un mayor tiempo de curación, necesitando con mayor frecuencia el uso de oxígeno al alta y a su vez estando relacionada con el aumento del CA 15-3²⁰.

Todo ello concuerda con los datos obtenidos en nuestro estudio, donde los pacientes más graves ingresados en UCRI, han tenido mayor número de complicaciones de TEP y neumomediastino, así como una mayor necesidad de uso de suplementación de oxígeno al alta que los ingresados en planta, no siendo este último estadísticamente significativo. También vemos como en los pacientes ingresados en UCRI, registran mayores tasas de mortalidad.

Recientemente se ha demostrado que los valores del CA 15-3¹⁷ al ingreso nos puede ayudar a identificar que pacientes podrían presentar peor pronóstico. Esta mucina ya usada como marcador tumoral, es accesible y de fácil uso, permitiendo determinar el curso clínico de los pacientes. No debemos de olvidar que el inicio de la replicación de este virus tiene lugar en las mucosas^{3,5}, siendo de vital importancia el papel que juegan las mucinas.

La elevación del valor analítico del CA 15-3, también se asocia con un posible daño del epitelio alveolar y con procesos de fibrosis²⁰, similares a lo que suceden en las infecciones graves por Covid-19. Por ello, es normal esperar que se relacione con la gravedad y la mortalidad de los pacientes ingresados por Covid-19 positivo.

En nuestro estudio, hemos tomado como variante de gravedad, el ingreso en planta, donde los pacientes no necesitan aporte de oxígeno o como mucho se procede a la administración de oxígeno mediante un dispositivo de reservorio y los pacientes ingresados en UCRI, en los que son necesario el uso de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva.

En la evolución del CA 15-3 durante la estancia hospitalaria, hemos podido ver mayores incrementos en los pacientes ingresados en UCRI frente a los ingresados en planta, correlacionándose de forma significativa con la gravedad, el daño pulmonar y la fibrosis pulmonar que la neumonía por covid-19 ocasiona. En ambos grupos los valores de CA 15-3 van ascendiendo conforme avanza la enfermedad, pero es en los pacientes que finalmente fallecen, donde hay un mayor incremento, estando esta relación cercana a la significación. El CA 15-3 no solo es un criterio de gravedad y mortalidad, sino que según en qué proporción ascienda, puede predecir la evolución de los pacientes. Pensamos que esta relación no es estadísticamente significativa por la falta de sujetos de estudio.

Una de las complicaciones de los pacientes al alta, es la necesidad de suplementación de oxígeno, existiendo una correlación entre los niveles de CA 15-3 en las analíticas al ingreso y en las de control, no siendo así con los valores obtenidos al alta. Esto puede deberse a que al inicio el daño pulmonar viene ocasionado por los procesos de inflamación, en los que están involucradas las mucinas, disminuyendo conforme avanza el cuadro, dando paso a un proceso de fibrosis.

Apoyando el estudio de Arnold DT *et al*²¹ sobre el KL-6, las mucinas son un buen indicador de gravedad y mortalidad para los pacientes ingresados por Covid-19. Pero podemos ir más allá con el control en repetidas analíticas de estos valores, donde la proporción con la que asciende dota al sistema de un valor analítico, que nos ayuda a predecir el curso clínico de los pacientes de manera dinámica. Así se podrá mejorar la administración de servicios de salud, pronóstico de los pacientes, en especial a los más graves y con ello disminuir el número de muertes causadas por la infección por Covid-19.

Durante la realización de este estudio hemos encontrado limitaciones por la necesidad de tener dos o más valores de CA 15-3 durante el ingreso de los pacientes, lo cual nos llevó a la pérdida de 78 pacientes. Por falta de muestra algunos resultados quedan al límite de la significación, ya que el número de fallecidos es de 12 sujetos. Además, no se ha tenido en cuenta los problemas pulmonares previos y los tratamientos crónicos de los pacientes, lo que ha podido influir en el desarrollo de la enfermedad. Tampoco se ha valorado los

tratamientos administrados durante el ingreso, pero deben ser similares, ya que se aplicó el mismo protocolo a todos los sujetos del estudio.

6. CONCLUSIONES

1. Los incrementos del CA 15-3 durante el ingreso de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, se relacionan con peor pronóstico. Tanto en las analíticas de ingreso, control y de alta, los niveles son superiores en los pacientes ingresados en UCRI con respecto a los que están en planta.

2. La proporción con la que se elevan los niveles de CA 15-3 es mayor en los pacientes que fallecen frente a los supervivientes. Cuando el incremento es igual o mayor a 12,7 UI, el riesgo de mortalidad asciende.

3. Al ingreso, los marcadores de inflamación LDH, VSG, procalcitonina se correlacionaron con la mortalidad. En la analítica de control también la PCR mostró esta relación. A pesar de ello, estos valores descendieron en la analítica de control frente a la de ingreso, no ocurriendo lo mismo con el CA 15-3, que al ser un marcador de fibrosis pulmonar, sus valores aumentaron.

4. Los pacientes en UCRI tienen una mayor tasa de TEP, neumomediastino, necesidad de oxigenoterapia al alta y de fallecimiento. Esto puede ser ocasionado por la fibrosis pulmonar con la que estos pacientes cursan.

5. En los pacientes que necesitaron oxígeno al alta presentaron niveles superiores de CA 15-3 durante su ingreso, lo que puede indicar mayor fibrosis residual.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Jeannette Dabanch. Emergencia de SARS-COV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Rev.Med.Clin.Condes*.2021; 32(1):14-19.
2. Wu Y, Ho w, Huang Y, Jin Dy, Li S, Liu S, et al. SARS-COV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet*. 2020; 395(10228):949-950.
3. Alfonso Ruiz-Bravo, Maria Jiménez-Valera. SARS-COV-“ y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm*. 2020;61(2):63-79.
4. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte año 2020 [Internet]. Disponible en:https://www.ine.es/prensa/edcm_2020.pdf.
5. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-732.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Si HR, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(24):1.
7. Ridley C, DJ Thornton. Mucins: the frontline defence of the lung. *Biochem Soc Trans*. 2018; 46(5):1099-1106.
8. Parra Gordo ML, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Aspectos radiológicos de la neumonía COVID-19: evolución y complicaciones torácicas. Elsevier. 2020; 63(2021):74-88.
9. Menezes, M.C.S., Pestana, D.V.S., Gameiro, G.R. et al. SARS-CoV-2 pneumonia-receptor binding and lung immunopathology: a narrative review. *Crit Care*.2021; 25(1):53.
10. Mangalmurti NS, Reilly JP, Cines DB, Meyer NJ, Hunter CA,Vaughan AE. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome clarified: A vascular endotype?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(5):750-753.
11. Jacquot J, Hayem A, Galabert C. Functions of proteins and lipids in airway secretion. *Eur Respir J*. 1992;5(343):58.
12. Ueno K, Koga T, Kato K, Golenbock D, Gendler S, Kai H. MUC1 mucin is a negative regulator of toll-like receptor signalling. *Am J Respir cel Mol Biol*. 2008; 38:263-268.

13. Peiró T, Milara J, Armengot M, Cortijo J. Mucin expression and corticosteroid efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Steroids Hormon Sci.* 2014; 15(4):91.
14. Chatterjee M, Van Putten JPM, Strijbis K. Defensive properties of mucin glycoproteins during respiratory infections-Relevance for SARS-CoV-2. *mBio.* 2020;11(6).
15. Kuyper LM, Paré PD, Hogg JC, Lambert RK, Lonescu D, Woods R, et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am J Med.* 2003; 115(1):6-11.
16. Villar Álvarez F, López Yeste P, Lazo Meneses P. Fases clínicas de la COVID-19. Diagnóstico diferencial. *Patol Respir.* 2020;23(3):256-262.
17. Ros-Lucas JA, Pascual-Figal DA, Noguera-Velasco JA, Hernández-Vicente A, Cebreiros-López et al. Ca 15-3 prognostic biomarker in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature.* 2022;12:6738.
18. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(8):693-704.
19. Urrengoetxea LA, Solano CS, Barrenetxea MA, Cortés FJ, Quincoces AB, Sainz AC. Fase acelerada de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43(9):516-518.
20. Ballester B, Milara J, Cortijo J. MUC1 intracellular bioactivation mediates lung fibrosis. *Thorax.* 2020; 75(2):132-142.
21. Arnold DT, Donald C, Lyon M, Hamilton FW, Morley AJ, Attwood M, et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks. *J Med Virol.* 2020; 92(10):2216-2220.
22. La Rosa b, Torres M, Mañas M, Marchán M, Esquinas G, Piqueras J. Fibrosis pulmonar y Ca 19.9 elevado. Elsevier. 2014: 214:971.
23. Crespo A, García L, Sibila O, Plaza V. Papel de las mucinas en la hipersecreción mucosa bronquial del asma. *Rev Esp Asma.* 2013; 4(3):131-136.
24. Protección de Datos de Carácter Personal, Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, Boletín Oficial del Estado, no 298, (14-12-1999). Consultada el 26 de Marzo de 2022 en: <http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>.

25. Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, Ley 41/2002 de 14 de Noviembre, Boletín Oficial del Estado, no 274, (15-11-2002). Consultada el 26 de Marzo de 2022 en: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/11/15/pdfs/A40126-40132.pdf>.
26. De los Derechos y Deberes de los Usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia, Ley 3/2009 de 11 de Mayo, Boletín Oficial de la Región de Murcia, no 114, (20-05-2009). Consultado el 22 de Marzo de 2022 en: <http://www.borm.es/borm/documento?obj=anu&id=373235>.
27. WIKIPEDIA La enciclopedia libre [sede Web], EEUU: Fundación Wikimedia; 2003 [actualizada el 16 de Abril de 2012; acceso 09 de Mayo de 2022]. Consultada en: http://es.wikipedia.org/wiki/Declaraci%C3%B3n_de_Helsinki.
28. Chamorro EM, Ostolza TY, Núñez MP, Nacenta SB, Rodríguez-Guerra CC, Sanz LI. Tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19: estudio de prevalencia en un hospital terciario. *Elservier*. 2020; 63(2021):13-21.
29. Gorospe L, Ayala-Carbonero A, Ureña-Vacas A, Fernández S, Muñoz-Molina GM, Arrieta P, et al. Spontaneous pneumomediastinum in patients with COVID-19: A case series of four patients. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(11):747–763.

8. ANEXOS

ANEXO 1. AUTORIZACIÓN DEL COMITE DE ÉTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA.



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

HACE CONSTAR QUE:

1º. El CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 30/03/2021, acta 03/2021 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. José A. Ros Lucas** referida al estudio:

Título: Estudio del papel del marcador CA15,3 como predictor de gravedad, pronóstico y de las secuelas fibróticas pulmonares en la Neumonía por SARS-Cov 2.

Código Promotor: COVIDca15,5 **Código Interno:** 2021-3-15-HCUVA

Versión Protocolo Evaluada: 1.1 28/01/2021

2º. Este CEIm ha decidido emitir un dictamen de: **Aclaraciones Menores.**

3º. Se solicita al promotor que responda a las siguientes aclaraciones:

ACLARACIONES GENERALES:

- Actualizar calendario de desarrollo del estudio.
- Incluir en la memoria económica la determinación del marcador CA 15,3 ya que no es práctica clínica habitual en este tipo de pacientes.
- La metodología estadística es escasa, no dice ni el software que va a utilizar, ni el nivel de significación. Además si va a comprar tres grupos la t-Student no es el test adecuado.

Lo que firmo en Murcia, a 30 de marzo de 2021

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

693

Fechas de realización: 2022

El/la solicitante deberá ajustarse a las Instrucciones aprobadas por la Dirección Gerencia del Area, debiendo remitir, una vez finalizado el mismo una copia del mismo a la Comisión para su archivo.

Fechado y firmado digitalmente al margen

El Presidente de la Comisión

Vº Bº El Director Gerente del Área 1

José Domingo Cubillana Herrero

Francisco Soriano Cano



