



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

**NIVEL DE GRANULOCITOS  
INMADUROS, FIBRINOGENEMIA Y  
DÍMERO D Y SU RELACIÓN CON EL  
GRADO DE COMPROMISO  
PULMONAR AL INGRESO EN  
PACIENTES CON COVID-19 DEL  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRO EN INMUNOLOGÍA**

**HECTOR LUIS BOJORQUEZ CASTILLO**

**LIMA – PERÚ**

**2025**



**ASESOR**

**MG. JOSÉ LUIS AGUILAR OLANO**

**JURADO DE TESIS**

DR. DENIS HELAN CASTILLO PAREJA

PRESIDENTE

MG. CESAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

VOCAL

MG. JOSE LUIS ROJAS VILCA

SECRETARIO

### **DEDICATORIA.**

A mis padres por inculcarme el amor por el conocimiento

A Gaby por su apoyo incondicional

A María Fernanda, por ser el principal motor en mi vida

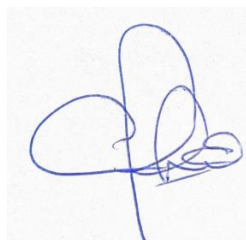
### **AGRADECIMIENTOS.**

A mis pacientes y maestros quienes me inspiran cada día

### **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada

| <b>DECLARACIÓN DE AUTOR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                         |                |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|
| <b>FECHA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>02</b>                                                                                                                                                                                                                               | <b>FEBRERO</b> | <b>2026</b> |
| <b>APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>BOJORQUEZ CASTILLO HECTOR LUIS</b>                                                                                                                                                                                                   |                |             |
| <b>PROGRAMA DE POSGRADO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>MAESTRÍA EN INMUNMOLOGÍA</b>                                                                                                                                                                                                         |                |             |
| <b>AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>2020</b>                                                                                                                                                                                                                             |                |             |
| <b>TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>NIVEL DE GRANULOCITOS<br/> INMADUROS, FIBRINOGENEMIA Y<br/> DÍMERO D Y SU RELACIÓN CON EL<br/> GRADO DE COMPROMISO PULMONAR<br/> AL INGRESO EN PACIENTES CON<br/> COVID 19 DEL HOSPITAL NACIONAL<br/> EDGARDO REBAGLIATI MARTINS</b> |                |             |
| <b>MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>TESIS</b>                                                                                                                                                                                                                            |                |             |
| <p align="center"><b>Declaración del Autor</b></p> <p>El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.</p> |                                                                                                                                                                                                                                         |                |             |
| <b>Teléfono de contacto (fijo / móvil)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>950557905</b>                                                                                                                                                                                                                        |                |             |
| <b>E-mail</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>hlbojorquezc567@gmail.com</b>                                                                                                                                                                                                        |                |             |




---

Firma del Egresado  
DNI 7042669

## TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

|       |                                 |    |
|-------|---------------------------------|----|
| I.    | INTRODUCCIÓN.....               | 1  |
| II.   | OBJETIVOS.....                  | 4  |
| III.  | HIPÓTESIS.....                  | 5  |
| IV.   | MARCO TEÓRICO.....              | 6  |
| V.    | METODOLOGÍA.....                | 9  |
| VI.   | RESULTADOS.....                 | 18 |
| VII.  | DISCUSIONES.....                | 53 |
| VIII. | CONCLUSIONES.....               | 60 |
| IX.   | RECOMENDACIONES.....            | 61 |
| X.    | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 62 |
| XI.   | ANEXOS                          |    |

## **RESUMEN**

**Objetivos:** El presente estudio buscó determinar la relación de los niveles de granulocitos inmaduros, fibrinógeno y dímero D con el grado de compromiso pulmonar en pacientes con COVID19 al ingreso a Emergencias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal, basado en el análisis secundario de una cohorte retrospectiva de pacientes con COVID-19. Se incluyeron 595 pacientes hospitalizados entre enero y mayo de 2021. Se evaluaron los niveles de granulocitos inmaduros, fibrinógeno y dímero D en relación con los parámetros de oxigenación (PAFI) y el porcentaje de compromiso pulmonar según tomografía de tórax. Se realizaron análisis multivariantes y modelos de imputación múltiple.

**Resultados:** Un mayor recuento de granulocitos inmaduros y niveles elevados de dímero D se asociaron significativamente con menor PAFI en el análisis bivariado, aunque esta asociación se atenuó al ajustar por variables clínicas y de laboratorio. El fibrinógeno mostró una débil asociación con el PAFI. Ninguno de los tres biomarcadores se asoció de manera robusta con los desenlaces de oxigenación o compromiso pulmonar en modelos multivariantes completos.

**Conclusión:** Aunque los niveles elevados de granulocitos inmaduros y dímero D se asociaron con compromiso pulmonar más severo al ingreso, estas asociaciones se debilitaron tras el ajuste por otras variables clínicas. La utilidad pronóstica independiente de estos biomarcadores debe considerarse con cautela y en conjunto con otros factores clínicos.

**Palabras clave:** COVID19, granulocitos inmaduros, dímero D, fibrinógeno,

compromiso pulmonar, PAFI

## **ABSTRACT**

**Objectives:** The present study sought to determine the relationship between the levels of immature granulocytes, fibrinogen, and D-dimer with the degree of pulmonary involvement in patients with COVID-19 upon admission to the Emergency Department of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital (HNERM).

**Materials and methods:** This was an observational, analytical, cross-sectional study based on the secondary analysis of a retrospective cohort of patients with COVID-19. A total of 595 patients hospitalized between January and May 2021 were included. Immature granulocyte, fibrinogen, and D-dimer levels were assessed in relation to oxygenation parameters (PAFI) and the percentage of pulmonary involvement based on chest CT. Multivariate analyses and multiple imputation models were performed.

**Results:** A higher immature granulocyte count and elevated D-dimer levels were significantly associated with lower PAFI in the bivariate analysis, although this association was attenuated when adjusting for clinical and laboratory variables. Fibrinogen showed a weak association with PAFI. None of the three biomarkers were robustly associated with oxygenation outcomes or lung involvement in full multivariate models.

**Conclusion:** Although elevated levels of immature granulocytes and D-dimer were associated with more severe lung involvement at admission, these associations weakened after adjustment for other clinical variables. The independent prognostic

utility of these biomarkers should be considered with caution and in conjunction with other clinical factors.

**Keywords:** COVID-19, immature granulocytes, D-dimer, fibrinogen, lung involvement

## **I. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad por el coronavirus 19 (COVID19, por siglas en inglés) es ocasionada por el virus SARS-CoV2 cuya primera infección reportada se originó en Wuhan, China en 2019<sup>1</sup>. Durante la pandemia, esta enfermedad presentó altas tasas de morbilidad a nivel mundial y en nuestro país las tasas de muerte ascendieron a más de 400 casos por día con una letalidad que llegó hasta 7.7% en algunos centros<sup>2</sup>.

El COVID19 se presenta como una infección de las vías respiratorias altas y bajas provocando en muchos casos un compromiso pulmonar importante producto de la interacción inicial del agente viral con la inmunidad innata del hospedero activando múltiples citoquinas y vías de señalización proinflamatorias (IL-6/JAK/STAT, IFN, TNF $\alpha$ -NF- $\kappa$ B y TLR) que culminan en una respuesta inflamatoria exagerada con daño multiorgánico y muerte<sup>3</sup>.

La participación de la inmunidad innata como la primera respuesta del huésped ante la infección por SARS-CoV2 involucra, entre otros, a los neutrófilos. Estas células son liberadas en su forma madura (y en casos graves como inmaduras) desde la médula ósea tras el estímulo de múltiples quimiocinas activadas por la infección viral y reclutadas al alveolo pulmonar produciendo fagocitosis, desgranulación de proteínas proteolíticas y trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) como mecanismos de contención de la infección<sup>4</sup>. Estos procesos junto a la activación de macrófagos, monocitos y linfocitos (CD4+, CD8+ y TH17) desencadenan en su conjunto un estado hiperinflamatorio que a su vez tiene una estrecha relación con

el componente de hipercoagulabilidad también presente en esta enfermedad<sup>5</sup>. Es así como la producción de dos proteínas importantes: el fibrinógeno y el dímero D, son resultado de la acción directa de algunas interleucinas como IL-1 y IL-6 y de la degradación de fibrina mediada por plasmina, los cuales se han asociado a formas severas de COVID19<sup>6</sup>.

Distintos estudios han medido los niveles de diferentes marcadores inflamatorios propios de la tormenta de citoquinas (proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, procalcitonina, ferritina sérica e interleucinas como IL2,6,8 y 10) y del estado de hipercoagulabilidad (dímero D, fibrinógeno y tiempo de protrombina) para relacionarlo con los estados de gravedad en pacientes con COVID19<sup>7-9</sup>.

Existe amplia investigación que muestra niveles de fibrinógeno y de dímero D significativamente aumentados en formas severas de COVID19 y se han asociado a otras complicaciones propias de eventos trombóticos de la enfermedad como la coagulación intravascular diseminada<sup>10-12</sup>. En comparación, son menos los estudios que relacionan esta severidad a los niveles de granulocitos inmaduros. En éstos se ha podido encontrar que pacientes con manifestaciones clínicas de gravedad tuvieron un número significativamente alto de estas células cuando fueron identificadas mediante el análisis de transcriptoma de las poblaciones celulares en muestras de sangre periférica<sup>13</sup>. La aparición de granulocitos inmaduros en sangre periférica de pacientes con COVID19 obedecería al efecto quimiotáctico que ejercerían distintas células inflamatorias a nivel pulmonar para su liberación desde la médula ósea, contribuyendo a un mayor efecto inflamatorio a nivel local provocando incluso al empeoramiento de la cascada de

coagulación<sup>14</sup>.

La identificación de los distintos fenotipos que miden la interrelación entre el estado de hiperinflamación asociado al estado de hipercoagulabilidad en los pacientes hospitalizados con COVID19 al ingreso hospitalario podría ayudar a identificar de forma precoz el pronóstico de desarrollar formas severas de enfermedad que requieran ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI) o el tipo de apoyo oxigenatorio a utilizar, así como el riesgo de mortalidad.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la relación entre los niveles de granulocitos inmaduros, fibrinógeno y dímero D con el grado de compromiso pulmonar al ingreso de pacientes con COVID19 al HNERM.

### **II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir los niveles de granulocitos inmaduros, fibrinógeno, dímero D y su asociación con el grado de compromiso pulmonar (evaluado por  $PaO_2/FiO_2$  [PAFI] y porcentaje de extensión de afección pulmonar según la tomografía multicorte [TEM] de tórax).
- Evaluar si los niveles de granulocitos inmaduros, fibrinógeno y dímero D son predictores independientemente asociados con el grado de compromiso pulmonar al ingreso de pacientes con COVID19 al HNERM, luego de controlar otros predictores clínicos-laboratoriales conocidos.

### **III. HIPÓTESIS**

Niveles elevados de granulocitos inmaduros, fibrinógeno y dímero D están relacionados a un mayor grado de compromiso pulmonar en COVID19 al ingreso de pacientes con COVID19 al HNERM.

#### IV. MARCO TEÓRICO

Existen diferentes estudios que buscan la relación entre los niveles de dímero D y fibrinógeno con formas severas de COVID19 y su asociación con la mortalidad. En una revisión sistemática hecha por Mehrdad Rostami & Hassan Mansouritorghabeh en 2020 en 71 artículos originales utilizando como metodología estadística las diferencias de medias estandarizadas (DME). Este estudio encontró que los niveles de dímero D fueron más altos en pacientes con formas graves de la enfermedad (DME: 2,32  $\mu\text{g/mL}$ ; IC del 95%: 0,72-3,92  $\mu\text{g/mL}$ ;  $p < 0,001$ )<sup>15</sup>.

Han et al. mediante un estudio retrospectivo comparó 94 pacientes con Covid-19 hospitalizados con un grupo de 40 controles sanos mostrando niveles de dímero D ( $\mu\text{g/mL}$ ) y fibrinógeno (g/L) significativamente más altos (0.26 vs. 10.36; 2.90 vs. 5.02 g/L respectivamente con un  $p < 0.001$ ) en los primeros<sup>16</sup>.

Rauch y colaboradores en un estudio de cohortes midieron distintos marcadores de coagulación en pacientes con COVID19, encontrando su asociación con distintos eventos como los requerimientos de oxígeno al ingreso, trombosis y muerte a los 30 días. El estudio mediante el análisis de regresión univariable encontró que un aumento de los valores de fibrinógeno se asoció con un mayor riesgo para el requerimiento de oxígeno (cociente de riesgos instantáneos de subdistribución [SHR], 1,32; IC del 95%, 1,04-1,68) mientras que el dímero D lo fue con presencia precoz de trombosis tras el ingreso (SHR, 2,48; IC del 95 %, 1,66-3,78)<sup>17</sup>.

Otros estudios mostraron puntos de corte en los niveles de dímero D y fibrinógeno con relación a trastornos de coagulación en pacientes COVID19 como coagulación intravascular diseminada (CID). Un ejemplo de esto es el estudio retrospectivo que hizo Tang et al en el que encontraron que un nivel de dímero D por encima de 3 µg/mL y un nivel de fibrinógeno por debajo de 1 g/L estaban presentes en el 85,7% y el 28,6%, respectivamente, en pacientes con COVID19 que desarrollaron CID<sup>18</sup>.

Debido a la presencia de un importante componente inflamatorio en esta enfermedad muchos investigadores buscaron asociar marcadores de inflamación con formas graves en COVID19. Parackova et al, mediante un estudio de cohorte retrospectivo demostró la existencia de niveles elevados de granulocitos inmaduros en 19 pacientes con COVID19 severo estudiando el fenotipo de neutrófilos en sangre periférica mediante citometría de flujo los cuales se distinguieron usando el marcador CD10 y expresando CD10-CD15+CD66b+<sup>19</sup>.

Vadillo y colaboradores también identificaron la presencia de células mieloides inmaduras en sangre periférica de pacientes críticamente enfermos con COVID19 demostrando una relación entre los niveles de estas células inmaduras y la gravedad de la enfermedad, incluso en fases iniciales<sup>13</sup>.

Alisik et al realizaron un estudio retrospectivo con 1213 pacientes con diagnóstico de COVID19 y 1034 individuos sin la enfermedad midiendo

marcadores inflamatorios, entre ellos, el recuento de granulocitos inmaduros en sangre periférica. Formas graves de la enfermedad se asociaron a una mediana más alta de estas células ( $p < 0,05$ )<sup>20</sup>.

El estudio de Birben et al. demostró una asociación entre niveles elevados de granulocitos inmaduros y mortalidad en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos por COVID-19 al igual que otros predictores como el índice de neutrófilo/linfocito, niveles de lactato, interleucina 6 y proteína C reactiva (PCR)<sup>21</sup>.

Georgakopoulou et al en un estudio prospectivo encontraron una relación directa entre los niveles altos de granulocitos inmaduros en sangre periférica y una presentación más grave de la enfermedad e intubación orotraqueal (OR: 13,98; IC del 95 %: 3,7-52,83;  $P = 0,003$ ), un mayor número de muertes (OR: 42,17; IC del 95 %: 10,23-173,85;  $P = 0,001$ ) y una estancia hospitalaria más de 10 días ( $p = 0,029$ )<sup>22</sup>.

## **V. METODOLOGÍA**

### **V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El presente es un estudio transversal, retrospectivo y analítico. Es una serie de casos de análisis secundario de datos de las mediciones al ingreso de una cohorte retrospectiva de pacientes con COVID. El estudio primario, titulado “Validación de puntajes de riesgo para pronóstico de desenlaces clínicos adversos en pacientes con COVID-19 evaluados en la admisión al servicio de Emergencias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú”, buscó evaluar la validez externa de puntajes de riesgo para pronosticar desenlaces clínicos adversos (mortalidad, cumple criterios para ingresar a UCI, e ingreso a UCI) en pacientes con COVID-19 evaluados en la admisión al servicio de emergencias del HNERM entre enero de 2021 y mayo de 2021, y contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética del HNERM (CEI 1403).

La presente tesis utilizó los datos de esta cohorte, específicamente los tomados al ingreso a Emergencias de los pacientes con COVID19 para evaluar cómo ciertas variables del sistema inmune se relacionan con el estado de severidad del paciente.

### **V.2. POBLACIÓN**

Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 que ingresaron al servicio de Emergencia del HNERM entre enero y mayo del 2021.

### **1. Criterios de inclusión:**

- Paciente con diagnóstico de COVID 19 por prueba molecular (RT-PCR) o prueba antigénica positiva.
- Mayor de 18 años
- Haber sido admitido por el servicio de Emergencias del HNERM

### **2. Criterios de exclusión:**

- Pacientes que se encuentren recibiendo terapia anticoagulante al momento del ingreso.
- Pacientes con diagnóstico de neoplasia hematológica o de órgano sólido.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes o con tratamiento inmunosupresor al momento del diagnóstico.
- Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Pacientes en tratamiento crónico con corticoides.
- Pacientes con antecedentes de fibrosis pulmonar (EPID) y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Pacientes quienes recibieron al momento del ingreso alguna vacuna contra SARS-CoV2.

## **V. 3 MUESTRA**

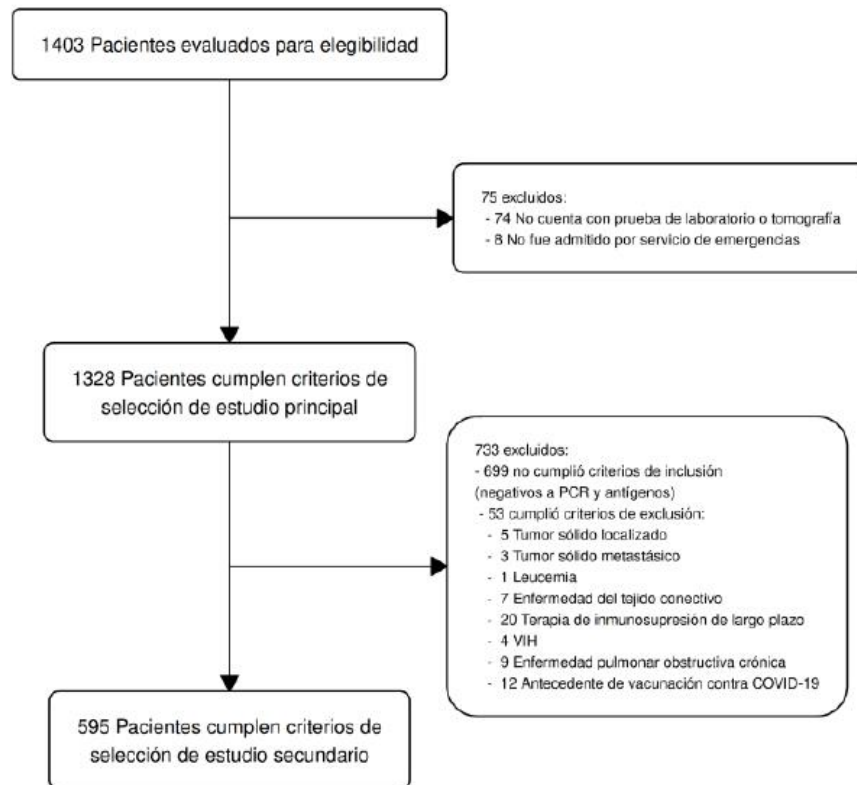
### **1. Unidad de análisis y de muestreo:**

Paciente con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron al servicio de Emergencias del HNERM entre enero y mayo del 2021.

### **2. Tamaño muestral:**

Se enrolaron retrospectivamente (es decir, se recolectaron datos secundarios) a 1328 pacientes que cumplieron los criterios de selección descritos y fueron recopilados para el estudio primario mencionado anteriormente. El cálculo del estudio primario se basó en lo siguiente: El muestreo es de tipo no probabilístico consecutivo de casos. Fórmulas para el cálculo del tamaño de muestra en estudios de validación externa aún no habían sido bien establecidas, por lo que se utilizaron las recomendaciones dadas por diversos autores del que se deberían tener al menos 100 eventos y 100 no eventos y óptimamente entre 200 y 300 eventos. De acuerdo con la experiencia de los médicos internistas del HNERM, se indicó que entre el 25% y 50% de los pacientes con COVID-19 que se hospitalizaban en el servicio fallecían, lo cual concordó con reportes internacionales y nacionales publicados para el HNERM que reportaron una proporción de fallecimientos de entre 29.4% y 46.4%. Así, asumiendo una proporción de muertes intrahospitalarias de 20% (escenario conservador), se necesitó recopilar datos retrospectivos de al menos 1000 pacientes para tener un número apropiado y óptimo de eventos ( $n = 200$ ) y no eventos ( $n = 800$ ). Teniendo en cuenta la pérdida de información por datos incompletos y asumiendo que esta podría llegar a ser del 25%, se enroló retrospectivamente (es decir, se recolectó datos secundarios) a 1328 pacientes que

cumplieron los criterios de selección descritos. Luego de aplicar los criterios de selección del presente estudio de tesis, se excluyeron 733 por no cumplir con los criterios de inclusión o tener algún criterio de exclusión. La Figura 1 detalla el flujograma de inclusión de los pacientes que formaron parte del estudio.



**Figura 1.** *Flujograma de selección de pacientes e inclusión en el análisis*

#### **V.4 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS**

El estudio primario del cual se obtuvo los datos para la presente investigación se llevó a cabo con la autorización del Comité de Ética Institucional, accediendo a la lista de pacientes con COVID-19. En base a ello, se accedió a los registros clínicos electrónicos de EsSalud de los pacientes con COVID-19, almacenados en el sistema de gestión de servicios de salud digitalizado conocido como Sistema de Servicios

de Salud Inteligente (ESSI). Los datos fueron recolectados a partir de los registros clínicos electrónicos de manera retrospectiva. La elegibilidad de los participantes se evaluó tras revisar los registros clínicos electrónicos de todos los pacientes hospitalizados entre enero y mayo del 2021, buscando uniformizar los casos en relación con la infección por la variante de SARS-CoV2 en la segunda ola a nivel nacional (desde enero del 2021).

El tiempo cero o línea de base de cada paciente enrolado, fue el ingreso al departamento de Emergencias del HNERM usando solo los datos obtenidos en este primer momento mediante un procedimiento estandarizado que implicó revisar las historias clínicas de manera minuciosa para después ser extraídos sobre un formulario electrónico diseñado en la plataforma web REDCap (Research Electronic Data Capture).

Para cada paciente seleccionado, se obtuvo la siguiente información: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), antecedentes patológicos, valores laboratoriales, radiológicos y clínicos disponibles al momento del ingreso al área de emergencia del HNERM.

El diagnóstico de COVID-19 se realizó en base a la Directiva Sanitaria N°122 MINSA/CDC (29) en donde se definió como caso confirmado de COVID-19 al caso sospechoso o probable con confirmación de laboratorio mediante prueba molecular (RT-PCR) positiva o caso sospechoso o probable con prueba antigénica positiva o molecular.

## V.5 PLAN DE ANÁLISIS

Los datos recolectados fueron ingresados a una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel 2018 y luego trasladados a una base de datos en el programa versión 4.0.3 para Windows Pro-10 x 64 bites para su control de calidad, procesamiento y análisis estadístico. El control de calidad de los datos consistió en identificar inconsistencias, valores perdidos y/o extremos. Debido a la existencia de datos perdidos en los predictores, desenlace y covariables y que estos mostraron relacionarse con la pérdida de datos, no se realizó un análisis de casos completos, en cambio, se realizó un procedimiento de imputación múltiple asumiendo que la pérdida de datos fue al azar (missing at random, en inglés). El objetivo de esta imputación fue ganar eficiencia estadística y reducir el sesgo debido a diferencias entre los individuos con datos perdidos y los individuos con datos disponibles.

Para el análisis estadístico, se procedió a la descripción de las variables. Se reportó las frecuencias y porcentajes de las variables categóricas (comorbilidades), relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno o  $PaO_2/FiO_2$  (PAFI), medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) para las variables cuantitativas (edad, creatinina, hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, plaquetas, granulocitos inmaduros, linfocitos, dímero D, fibrinógeno, proteína C reactiva [PCR], deshidrogenasa láctica [LDH] y porcentaje de compromiso pulmonar). Así mismo, se reportó el rango de todas ellas.

### **Análisis de la relación entre predictores de interés y desenlaces evaluados**

Para evaluar la relación entre los tres biomarcadores numéricos de interés (recuento de granulocitos inmaduros, fibrinógeno y dímero D), se emplearon diversas técnicas estadísticas de regresión según el tipo de variable desenlace. Para modelar el desenlace continuo PAFI (mmHg) se usaron modelos de regresión lineal. Este modelo permitió evaluar la relación lineal entre los niveles de PAFI y diversos predictores clínicos, proporcionando coeficientes de regresión que indican el cambio esperado en PAFI por unidad de cambio en los predictores.

Para el desenlace binario PAFI moderado/severo ( $<200$  mmHg), se usó una regresión logística binaria, adecuado para desenlaces dicotómicos. Este análisis permitió estimar la probabilidad de que los pacientes cayeran en la categoría crítica de PAFI ( $<200$  mmHg), en función de predictores como el sexo, la edad, el historial de COVID19 previo, la disponibilidad de oxígeno y otros factores clínicos. Las odds ratios (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) se calcularon para cada predictor, proporcionando una medida de la asociación entre cada predictor y la probabilidad de estar en la categoría crítica de PAFI. Una OR más fuerte sugiere que el biomarcador podría predecir mejor el desenlace, tanto solo (análisis bivariado) como en combinación con otras covariables de control (análisis multivariable).

Para el porcentaje de compromiso pulmonar según tomografía axial computarizada o TAC (%), que es una variable ordinal representando el porcentaje de compromiso pulmonar, se usó una regresión logística de odds proporcionales. Este modelo es adecuado para datos ordenados, incluso si son continuos, y permite estimar las

probabilidades de estar en una categoría de mayor severidad de compromiso pulmonar. La medida de asociación reportada fue la razón de odds (OR), la cual indica el cambio en las odds de estar en una categoría de mayor compromiso pulmonar asociado con un incremento unitario en el predictor, manteniendo constantes los demás predictores. Una OR mayor que 1 sugiere que el predictor está asociado con una mayor probabilidad de estar en una categoría más alta de compromiso pulmonar.

En todos los modelos, se realizaron análisis bivariados y multivariados, siguiendo las recomendaciones del protocolo REMARK. El análisis bivariado respondió a la pregunta de si cada biomarcador predice por sí solo los desenlaces de interés al ingreso. En los modelos multivariados, las asociaciones ajustadas reflejan cómo se comporta la predicción de los desenlaces evaluados cuando se tienen en cuenta los valores de las demás covariables. Se construyeron cuatro modelos multivariados (A-D) que incrementaron progresivamente el número de predictores de ajuste. El modelo A incluyó únicamente sexo y edad, variables comunes y de fácil acceso en la práctica clínica. El modelo B agregó información sobre la oxigenación (disponibilidad de oxígeno y nivel de saturación al ingreso) y antecedentes de comorbilidades, utilizando el índice de Charlson modificado y el antecedente de COVID19 previo. El modelo C incluyó marcadores de inflamación como la creatinina, PCR, lactato y DHL, que no siempre se solicitaron en todos los individuos. Finalmente, el modelo D incorporó covariables estándar del hemograma tradicional, como hemoglobina, plaquetas, neutrófilos y linfocitos.

Para representar las relaciones no lineales entre los predictores numéricos y los desenlaces, se utilizaron splines cúbicos restringidos con tres nudos colocados en

percentiles predefinidos, siguiendo las recomendaciones de Harrell. El uso de splines cúbicos permite capturar la posible no linealidad en las asociaciones sin asumir una relación lineal estricta, proporcionando así una representación más flexible de los datos. Para asegurar la compatibilidad del modelo de imputación con el de análisis, se utilizó la imputación de regresiones aditivas con bootstrap, asegurando así una estimación robusta de los parámetros del modelo. Los intervalos de confianza del 95% y los valores p se calcularon utilizando las reglas de Rubin, que son especialmente importantes para incorporar la incertidumbre de la imputación múltiple en la estimación de los efectos y su significancia estadística.

Finalmente, se generaron gráficos de efectos para visualizar las relaciones entre los desenlaces y los predictores clave, comparando contra valores de referencia teóricos: 0.06 para granulocitos inmaduros, 400 mg/dL para fibrinógeno, y 0.5  $\mu\text{g/mL}$  para dímero D. Estos gráficos proporcionan una representación visual clara de las asociaciones ajustadas, permitiendo una evaluación más completa de la relevancia clínica de los predictores estudiados. Todos los análisis fueron realizados en R versión 4.4.1 en el IDE RStudio para Windows 10.

## **VI. RESULTADOS**

### **Características de la población y datos**

Se incluyeron 595 pacientes seleccionados tras aplicar criterios de inclusión y exclusión a una cohorte inicial de 1328 individuos (ver Fig. S1). La mediana de edad fue 54 años, el 71% eran hombres y el 2.2% tenía como antecedente haber padecido previamente de COVID 19. Las demás características de la población de estudio se detallan en la Tabla 1 en la sección de Anexos.

Con respecto a las variables de estudio se identificó una cantidad considerable de datos faltantes en algunas de ellas como el dímero D (23.4%). Para evitar que al momento de realizar la comparación entre variables los datos faltantes puedan afectar los resultados del análisis, se decidió utilizar la técnica estadística de imputación múltiple la cual consiste en reemplazar los valores perdidos por valores predichos (imputaciones) para tener un conjunto de datos completos. Luego, estos conjuntos de datos junto a sus resultados se combinaron para finalmente obtener una estimación final que tiene en cuenta la incertidumbre de los datos perdidos. Aplicando la imputación múltiple con 25 datatest combinados mediante las reglas de Rubin se logró asegurar la validez estadística de las comparaciones.

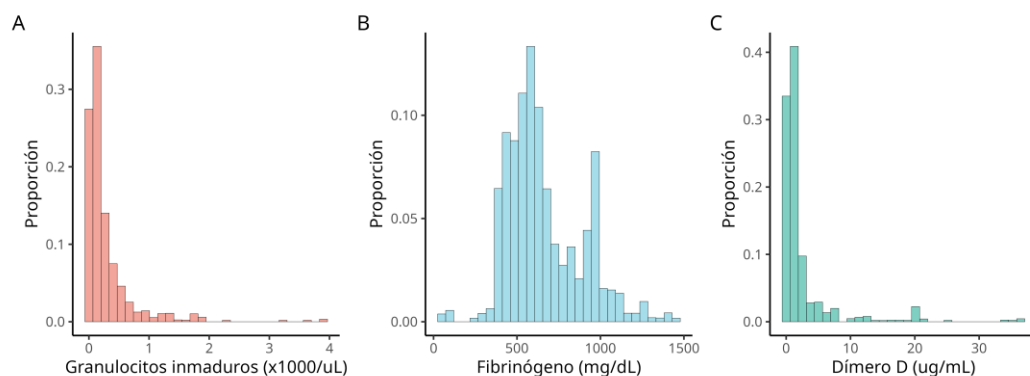
El porcentaje de datos perdidos y el patrón de estos en todas las variables incluidas en los modelos se detalla en la Fig. S1 del material suplementario y las distribuciones de los datos imputados versus los datos disponibles que fueron muy

similares para los dos modelos de imputación efectuados se muestran en la Fig. S2 y Fig. S3 del material suplementario.

Respecto a los tres biomarcadores de interés (granulocitos inmaduros, dímero D y fibrinógeno), sus niveles se encontraron elevados. Alrededor de la mitad de los pacientes tuvo un nivel de granulocitos inmaduros igual o mayor de 0.14 por 1000/uL (Fig 2A) (0.06 por 1000/uL como límite superior normal), lo que refleja la precoz y acelerada producción de estas formas mieloides desde la médula ósea en respuesta al estado inflamatorio local a nivel pulmonar.

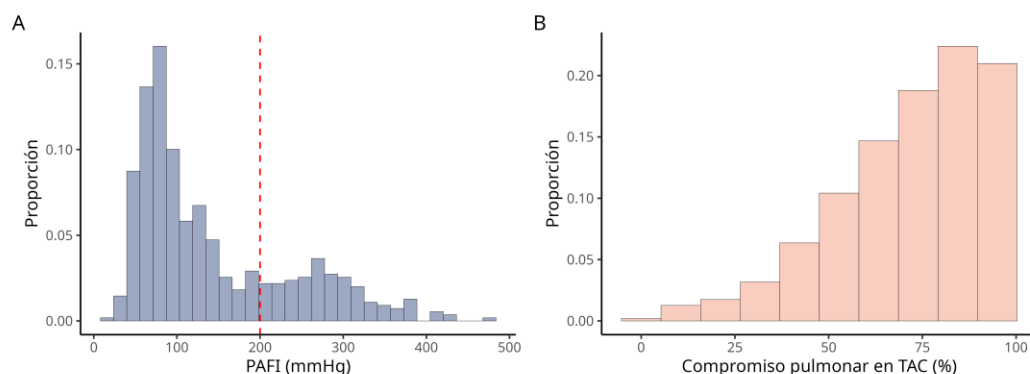
También se encontraron altos niveles de fibrinógeno (Fig 2B), marcador conocido como un reactante de fase aguda cuya liberación es mediada principalmente por la IL-6 y denotan un estado inflamatorio sistémico que favorece a su vez a un microambiente trombótico a nivel pulmonar provocando la aparición de coágulos.

El dímero D también se mostró alto en la mayoría de los pacientes, donde la mitad de ellos tenía niveles iguales o superiores de 0.9  $\mu\text{g/mL}$  frente a un límite superior normal de 0.6  $\mu\text{g/mL}$  (Fig 2C), lo que traduce la importante actividad fibrinolítica que se presenta en las etapas iniciales de la enfermedad por COVID19.



**Fig 2.** Distribución de los predictores de interés: (A) granulocitos inmaduros, (B) fibrinógeno y (C) dímero D según datos imputados.

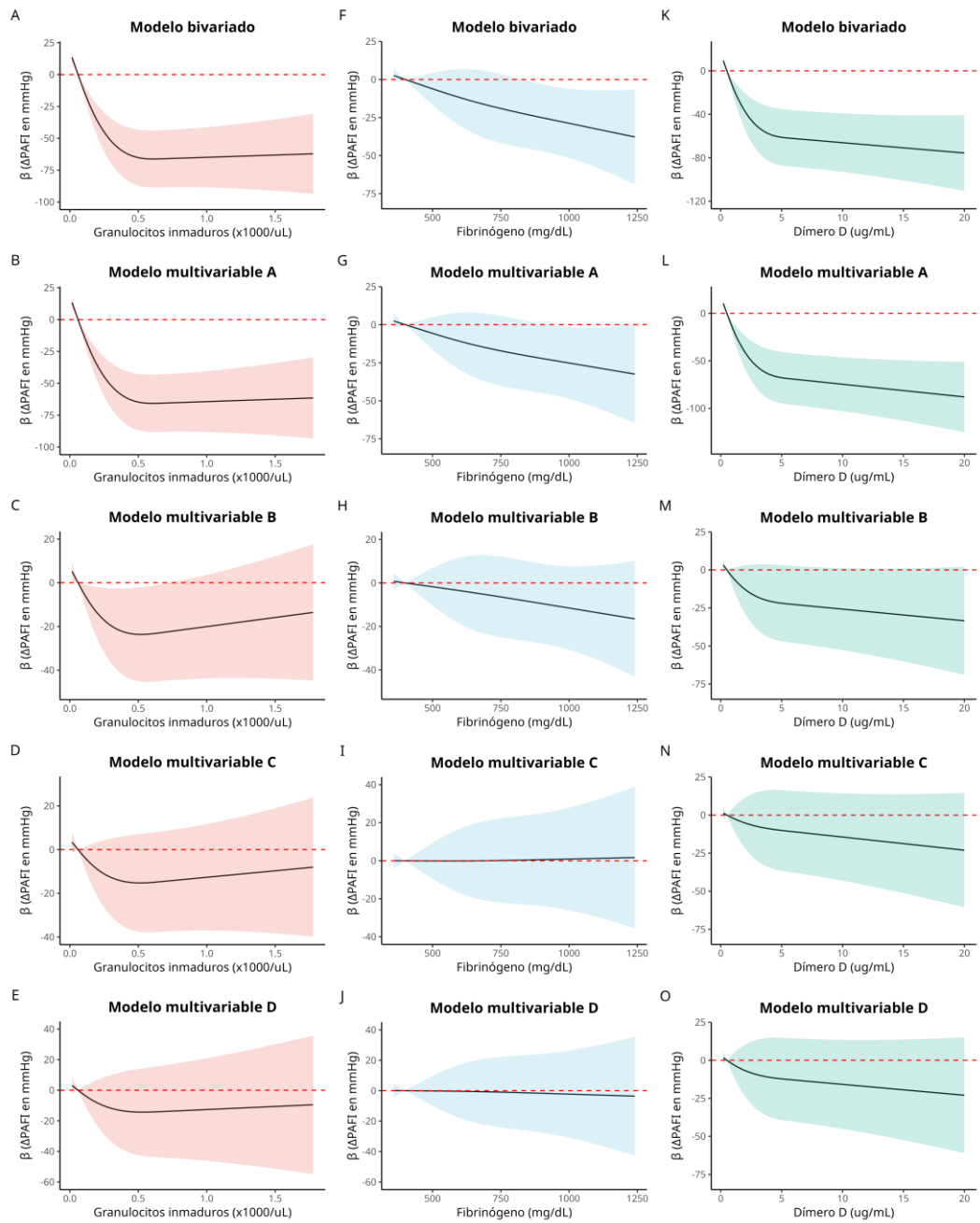
En cuanto a las variables de desenlace, observamos que una gran cantidad de pacientes se presentó con una marcada hipoxemia (PAFI menos de 103 mmHg), mostrando el importante grado de insuficiencia respiratoria aguda que padecían los pacientes con relación a un denso exudado inflamatorio presente en el alveolo pulmonar producto de la respuesta inflamatoria a la infección por SARS-CoV2, lo que dificulta el paso del oxígeno a través de la membrana alveolocapilar. Esto también se tradujo en porcentajes altos de compromiso pulmonar (ver Fig 3B) evidenciados en las tomografías de tórax de estos pacientes.



**Fig 3.** Distribución de los desenlaces de interés: (A) PAFI y (B) % de compromiso pulmonar.

### **Relación del desenlace PAFI con los predictores: recuento de granulocitos, dímero D y fibrinógeno**

Respecto a la relación entre el recuento de granulocitos y el PAFI, en el análisis bivariado se revela una asociación estadística significativa entre ambas variables ( $p < 0.001$ ) y que esta relación fue no lineal ( $p \text{ no lineal} < 0.001$ ). La **Fig 4A** revela que un mayor recuento de granulocitos inmaduros se asoció con menores valores medios de PAFI, sin embargo, la forma de esta relación no fue lineal alcanzando un efecto de reducción máximo alrededor de recuentos de granulocitos de 0.49 a más. En el modelo ajustado A (sexo y edad), esta relación se mantuvo significativa ( $p < 0.001$ ) y la relación no lineal ( $p \text{ no lineal} < 0.001$ ) con una forma similar (**Fig 4B**). En contraste, en el ajuste por dispositivo de oxígeno utilizado al ingreso, marcadores inflamatorios y % de saturación de oxígeno (modelos B-D), la asociación se atenuó y perdió significancia (**Fig 4C, 4D y 4E**) (ver **Tabla 2**). Esto indica que el nivel de granulocitos inmaduros es en su mayoría un marcador de severidad sistémica, pero relación con el PAFI no se mantiene cuando se asocia a otros marcadores inflamatorios o con variables propias del hemograma.



**Fig 4.** Forma de la relación de los (A-E) granulocitos inmaduros (x1000/uL), (F-J) fibrinógeno (mg/dL) y (K-O) dímero D (ug/mL) en el PAFI (mmHg).  $\beta$  representa la diferencia entre las medias del PAFI ( $\Delta$ PAFI) para cualquier valor del predictor numérico y el valor de referencia. La línea roja entrecortada representa la referencia en donde la asociación es nula ( $\beta = 0$ ). Los valores de referencia para cada predictor fueron elegidos en el punto donde exceden en rango normal superior. Valores de referencia: granulocitos = 0.06 x1000/uL, fibrinógeno = 400 mg/dL, dímero D = 0.5 ug/mL.

**Tabla 2.** Asociación bivariada y multivariable entre el recuento de granulocitos inmaduros (x1000/uL) y el PAFI (mmHg)

|                                                 | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                 | $\beta$ (IC95%)  | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p |
| <b>Granulocitos inmaduros (x1000/uL)</b>        |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | *                | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | 0.057    | *                      | 0.324    | *                      | 0.48     |
| No lineal <sup>2</sup>                          | *                | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | 0.017    | *                      | 0.137    | *                      | 0.242    |
| <b>Sexo</b>                                     |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Masculino                                       | -                |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Femenino                                        | -                |          | 2.34 (-14.98 a 19.67)  | 0.791    | 6.23 (-8.95 a 21.41)   | 0.421    | 4.18 (-13.6 a 21.95)   | 0.645    | 0.27 (-18.96 a 19.51)  | 0.978    |
| <b>Edad (años)</b>                              |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | *                      | 0.148    | *                      | 0.028    | *                      | 0.045    | *                      | 0.025    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | *                      | 0.06     | *                      | 0.017    | *                      | 0.031    | *                      | 0.029    |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | 4.95 (-48.89 a 58.79)  | 0.857    | -2.13 (-55.03 a 50.78) | 0.937    | -4.91 (-56.69 a 46.87) | 0.852    |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>            |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | *                      | 0.286    | *                      | 0.421    | *                      | 0.403    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.987    | *                      | 0.837    | *                      | 0.711    |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | 95.54 (80.87 a 110.2)  | <0.001   | 87.75 (72.56 a 102.94) | <0.001   | 85.7 (70.02 a 101.38)  | <0.001   |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | *                      | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | <0.001   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | <0.001   | *                      | 0.007    | *                      | 0.014    |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>                       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.979    | *                      | 0.937    |

|                                     | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                     | $\beta$ (IC95%)  | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.97     | *                      | 0.841    |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.422    | *                      | 0.683    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.625    | *                      | 0.438    |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>             |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.076    | *                      | 0.152    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.024    | *                      | 0.059    |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.01     | *                      | 0.012    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.052    | *                      | 0.055    |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>           |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.685    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.392    |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.327    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.327    |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b>        |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.092    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.115    |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b>         |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.492    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.852    |

\* $\beta$ : diferencia de medias de PAFI (mmHg). IC: intervalo de confianza.\*

\*\\* Efectos no lineales de granulocitos inmaduros en PAFI se muestra en Fig 2.

\*\ - No aplica debido a que modelo no incluye estas covariables\*

<sup>1</sup>\*Global: Prueba global de efecto de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que esta variable se relaciona con el desenlace PAFI, aunque no necesariamente de forma no lineal.\*

<sup>2</sup>\*No lineal: Prueba del efecto no lineal de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que la variable se relaciona con el desenlace PAFI de forma no lineal.\*

Para la relación entre el fibrinógeno y el PAFI, en el análisis bivariado se revela una asociación estadística significativa entre ambas variables ( $p = 0.041$ ), pero no hubo evidencia estadística suficiente para afirmar la existencia de una relación no lineal ( $p$  no lineal = 0.762). La **Fig 4F** revela que un mayor nivel de fibrinógeno se asoció con menores valores medios de PAFI. La forma de esta relación fue aparentemente lineal alcanzando un efecto de reducción máximo alrededor del máximo nivel de fibrinógeno observado. En los modelos multivariantes A y B, la magnitud de la relación perdió su significancia estadística (**Tabla 3**) aunque el gráfico de efectos reveló una forma similar (**Fig 4G** y **Fig 4H**). En cambio, cuando se ajusta por un conjunto más grande de predictores de laboratorio, en los modelos multivariantes C y D, la magnitud de la relación (**Tabla 3**), que no es estadísticamente significativa, se atenúa bastante acercándose al valor nulo (**Fig 4I** y **Fig 4J**). Con esto podemos afirmar que el fibrinógeno si bien juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad su análisis como valor aislado para predecir un PAFI menor es limitado.

**Tabla 3.** Asociación bivariada y multivariable entre el fibrinógeno (mg/dL) y el PAFI (mmHg)

|                            | Modelo bivariado   |         | Modelo multivariable A |         | Modelo multivariable B |         | Modelo multivariable C |         | Modelo multivariable D |         |
|----------------------------|--------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|
|                            | $\beta$<br>(IC95%) | valor-p | $\beta$<br>(IC95%)     | valor-p | $\beta$<br>(IC95%)     | valor-p | $\beta$<br>(IC95%)     | valor-p | $\beta$<br>(IC95%)     | valor-p |
| <b>Fibrinógeno (mg/dL)</b> |                    |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>        | *                  | 0.041   | *                      | 0.106   | *                      | 0.463   | *                      | 0.995   | *                      | 0.983   |
| No lineal <sup>2</sup>     | *                  | 0.762   | *                      | 0.74    | *                      | 0.962   | *                      | 0.951   | *                      | 0.954   |
| <b>Sexo</b>                |                    |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |

|                                                 | Modelo bivariado |         | Modelo multivariable A |         | Modelo multivariable B |         | Modelo multivariable C |         | Modelo multivariable D |         |
|-------------------------------------------------|------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|
|                                                 | $\beta$ (IC95%)  | valor-p | $\beta$ (IC95%)        | valor-p | $\beta$ (IC95%)        | valor-p | $\beta$ (IC95%)        | valor-p | $\beta$ (IC95%)        | valor-p |
| Masculino                                       | -                |         | Referencia             |         | Referencia             |         | Referencia             |         | Referencia             |         |
| Femenino                                        | -                |         | 5.54 (-12.49 a 23.58)  | 0.546   | 6.75 (-8.52 a 22.03)   | 0.386   | 6.21 (-11.8 a 24.22)   | 0.498   | 1.01 (-18.37 a 20.39)  | 0.919   |
| <b>Edad (años)</b>                              |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |         | *                      | 0.283   | *                      | 0.017   | *                      | 0.035   | *                      | 0.023   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |         | *                      | 0.156   | *                      | 0.013   | *                      | 0.026   | *                      | 0.028   |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                  |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| No                                              | -                |         | -                      |         | Referencia             |         | Referencia             |         | Referencia             |         |
| Sí                                              | -                |         | -                      |         | 7.57 (-46.41 a 61.55)  | 0.783   | -0.56 (-53.2 a 52.08)  | 0.983   | -4.14 (-55.64 a 47.36) | 0.875   |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>            |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |         | -                      |         | *                      | 0.197   | *                      | 0.376   | *                      | 0.366   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |         | -                      |         | *                      | 0.768   | *                      | 0.712   | *                      | 0.648   |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Sí                                              | -                |         | -                      |         | Referencia             |         | Referencia             |         | Referencia             |         |
| No                                              | -                |         | -                      |         | 99.54 (85.34 a 113.74) | <0.001  | 89.86 (74.88 a 104.84) | <0.001  | 86.77 (71.18 a 102.37) | <0.001  |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |         | -                      |         | *                      | <0.001  | *                      | <0.001  | *                      | <0.001  |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |         | -                      |         | *                      | <0.001  | *                      | 0.007   | *                      | 0.014   |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>                       |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.945   | *                      | 0.948   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.796   | *                      | 0.886   |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>              |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.446   | *                      | 0.773   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.649   | *                      | 0.483   |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>                         |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.035   | *                      | 0.116   |

|                                     | Modelo bivariado |         | Modelo multivariable A |         | Modelo multivariable B |         | Modelo multivariable C |         | Modelo multivariable D |         |
|-------------------------------------|------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|
|                                     | $\beta$ (IC95%)  | valor-p | $\beta$ (IC95%)        | valor-p | $\beta$ (IC95%)        | valor-p | $\beta$ (IC95%)        | valor-p | $\beta$ (IC95%)        | valor-p |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.01    | *                      | 0.044   |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b> |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.009   | *                      | 0.007   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.049   | *                      | 0.044   |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>           |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.698   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.398   |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>       |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.061   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.173   |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b>        |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.095   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.129   |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b>         |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.676   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.778   |

\* $\beta$ : diferencia de medias de PAFI (mmHg). IC: intervalo de confianza.\*

\*\\* Efectos no lineales de fibrinógeno en PAFI se muestra en Fig 2.

\*\ - No aplica debido a que modelo no incluye estas covariables\*

<sup>1</sup>\*Global: Prueba global de efecto de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que esta variable se relaciona con el desenlace PAFI, aunque no necesariamente de forma no lineal.\*

<sup>2</sup>\*No lineal: Prueba del efecto no lineal de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que la variable se relaciona con el desenlace PAFI de forma no lineal. \*

A su vez, la relación entre el dímero D y el PAFI en el análisis bivariado reveló que hubo una asociación estadística significativa entre ambas variables ( $p < 0.001$ ) y esta relación fue no lineal ( $p$  no lineal  $< 0.001$ ) (**Tabla 4**). La **Fig 4K** revela que un mayor nivel de dímero D se asoció con menores valores medios de PAFI. Sin embargo, la forma de esta relación no fue lineal con un descenso rápido hasta el

valor de dímero D de aproximadamente 3  $\mu\text{g/mL}$  y un descenso más lento después de este valor. En el modelo multivariable A, que ajusta solo por sexo y edad, esta magnitud de la relación se mantuvo significativa entre la variable ( $p < 0.001$ ) y la relación no lineal ( $p \text{ no lineal} < 0.001$ ) con una forma similar (**Fig 4L**). En el modelo B, que ajusta por antecedentes y oxigenación, la forma se mantiene, aunque las magnitudes de las asociaciones se atenúan drásticamente y estas relaciones dejan de ser estadísticamente significativas (**Tabla 4** y **Fig 4M**). En cambio, cuando se ajusta por un conjunto más grande de predictores de laboratorio, en los modelos multivariados C y D, la magnitud de la relación (**Tabla 4**), que no es estadísticamente significativa se atenúa bastante acercándose al valor nulo (**Fig 4N** y **Fig 4O**) y la forma de la relación se torna más lineal, aunque no estadísticamente significativa. Es así como un patrón no lineal con un umbral alrededor de 3  $\mu\text{g/mL}$  sugiere que hasta cierto punto el aumento de dímero se acompaña de empeoramiento marcado, y más allá el efecto incremental sobre el PAFI es menor (probablemente debido a un daño extenso ya instaurado).

**Tabla 4.** Asociación bivariada y multivariable entre el dímero D (ug/mL) y el PAFI (mmHg)

|                                                 | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                 | $\beta$ (IC95%)  | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p |
| <b>Dímero D (ug/mL)</b>                         |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | *                | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | 0.163    | *                      | 0.458    | *                      | 0.494    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | *                | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | 0.153    | *                      | 0.646    | *                      | 0.513    |
| <b>Sexo</b>                                     |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Masculino                                       | -                |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Femenino                                        | -                |          | 4.37 (-12.92 a 21.65)  | 0.62     | 6.54 (-8.62 a 21.7)    | 0.397    | 4.82 (-13.03 a 22.66)  | 0.596    | -0.49 (-19.76 a 18.78) | 0.96     |
| <b>Edad (años)</b>                              |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | *                      | 0.003    | *                      | 0.017    | *                      | 0.031    | *                      | 0.018    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | *                      | 0.024    | *                      | 0.013    | *                      | 0.025    | *                      | 0.025    |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | 7.98 (-45.41 a 61.37)  | 0.769    | -0.79 (-53.44 a 51.86) | 0.976    | -3.99 (-55.51 a 47.53) | 0.879    |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>            |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | *                      | 0.388    | *                      | 0.477    | *                      | 0.463    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.996    | *                      | 0.815    | *                      | 0.749    |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | 95.37 (80.76 a 109.97) | <0.001   | 87.9 (72.79 a 103.02)  | <0.001   | 84.62 (68.86 a 100.37) | <0.001   |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | *                      | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | <0.001   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | <0.001   | *                      | 0.007    | *                      | 0.015    |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>                       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |

|                                     | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                     | $\beta$ (IC95%)  | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p | $\beta$ (IC95%)        | valor -p |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.956    | *                      | 0.934    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.844    | *                      | 0.835    |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.404    | *                      | 0.788    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.704    | *                      | 0.496    |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>             |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.041    | *                      | 0.136    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.012    | *                      | 0.054    |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.013    | *                      | 0.012    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.055    | *                      | 0.055    |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>           |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.672    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.384    |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.068    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.159    |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b>        |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.096    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.177    |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b>         |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.688    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.763    |

\* $\beta$ : diferencia de medias de PAFI (mmHg). IC: intervalo de confianza.\*

\*\\* Efectos no lineales de dímero D en PAFI se muestra en Fig 2.

\*\ - No aplica debido a que modelo no incluye estas covariables\*

<sup>1</sup>\*Global: Prueba global de efecto de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que esta variable se relaciona con el desenlace PAFI, aunque no necesariamente de forma no lineal.\*

<sup>2</sup>\*No lineal: Prueba del efecto no lineal de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que la variable se relaciona con el desenlace PAFI de forma no lineal.\*

### **Relación del desenlace binario PAFI < 200 mmHg con los predictores: recuento de granulocitos, dímero D y fibrinógeno**

Respecto a la relación entre el recuento de granulocitos y el desenlace binario PAFI moderado/severo (< 200 mmHg), en el análisis bivariado revela que hubo una asociación estadística significativa entre ambas variables ( $p < 0.001$ ) y esta relación fue no lineal ( $p$  no lineal  $< 0.001$ ) en forma de jota invertida. La **Fig 5A** revela que un mayor recuento de granulocitos inmaduros se asoció con mayores odds de PAFI moderado/severo. Sin embargo, la forma de esta relación no fue lineal alcanzando un efecto de aumento acelerado alrededor de recuentos de granulocitos de 0.49 y luego con un aumento mucho más lento. En el modelo multivariable A, que ajusta solo por sexo y edad, esta magnitud de la relación se mantuvo significativa entre la variable ( $p < 0.001$ ) y la relación no lineal ( $p$  no lineal  $< 0.001$ ) con una forma similar (**Fig 5B**). Cuando se ajustó por las demás variables en los modelos multivariados B, C y D, esta magnitud de la relación se fue atenuando sustantivamente manteniendo la forma de J y los ORs fueron más cercanos al valor nulo de 1. Además, se amplió la magnitud de la incertidumbre asociada a la estimación (**ver Figs 5C-E**). En todos estos casos, no hubo significancia estadística entre el nivel de granulocitos y el PAFI moderado/severo (**ver Tabla 5**). Estos hallazgos concuerdan con los hallazgos expuestos en la tabla 2 que muestran que mayores niveles de granulocitos inmaduros aumentan la probabilidad de hipoxemia severa. La pérdida de significancia tras el ajuste reafirma la importancia de analizar esta variable con el contexto clínico y laboratorio.

**Tabla 5.** Asociación bivariada y multivariable entre el recuento de granulocitos inmaduros (x1000/uL) y un PAFI < 200 mmHg

|                                                 | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                 | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| <b>Granulocitos inmaduros (x1000/uL)</b>        |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             |                  | <0.001   |                        | <0.001   |                        | 0.119    |                        | 0.247    |                        | 0.397    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | *                | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | 0.107    | *                      | 0.132    | *                      | 0.188    |
| <b>Sexo</b>                                     |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Masculino                                       | -                |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Femenino                                        | -                |          | 0.88 (0.57 a 1.35)     | 0.557    | 0.81 (0.49 a 1.35)     | 0.419    | 1 (0.52 a 1.92)        | 0.997    | 1.08 (0.52 a 2.28)     | 0.831    |
| <b>Edad (años)</b>                              |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          |                        | 0.235    |                        | 0.103    |                        | 0.187    |                        | 0.103    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | *                      | 0.095    | *                      | 0.054    | *                      | 0.098    | *                      | 0.07     |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | 0.69 (0.16 a 2.89)     | 0.608    | 0.9 (0.21 a 3.9)       | 0.891    | 0.86 (0.19 a 3.91)     | 0.843    |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>            |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | 0.433    |                        | 0.57     |                        | 0.486    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.686    | *                      | 0.581    | *                      | 0.547    |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | 0.08 (0.04 a 0.13)     | <0.001   | 0.09 (0.05 a 0.15)     | <0.001   | 0.09 (0.05 a 0.16)     | <0.001   |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | <0.001   |                        | 0.006    |                        | 0.018    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.795    | *                      | 0.958    | *                      | 0.838    |

|                                     | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                     | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>           |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.54     |                        | 0.496    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.358    | *                      | 0.273    |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.502    |                        | 0.257    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.241    | *                      | 0.143    |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>             |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.414    |                        | 0.697    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.184    | *                      | 0.408    |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.025    |                        | 0.024    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.241    | *                      | 0.205    |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>           |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.787    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.617    |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.548    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.694    |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b>        |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.039    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.071    |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b>         |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.7      |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.747    |

|  | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|--|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|  | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |

\*OR: razón de odds de tener PAFI < 200 mmHg (moderado-severo). IC: intervalo de confianza.\*

\*\\* Efectos no lineales de granulocitos inmaduros en PAFI se muestra en Fig 2.

\*\ - No aplica debido a que modelo no incluye estas covariables\*

<sup>1</sup>\*Global: Prueba global de efecto de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que esta variable se relaciona con el desenlace PAFI, aunque no necesariamente de forma no lineal.\*

<sup>2</sup>\*No lineal: Prueba del efecto no lineal de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que la variable se relaciona con el desenlace PAFI de forma no lineal. \*

Respecto a la relación entre el fibrinógeno y el desenlace binario PAFI moderado/severo, en el análisis bivariado, así como en los multivariables A-D, no hubo evidencia sólida de una asociación estadística significativa entre ambas variables ( $p > 0.2$  en todos los casos) (**Tabla 6**). En el análisis bivariado y el modelo A, las Fig 5F y Fig 5G sugieren una relación lineal y que a mayor nivel de fibrinógeno le correspondería mayores odds de PAFI moderado/severo, aunque no es posible emitir conclusiones firmes debido a la amplia incertidumbre de las estimaciones demostrada en las bandas de confianza anchas que captura el valor nulo señalado con líneas entrecortadas en rojo. En cambio, cuando se ajusta por un conjunto más grande de predictores de laboratorio, en los modelos multivariables B, C y D, la magnitud de la relación (**Tabla 3**), que no es estadísticamente significativa, se atenúa bastante acercándose al valor nulo (**Fig 5H, Fig 5I y Fig 5J**). Esto muestra que fibrinógeno es un marcador general de inflamación y que su valor aislado no discrimina el grado de compromiso oxigenatorio no siendo útil su análisis aislado con hipoxemia severa en un corte transversal.

**Tabla 6.** Asociación bivariada y multivariable entre el fibrinógeno (mg/dL) y un PAFI < 200 mmHg

|                                                 | Modelo bivariado |         | Modelo multivariable A |         | Modelo multivariable B |         | Modelo multivariable C |         | Modelo multivariable D |         |
|-------------------------------------------------|------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|
|                                                 | OR (IC95%)       | valor-p | OR (IC95%)             | valor-p | OR (IC95%)             | valor-p | OR (IC95%)             | valor-p | OR (IC95%)             | valor-p |
| <b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>                      |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                             |                  | 0.202   |                        | 0.37    |                        | 0.803   |                        | 0.98    |                        | 0.89    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | *                | 0.965   | *                      | 0.919   | *                      | 0.591   | *                      | 0.842   | *                      | 0.64    |
| <b>Sexo</b>                                     |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Masculino                                       | -                |         | Referencia             |         | Referencia             |         | Referencia             |         | Referencia             |         |
| Femenino                                        | -                |         | 0.81 (0.53 a 1.23)     | 0.317   | 0.75 (0.45 a 1.27)     | 0.283   | 0.9 (0.47 a 1.72)      | 0.745   | 1.02 (0.49 a 2.15)     | 0.95    |
| <b>Edad (años)</b>                              |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |         |                        | 0.359   |                        | 0.071   |                        | 0.152   |                        | 0.092   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |         | *                      | 0.18    | *                      | 0.045   | *                      | 0.092   | *                      | 0.071   |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                  |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| No                                              | -                |         | -                      |         | Referencia             |         | Referencia             |         | Referencia             |         |
| Sí                                              | -                |         | -                      |         | 0.62 (0.14 a 2.66)     | 0.515   | 0.82 (0.18 a 3.63)     | 0.792   | 0.81 (0.17 a 3.78)     | 0.792   |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>            |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |         | -                      |         |                        | 0.367   |                        | 0.582   |                        | 0.481   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |         | -                      |         | *                      | 0.841   | *                      | 0.74    | *                      | 0.62    |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Sí                                              | -                |         | -                      |         | Referencia             |         | Referencia             |         | Referencia             |         |
| No                                              | -                |         | -                      |         | 0.07 (0.04 a 0.12)     | <0.001  | 0.08 (0.05 a 0.14)     | <0.001  | 0.08 (0.05 a 0.15)     | <0.001  |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |

|                                     | Modelo bivariado |         | Modelo multivariable A |         | Modelo multivariable B |         | Modelo multivariable C |         | Modelo multivariable D |         |
|-------------------------------------|------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|
|                                     | OR (IC95%)       | valor-p | OR (IC95%)             | valor-p | OR (IC95%)             | valor-p | OR (IC95%)             | valor-p | OR (IC95%)             | valor-p |
| Global <sup>I</sup>                 | -                |         | -                      |         |                        | <0.001  |                        | 0.002   |                        | 0.011   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | *                      | 0.826   | *                      | 0.99    | *                      | 0.732   |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>           |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>I</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         |                        | 0.697   |                        | 0.518   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.5     | *                      | 0.291   |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>  |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>I</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         |                        | 0.56    |                        | 0.342   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.295   | *                      | 0.218   |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>             |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>I</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         |                        | 0.229   |                        | 0.585   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.088   | *                      | 0.314   |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b> |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>I</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         |                        | 0.026   |                        | 0.012   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.252   | *                      | 0.169   |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>           |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>I</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         |                        | 0.758   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.654   |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>       |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>I</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         |                        | 0.101   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.504   |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b>        |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>I</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         |                        | 0.052   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.09    |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b>         |                  |         |                        |         |                        |         |                        |         |                        |         |
| Global <sup>I</sup>                 | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         |                        | 0.889   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |         | -                      |         | -                      |         | -                      |         | *                      | 0.671   |

|  | Modelo bivariado |         | Modelo multivariable A |         | Modelo multivariable B |         | Modelo multivariable C |         | Modelo multivariable D |         |
|--|------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|
|  | OR (IC95%)       | valor p | OR (IC95%)             | valor p | OR (IC95%)             | valor p | OR (IC95%)             | valor p | OR (IC95%)             | valor p |

\*OR: razón de odds de tener PAFI < 200 mmHg (moderado-severo). IC: intervalo de confianza.\*

\*\\* Efectos no lineales del fibrinógeno en PAFI se muestra en Fig 2.

\*\/- No aplica debido a que modelo no incluye estas covariables\*

<sup>1</sup>\*Global: Prueba global de efecto de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que esta variable se relaciona con el desenlace PAFI aunque no necesariamente de forma no lineal.\*

<sup>2</sup>\*No lineal: Prueba del efecto no lineal de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que la variable se relaciona con el desenlace PAFI de forma no lineal. \*

Respecto a la relación entre el dímero D y el desenlace binario PAFI moderado/alto, en el análisis bivariado revela que hubo una asociación estadística significativa entre ambas variables ( $p < 0.001$ ) y esta relación fue no lineal ( $p$  no lineal = 0.01) (Tabla 7). La Fig 5K revela que un mayor nivel de dímero D se asoció con mayores odds de PAFI moderado/alto. Sin embargo, la forma de esta relación no fue lineal con un ascenso rápido hasta el valor de dímero D de aproximadamente 3 ug/mL y un ascenso más lento después de este valor. En el modelo multivariable A, que ajusta solo por sexo y edad, esta magnitud de la relación se mantuvo significativa entre la variable ( $p < 0.001$ ) y la relación no lineal ( $p$  no lineal = 0.005) con una forma similar, aunque con una mayor magnitud (Fig 5L). En el modelo B, que ajusta por antecedentes y oxigenación, la forma se mantiene y las magnitudes de las asociaciones se atenúan drásticamente, aunque persiste la significancia estadística (Tabla 7 y Fig 5M). En cambio, cuando se ajusta por un conjunto más grande de

predictores de laboratorio, en los modelos multivariantes C y D, la magnitud de la relación (**Tabla 4**), que no es estadísticamente significativa, se atenúa bastante acercándose al valor nulo (**Fig 5N** y **Fig 4O**) y la forma de la relación se torna más lineal, aunque no estadísticamente significativa. Es así como en fases iniciales un aumento de dímero D revelaría activación local moderada y al alcanzarse un nivel crítico ( $\approx 3 \mu\text{g/mL}$ ) expresaría una presentación trombótica extensa lo que conlleva un empeoramiento clínico del paciente.

**Tabla 7.** Asociación bivariada y multivariable entre el dímero D ( $\mu\text{g/mL}$ ) y un PAFI  $< 200 \text{ mmHg}$

|                                               | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-----------------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                               | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| <b>Dímero D (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                           |                  | $<0.001$ |                        | $<0.001$ |                        | 0.021    |                        | 0.149    |                        | 0.12     |
| No lineal <sup>2</sup>                        | *                | 0.01     | *                      | 0.005    | *                      | 0.215    | *                      | 0.415    | *                      | 0.36     |
| <b>Sexo</b>                                   |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Masculino                                     | -                |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Femenino                                      | -                |          | 0.83 (0.54 a 1.28)     | 0.397    | 0.79 (0.47 a 1.3)      | 0.351    | 0.94 (0.5 a 1.79)      | 0.863    | 1.1 (0.52 a 2.32)      | 0.807    |
| <b>Edad (años)</b>                            |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                           | -                |          |                        | 0.01     |                        | 0.105    |                        | 0.178    |                        | 0.099    |
| No lineal <sup>2</sup>                        | -                |          | *                      | 0.04     | *                      | 0.069    | *                      | 0.11     | *                      | 0.08     |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| No                                            | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Sí                                            | -                |          | -                      |          | 0.63 (0.15 a 2.66)     | 0.527    | 0.82 (0.19 a 3.59)     | 0.797    | 0.82 (0.18 a 3.71)     | 0.798    |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>          |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |

|                                                 | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                 | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | 0.644    |                        | 0.721    |                        | 0.603    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.701    | *                      | 0.662    | *                      | 0.566    |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | 0.08 (0.04 a 0.14)     | <0.001   | 0.09 (0.05 a 0.16)     | <0.001   | 0.09 (0.05 a 0.17)     | <0.001   |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | <0.001   |                        | 0.007    |                        | 0.028    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.749    | *                      | 0.938    | *                      | 0.785    |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>                       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.671    |                        | 0.515    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.448    | *                      | 0.273    |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>              |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.592    |                        | 0.264    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.309    | *                      | 0.203    |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>                         |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.312    |                        | 0.707    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.127    | *                      | 0.422    |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b>             |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.047    |                        | 0.028    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.261    | *                      | 0.199    |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>                       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.819    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.629    |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>                   |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.111    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.523    |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b>                    |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |

|                             | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-----------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                             | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| Global <sup>1</sup>         | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.061    |
| No lineal <sup>2</sup>      | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.118    |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>         | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.891    |
| No lineal <sup>2</sup>      | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.785    |

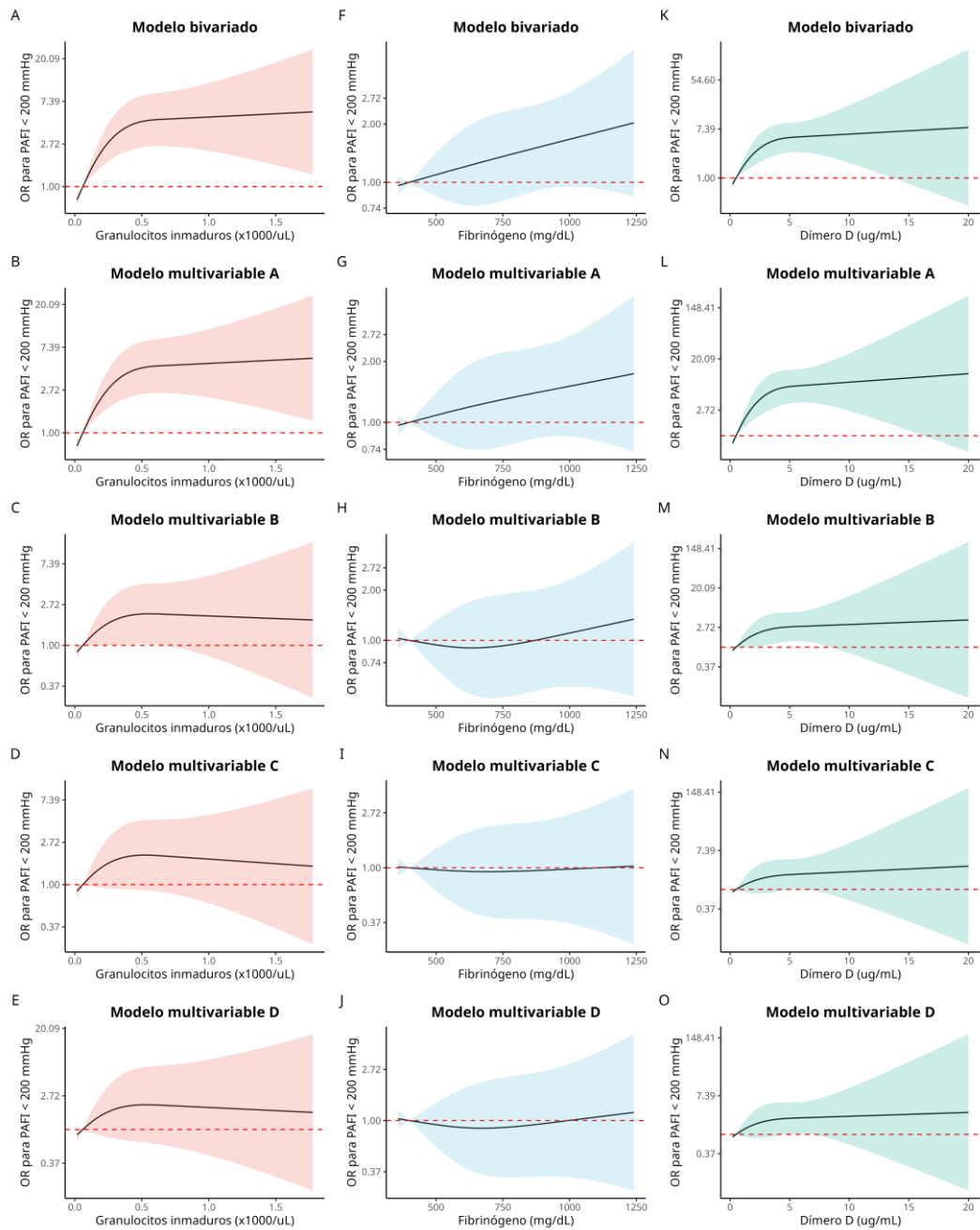
\*OR: razón de odds de tener PAFI < 200 mmHg (moderado-severo). IC: intervalo de confianza.\*

\*\\* Efectos no lineales de dímero D en PAFI se muestra en Fig 2.

\*\ No aplica debido a que modelo no incluye estas covariables\*

<sup>1</sup>\*Global: Prueba global de efecto de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que esta variable se relaciona con el desenlace PAFI aunque no necesariamente de forma no lineal.\*

<sup>2</sup>\*No lineal: Prueba del efecto no lineal de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que la variable se relaciona con el desenlace PAFI de forma no lineal. \*



**Fig 5.** Forma de la relación de los (A-E) granulocitos inmaduros (x1000/uL), (F-J) fibrinógeno (mg/dL) y (K-O) dímero D (ug/mL) en el desenlace binario PAFI < 200 mmHg. OR representa la razón de odds para cualquier valor del predictor numérico y su valor de referencia. La línea roja entrecortada representa la referencia en donde la asociación es nula (OR = 1). Los valores de referencia para cada predictor fueron elegidos en el punto donde exceden en rango normal superior. Valores de referencia: granulocitos = 0.06 x1000/uL, fibrinógeno = 400 mg/dL, dímero D = 0.5 ug/mL.

### **Relación del desenlace porcentaje (%) de compromiso pulmonar con los predictores: recuento de granulocitos, dímero D y fibrinógeno**

Respecto a la relación entre el recuento de granulocitos y el % de compromiso pulmonar, en el análisis bivariado revela que hubo una asociación estadística significativa entre ambas variables ( $p < 0.001$ ) y esta relación fue no lineal ( $p$  no lineal  $< 0.001$ ) en forma de jota invertida. La **Fig 6A** revela que un mayor recuento de granulocitos inmaduros se asoció con un mayor odds de incremento del % de compromiso pulmonar. Sin embargo, la forma de esta relación no fue lineal alcanzando un efecto de aumento acelerado alrededor de recuentos de granulocitos de 0.49 y luego con un aumento mucho más lento. En el modelo multivariable A, que ajusta solo por sexo y edad, esta magnitud de la relación se mantuvo significativa entre la variable ( $p < 0.001$ ) y la relación no lineal ( $p$  no lineal  $< 0.001$ ) con una forma similar (**Fig 6B**). Cuando se ajustó por las demás variables en los modelos multivariados B, C y D esta magnitud de la relación se fue atenuando sustantivamente, aunque mantuvo la significancia estadística (**Tabla 8**) y la forma de J (**Figs 6C-E**). Esto sugiere de forma importante que a diferencia de lo ocurrido en la relación con PAFI, la movilización de granulocitos inmaduros está más estrechamente ligado al compromiso pulmonar evaluado por tomografía (medida estructural de daño pulmonar) que al intercambio gaseoso evaluado al momento del ingreso.

**Tabla 8.** Asociación bivariada y multivariable entre el recuento de granulocitos maduros ( $\times 1000/\mu\text{L}$ ) y el % de compromiso pulmonar

|                                                 | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                 | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| <b>Granulocitos inmaduros (x1000/uL)</b>        |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             |                  | <0.001   |                        | <0.001   |                        | <0.001   |                        | <0.001   |                        | 0.003    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | *                | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | <0.001   |
| <b>Sexo</b>                                     |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Masculino                                       | -                |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Femenino                                        | -                |          | 1.35 (0.95 a 1.93)     | 0.092    | 1.14 (0.79 a 1.65)     | 0.485    | 0.89 (0.57 a 1.39)     | 0.608    | 0.9 (0.56 a 1.44)      | 0.66     |
| <b>Edad (años)</b>                              |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          |                        | 0.024    |                        | 0.194    |                        | 0.161    |                        | 0.138    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | *                      | 0.077    | *                      | 0.075    | *                      | 0.064    | *                      | 0.067    |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | 0.62 (0.21 a 1.84)     | 0.387    | 0.83 (0.28 a 2.42)     | 0.732    | 0.8 (0.26 a 2.43)      | 0.695    |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>            |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | 0.13     |                        | 0.132    |                        | 0.075    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.161    | *                      | 0.63     | *                      | 0.535    |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | 0.18 (0.13 a 0.27)     | <0.001   | 0.25 (0.17 a 0.36)     | <0.001   | 0.25 (0.17 a 0.37)     | <0.001   |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | <0.001   |                        | <0.001   |                        | <0.001   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.005    | *                      | 0.047    | *                      | 0.058    |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>                       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.008    |                        | 0.026    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.025    | *                      | 0.059    |

|                                     | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                     | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.378    |                        | 0.373    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.759    | *                      | 0.931    |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>             |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.322    |                        | 0.62     |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.193    | *                      | 0.381    |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | <0.001   |                        | <0.001   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.006    | *                      | 0.008    |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>           |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.978    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.839    |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.525    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.995    |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b>        |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.035    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.033    |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b>         |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.009    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.007    |

\*OR: razón de odds de mayor nivel de % de compromiso pulmonar. IC: intervalo de confianza.\*

\*\\* Efectos no lineales de granulocitos inmaduros en % de compromiso pulmonar se muestra en Fig 2.

\*\ No aplica debido a que modelo no incluye estas covariables\*

<sup>1</sup>\*Global: Prueba global de efecto de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que esta variable se relaciona con el desenlace % de compromiso pulmonar aunque no necesariamente de forma no lineal.\*

<sup>2</sup>\*No lineal: Prueba del efecto no lineal de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que la variable se relaciona con el desenlace % de compromiso pulmonar de forma no lineal.\*

Respecto a la relación entre el fibrinógeno y el desenlace % de compromiso pulmonar, en el análisis bivariado revela que hubo una asociación estadística significativa entre ambas variables ( $p < 0.001$ ), pero no hubo evidencia estadística suficiente para afirmar la existencia de una relación no lineal ( $p$  no lineal = 0.681). La **Fig 6F** revela que un mayor nivel de fibrinógeno se asoció con mayores odds de incremento del % de compromiso pulmonar. La forma de esta relación fue aparentemente lineal alcanzando un efecto de reducción máxima alrededor del máximo nivel de fibrinógeno observado. En los modelos multivariantes A, B y C, la forma fue similar (**Fig 6G**, **Fig 6H** y **Fig 6I**) y se mantuvo la significancia estadística (**Tabla 9**). En cambio, cuando se ajusta por un conjunto más grande de predictores de laboratorio, en el modelo D, la forma tiende a ser más similar a una J con magnitud de efectos más cercanos al valor nulo y una incertidumbre tan amplia que no es posible concluir la existencia de una relación (**Tabla 9** y **Fig 6J**). Esto nuevamente demuestra que niveles altos de fibrinógeno se asocian con un mayor compromiso pulmonar en tomografía en el análisis simple, pero al ajustarlo con otras variables laboratoriales no muestra independencia.

**Tabla 9.** Asociación bivariada y multivariable entre el fibrinógeno (mg/dL) y el % de compromiso pulmonar

|                                                 | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                 | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| <b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>                      |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             |                  | <0.001   |                        | <0.001   |                        | 0.001    |                        | 0.047    |                        | 0.294    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | *                | 0.681    | *                      | 0.597    | *                      | 0.849    | *                      | 0.751    | *                      | 0.378    |
| <b>Sexo</b>                                     |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Masculino                                       | -                |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Femenino                                        | -                |          | 1.24 (0.88 a 1.76)     | 0.219    | 1.15 (0.8 a 1.65)      | 0.448    | 0.87 (0.57 a 1.34)     | 0.528    | 0.89 (0.56 a 1.41)     | 0.609    |
| <b>Edad (años)</b>                              |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          |                        | 0.177    |                        | 0.118    |                        | 0.112    |                        | 0.144    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | *                      | 0.414    | *                      | 0.053    | *                      | 0.052    | *                      | 0.078    |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | 0.57 (0.18 a 1.8)      | 0.336    | 0.79 (0.26 a 2.4)      | 0.684    | 0.75 (0.24 a 2.3)      | 0.61     |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>            |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | 0.201    |                        | 0.113    |                        | 0.09     |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.545    | *                      | 0.962    | *                      | 0.689    |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | 0.15 (0.11 a 0.22)     | <0.001   | 0.21 (0.15 a 0.31)     | <0.001   | 0.23 (0.16 a 0.34)     | <0.001   |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | <0.001   |                        | <0.001   |                        | <0.001   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.004    | *                      | 0.04     | *                      | 0.071    |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>                       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.003    |                        | 0.022    |

|                                     | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                     | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.012    | *                      | 0.046    |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.844    |                        | 0.889    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.581    | *                      | 0.672    |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>             |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.179    |                        | 0.448    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.069    | *                      | 0.229    |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | <0.001   |                        | <0.001   |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.004    | *                      | 0.003    |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>           |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.955    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.887    |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.707    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.456    |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b>        |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.076    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.07     |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b>         |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                 | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.001    |
| No lineal <sup>2</sup>              | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.003    |

\*OR: razón de odds de mayor nivel de % de compromiso pulmonar. IC: intervalo de confianza.\*

|  | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|--|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|  | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |

\*\\* Efectos no lineales de fibrinógeno en % de compromiso pulmonar se muestra en Fig 2.

\*\ - No aplica debido a que modelo no incluye estas covariables\*

<sup>1</sup>\*Global: Prueba global de efecto de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que esta variable se relaciona con el desenlace % de compromiso pulmonar aunque no necesariamente de forma no lineal.\*

<sup>2</sup>\*No lineal: Prueba del efecto no lineal de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que la variable se relaciona con el desenlace % de compromiso pulmonar de forma no lineal.\*

Respecto a la relación entre el dímero D y el incremento del % de compromiso pulmonar, en el análisis bivariado revela que hubo una asociación estadística significativa entre ambas variables ( $p < 0.001$ ) y esta relación fue no lineal ( $p$  no lineal  $< 0.001$ ) (**Tabla 10**). La **Fig 6K** revela que un mayor nivel de dímero D se asoció con mayores odds de incremento del % de compromiso pulmonar. Sin embargo, la forma de esta relación no fue lineal con un ascenso rápido hasta el valor de dímero D de aproximadamente 3 ug/mL y un ascenso más lento después de este valor. En el modelo multivariable A, que ajusta solo por sexo y edad, esta magnitud de la relación se mantuvo significativa entre la variable ( $p < 0.001$ ) y la relación no lineal ( $p$  no lineal  $< 0.001$ ), con una forma similar, aunque con una mayor magnitud (**Fig 6L**) y un aumento sustancial de la magnitud de las asociaciones. En el modelo B, que ajusta por antecedentes y oxigenación, la forma se mantiene, aunque las magnitudes de las asociaciones se atenúan drásticamente, persistiendo aún así la significancia estadística (**Tabla 10** y **Fig 6M**). En cambio, cuando se ajusta por un conjunto más grande de predictores de laboratorio, en los modelos multivariables C y D, la magnitud de la relación (**Tabla 10**), que no es estadísticamente significativa, se atenúan acercándose al valor nulo (**Fig 6N** y **Fig 6O**), si bien la

forma de la relación persiste en J con ORs de aproximadamente 2.0, pero con una amplia incertidumbre. Esta asociación de un mayor nivel de dímero D con un mayor porcentaje de compromiso pulmonar sugiere a la microtrombosis pulmonar y la degradación de fibrina como factores relacionados con la extensión de la lesión observable en tomografía (por obstrucción vascular y daño alveolar secundario). Aquí también, el patrón no lineal (umbral  $\approx 3 \mu\text{g/mL}$ ) señalaría un punto de “alto riesgo trombótico” donde la carga de microtrombos y por ende el daño radiológico aumentan bruscamente.

**Tabla 10.** Asociación bivariada y multivariable entre el dímero D ( $\mu\text{g/mL}$ ) y el % de compromiso pulmonar

|                                               | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-----------------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                               | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| <b>Dímero D (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                           |                  | <0.001   |                        | <0.001   |                        | 0.027    |                        | 0.142    |                        | 0.231    |
| No lineal <sup>2</sup>                        | *                | <0.001   | *                      | <0.001   | *                      | 0.01     | *                      | 0.059    | *                      | 0.159    |
| <b>Sexo</b>                                   |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Masculino                                     | -                |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Femenino                                      | -                |          | 1.2 (0.84 a 1.71)      | 0.319    | 1.07 (0.75 a 1.54)     | 0.71     | 0.83 (0.53 a 1.28)     | 0.397    | 0.9 (0.56 a 1.44)      | 0.666    |
| <b>Edad (años)</b>                            |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                           | -                |          |                        | 0.071    |                        | 0.169    |                        | 0.108    |                        | 0.111    |
| No lineal <sup>2</sup>                        | -                |          | *                      | 0.031    | *                      | 0.075    | *                      | 0.052    | *                      | 0.067    |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| No                                            | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| Sí                                            | -                |          | -                      |          | 0.58 (0.19 a 1.79)     | 0.341    | 0.74 (0.25 a 2.18)     | 0.59     | 0.75 (0.25 a 2.26)     | 0.604    |

|                                                 | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|-------------------------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                                                 | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>            |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | 0.273    |                        | 0.208    |                        | 0.106    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.215    | *                      | 0.829    | *                      | 0.555    |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Sí                                              | -                |          | -                      |          | Referencia             |          | Referencia             |          | Referencia             |          |
| No                                              | -                |          | -                      |          | 0.18 (0.12 a 0.26)     | <0.001   | 0.24 (0.16 a 0.34)     | <0.001   | 0.26 (0.17 a 0.38)     | <0.001   |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          |                        | <0.001   |                        | <0.001   |                        | <0.001   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | *                      | 0.004    | *                      | 0.051    | *                      | 0.081    |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>                       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.002    |                        | 0.022    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.01     | *                      | 0.058    |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>              |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.144    |                        | 0.656    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.593    | *                      | 0.833    |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>                         |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.134    |                        | 0.51     |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.053    | *                      | 0.27     |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b>             |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          |                        | <0.001   |                        | <0.001   |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.006    | *                      | 0.004    |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>                       |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.965    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.792    |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>                   |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>                             | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.705    |
| No lineal <sup>2</sup>                          | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.421    |

|                              | Modelo bivariado |          | Modelo multivariable A |          | Modelo multivariable B |          | Modelo multivariable C |          | Modelo multivariable D |          |
|------------------------------|------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|                              | OR (IC95%)       | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p | OR (IC95%)             | valor -p |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b> |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>          | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | 0.088    |
| No lineal <sup>2</sup>       | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.108    |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b>  |                  |          |                        |          |                        |          |                        |          |                        |          |
| Global <sup>1</sup>          | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          |                        | <0.001   |
| No lineal <sup>2</sup>       | -                |          | -                      |          | -                      |          | -                      |          | *                      | 0.003    |

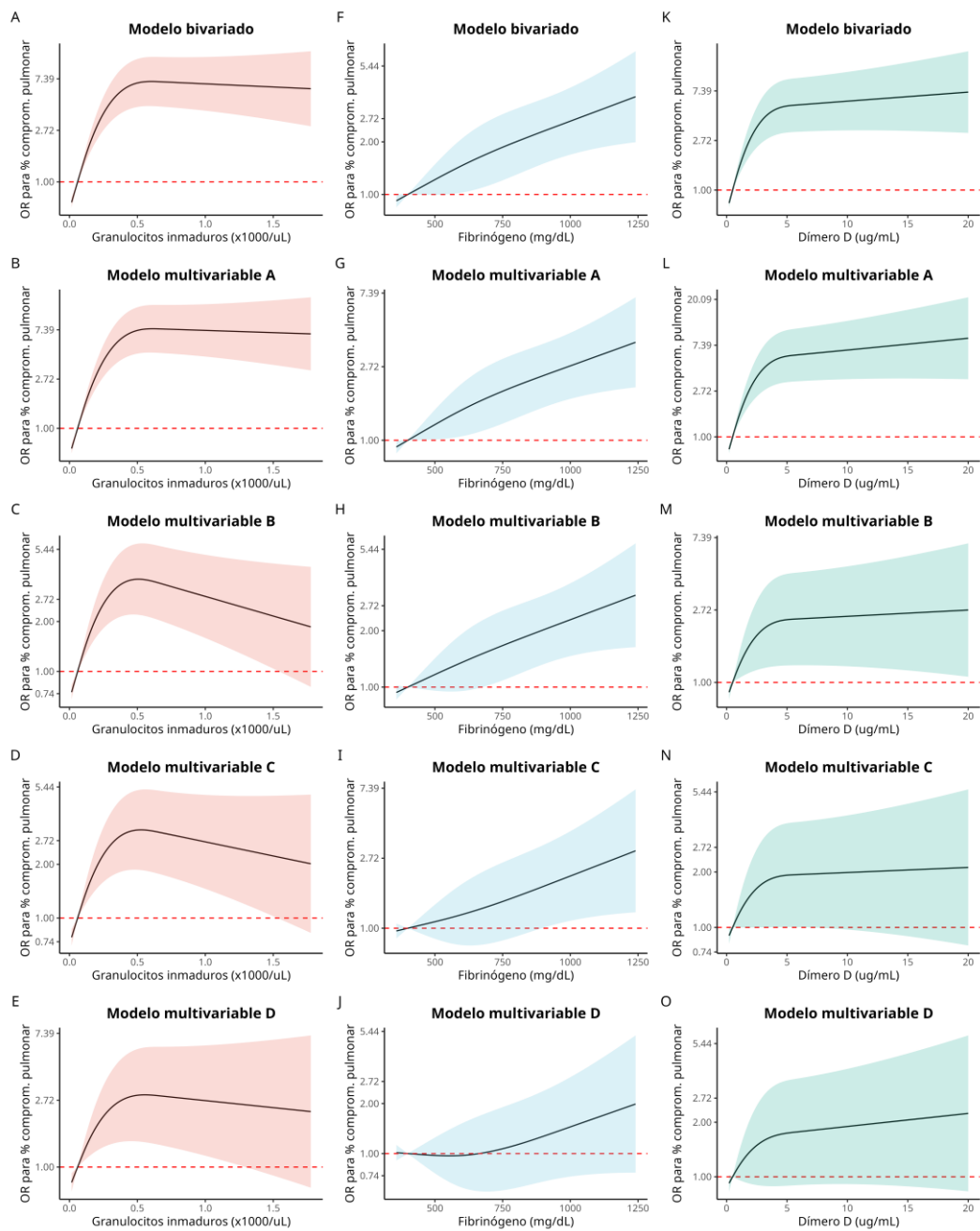
\*OR: razón de odds de mayor nivel de % de compromiso pulmonar. IC: intervalo de confianza.\*

\*\\* Efectos no lineales de dímero D en % de compromiso pulmonar se muestra en Fig 2.

\*\ No aplica debido a que modelo no incluye estas covariables\*

<sup>1</sup>\*Global: Prueba global de efecto de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que esta variable se relaciona con el desenlace % de compromiso pulmonar aunque no necesariamente de forma no lineal.\*

<sup>2</sup>\*No lineal: Prueba del efecto no lineal de la variable numérica. Un valor p significativo indica que hay evidencia de que la variable se relaciona con el desenlace % de compromiso pulmonar de forma no lineal.\*



**Fig 6.** Forma de la relación de los (A-E) granulocitos inmaduros (x1000/uL), (F-J) fibrinógeno (mg/dL) y (K-O) dímero D (ug/mL) en el desenlace % de compromiso pulmonar. OR representa la razón de odds ordinal estimada de un modelo de regresión logística de odds proporcionales para cualquier valor del predictor numérico y su valor de referencia. La línea roja entrecortada representa la referencia en donde la asociación es nula (OR = 1). Los valores de referencia para cada predictor fueron elegidos en el punto donde exceden en rango normal superior. Valores de referencia: granulocitos = 0.06 x1000/uL, fibrinógeno = 400 mg/dL, dímero D = 0.5 ug/mL.

## VII. DISCUSIONES

La comprensión de los procesos inmunológicos subyacentes en COVID19 ha sido siempre el pilar fundamental para el desarrollo de nuevas terapias y la implementación de apoyo no farmacológico como el soporte de oxígeno de manera oportuna en formas potencialmente graves de la enfermedad. De ahí que la necesidad de contar con biomarcadores laboratoriales más precisos que sirvan como predictores de empeoramiento clínico sea una carrera constante en el desarrollo de investigaciones acerca de esta patología a nivel mundial.

En la presente investigación, los resultados mostraron que los biomarcadores de interés (granulocitos inmaduros, fibrinógeno y dímero D) se asociaron de forma importante con el estado oxigenatorio del paciente y la extensión del daño pulmonar evidenciado por tomografía de tórax, sin embargo, esta interpretación, como se especificará más adelante, debe realizarse en conjunto con otros datos laboratoriales mas que usar su relación de manera independiente.

En el presente estudio, los niveles de granulocitos inmaduros mostraron asociaciones significativas en análisis bivariados con menor PAFI y mayor probabilidad de hipoxemia severa ( $\text{PAFI} < 200 \text{ mmHg}$ ) con una relación no lineal (el cambio en PAFI no sigue una proporción constante a medida que sube el nivel de neutrófilos inmaduros) caracterizada por un incremento pronunciado del riesgo con valores cercanos a  $0,49 \times 10^3/\mu\text{L}$ . En un estudio realizado en pacientes en UCI se encontraron similares valores del recuento de granulocitos inmaduros al ingreso

y se correlacionaron positivamente con mortalidad en COVID19 (media de  $0,2 \pm 0,4 \cdot 10^9/L$ )<sup>23</sup>. Otro estudio demostró la asociación con una mayor estancia hospitalaria mediante un análisis de regresión logística multivariante además que el recuento de estas células se mostró como un biomarcador pronóstico independiente de intubación orotraqueal<sup>24</sup>. Estos hallazgos se afianzan en el conocimiento que se tiene sobre la *granulopoyesis de emergencia* donde citocinas como G-CSF y GM-CSF, producidas por células inflamatorias activadas en el pulmón y otros tejidos, estimulan la médula ósea para liberar neutrófilos inmaduros<sup>25</sup>. No obstante, esta relación se atenuó al incorporar variables como creatinina, PCR, lactato y DHL. Quiere decir que en el contexto de tener altos niveles de granulocitos inmaduros, pero con valores normales de estos otros marcadores inflamatorios, la relación con un menor PAFI no se mantiene constante, por lo tanto, su posible valor pronóstico independiente sería limitado cuando se consideran otros marcadores del mismo eje inflamatorio.

La relación más fuerte mostrada en esta investigación se da entre el recuento de granulocitos inmaduros y la extensión del daño pulmonar evidenciado por tomografía. Es decir que niveles altos de granulocitos inmaduros se relacionan directamente con una mayor extensión del daño pulmonar por tomografía reflejado más tempranamente que la alteración del estado oxigenatorio del paciente expresado en el PAFI con lo cual su potencial capacidad predictiva resultaría imprescindible dilucidar en estudios longitudinales. Cabe mencionar que no existen al momento investigaciones que relacionen el compromiso pulmonar en COVID19 y este recuento haciendo de esta asociación una potencial relación pronóstica

novedosa. El impacto de esta relación se refleja en su potencial utilidad práctica, pues al ser parte del hemograma automatizado, su recuento es factible para todos los centros hospitalarios, incluso, en el primer nivel de atención por lo que contar con este examen de bajo coste puede significar un marcador valioso indirecto de compromiso pulmonar en formas graves de la enfermedad ante la ausencia de estudios de mayor coste como la toma de una tomografía de tórax.

Por su parte, el dímero D también presentó una relación que fue significativa y no lineal con el PAFI y el porcentaje de compromiso pulmonar, presentando una tendencia a mayor deterioro de oxigenación a medida que se incrementan sus valores, especialmente hasta niveles cercanos a 3 µg/mL. Este resultado coincide con un metaanálisis de 13 estudios en el que 32.4% de todos los pacientes tuvieron una forma grave de COVID19 y se asociaron de manera significativa a cifras más altas de dímero D<sup>26</sup>. A su vez, en una revisión sistemática, los valores iniciales de dímero D más alto sirvieron además como marcador pronóstico de mortalidad y riesgo de progresión de enfermedad<sup>27</sup>.

Al igual que con los granulocitos inmaduros, la asociación del dímero D con el PAFI y el compromiso pulmonar por tomografía de tórax se debilitó al ajustar por múltiples covariables (análisis multivariado). Esta observación refuerza su papel como marcador de activación endotelial y trombosis en estados críticos, aunque nuevamente, su valor como potencial predictor independiente parece restringido.

En cuanto al fibrinógeno, la falta de evidencia estadística para sostener una relación no lineal de forma significativa con el PAFI en el modelo bivariado y también multivariado hace que de los 3 biomarcadores sea el que no se relaciona con fuerza con menores niveles de este índice oxigenatorio. En relación al compromiso pulmonar por tomografía la situación es parecida aunque muestra resultados más optimistas en el modelo multivariado (A-C). En este contexto, su utilidad como potencial marcador pronóstico aislado según este estudio parece limitado. Esto contrasta con un estudio observacional de 119 pacientes en el cual los que tenían COVID19 grave presentaron al ingreso niveles de fibrinógeno incrementados en comparación con los pacientes con enfermedad no grave con un nivel de 528,0 mg/dl como punto de corte óptimo para predecir la gravedad de la enfermedad<sup>28</sup>. Así también un metanálisis que incluyó sesenta estudios que compararon 5487 sujetos con COVID 19 grave y 9670 sujetos con COVID19 leve documentaron valores más altos de fibrinógeno, aunque las diferencias entre los valores de este marcador protrombótico no se relacionaron con la mortalidad<sup>29</sup>.

En general, los resultados que arrojó esta investigación muestran que, en los análisis bivariados, dos de los tres biomarcadores evaluados se asociaron significativamente con un menor valor de PAFI (lo cual refleja un mayor deterioro oxigenatorio) y un mayor compromiso pulmonar (evidenciado por tomografía de tórax), aunque estas asociaciones se modificaron sustancialmente al ajustarse por covariables clínicas y de laboratorio. Lo que esto sugiere es que dichos biomarcadores, si bien reflejan alteraciones inflamatorias o procoagulantes presentes en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, podrían estar actuando como marcadores

indirectos del estado clínico global, más que como predictores independientes del grado de hipoxemia o daño pulmonar.

De esta manera, los biomarcadores hematológicos como los granulocitos inmaduros y el dímero D pueden ser útiles como patrones iniciales de alerta en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, pero no deben emplearse de manera aislada para tomar decisiones clínicas. Su interpretación debe hacerse en conjunto con otros parámetros clínicos, funcionales y de laboratorio. Esto podría ser de utilidad en centros médicos del país donde no se cuente con tomografía de tórax de forma habitual como estudio para medir el grado de compromiso pulmonar por ser marcadores obtenidos por muestras de sangre y poder orientar de forma inicial la potencial gravedad de los casos.

Los hallazgos expuestos en la presente investigación son consistentes con investigaciones previas que reportan como alteraciones en parámetros inflamatorios y de coagulación se asocian a una peor evolución en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o neumonía por COVID 19. Sin embargo, la fortaleza de este trabajo lo da la aplicación de una metodología rigurosa basada en la técnica estadística de imputación múltiple, modelos multivariados escalonados (evalúan independencia de efectos controlando paso a paso variables de confusión) y ajuste por no linealidades (capturan relaciones biológicamente plausibles que no son lineales), lo que fortalece la validez de las inferencias realizadas. Debido a que en este estudio existieron datos faltantes en los tres biomarcadores estudiados, el uso de imputación múltiple, especialmente relevante en estudios clínicos

observacionales como este, no elimina los casos con datos faltantes sino por el contrario, usa la totalidad de casos permitiendo aumentar la potencia estadística (no solo usa los que tienen variables completas), reduce el sesgo, permite que las imputaciones se basen en relaciones reales entre variables y el análisis complejo de modelos multivariantes con ajuste por covariables, sin perder demasiada muestra. Este estudio, además, refleja en sus resultados la estrecha relación entre la respuesta inflamatoria en COVID19 y el sistema de coagulación en la que citoquinas proinflamatorias activarían a nivel endotelial una cascada de eventos que culminaría con la generación de microtrombos a nivel pulmonar que son también causantes directos de la hipoxemia en estos pacientes. Dentro de las posibles causas que explican esta conexión encontramos a la activación de las NETs liberadas entre otros por los granulocitos inmaduros que evidenciaría por qué sus niveles elevados también se asociaron a niveles altos de dímero D y fibrinógeno y a su vez con un deterioro de la oxigenación del paciente y un mayor porcentaje de compromiso pulmonar en la tomografía de tórax. Es posible lograr un mayor entendimiento de la inmunología en COVID19 evidenciando las relaciones existentes entre el compromiso clínico y su expresión laboratorial e imagenológica por lo que mayores estudios en el campo y con diseños prospectivos y estudios multicéntricos nos permitirán tener conclusiones más fehacientes en estas asociaciones. De ahí, que entre las limitaciones esté la naturaleza observacional del estudio que impide establecer relaciones causales. Adicionalmente, el no incluir otras variables en el estudio como ferritina sérica y la relación neutrófilos inmaduros/linfocitos también descritos en otras investigaciones no permitió describir asociaciones interesantes en el marco del proceso inflamatorio inicial de esta enfermedad. Finalmente, no se

evaluaron desenlaces clínicos de mayor relevancia como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica o estancia hospitalaria, lo cual habría aportado también un mayor impacto clínico a los hallazgos.

## VIII. CONCLUSIONES

- Los granulocitos inmaduros y dímero D mostraron una asociación estadísticamente significativa con parámetros de oxigenación pulmonar (PAFI) en COVID-19, lo que respalda su potencial utilidad como indicadores pronósticos.
- El recuento de granulocitos inmaduros demostró una novedosa y fuerte asociación con el % de compromiso pulmonar en la tomografía de tórax de forma independiente.
- El fibrinógeno no mantuvo significancia estadística con el PAFI tras el ajuste multivariable, lo que indica su limitación como potencial biomarcador aislado en este contexto.
- En conjunto, estos hallazgos destacan la importancia de interpretar los biomarcadores dentro de un enfoque clínico amplio, evitando su uso aislado para la predicción de la oxigenación o el daño pulmonar.
- Metodológicamente, este estudio aporta valor al emplear imputación múltiple, modelamiento no lineal y análisis multivariable escalonado, herramientas que fortalecen la solidez de los resultados obtenidos.

## **IX. RECOMENDACIONES**

- Realizar estudios longitudinales que analicen la evolución dinámica de los biomarcadores mencionados a lo largo del tiempo, en lugar de medidas aisladas al ingreso, para identificar patrones de progresión clínica.
- Analizar las variables principales de este estudio con otros biomarcadores inflamatorios y moleculares (ferritina sérica, interleucina 6, entre otros) para crear modelos de predicción más precisos que permitan generar scores de estratificación del riesgo en COVID 19.
- Estudiar la relación entre estos biomarcadores y desenlaces como necesidad de ventilación mecánica, ingreso a UCI, duración de hospitalización y mortalidad, para establecer mejor su valor pronóstico durante la progresión de la enfermedad.

## **X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. World Health Organization. Origins of the SARS-CoV-2 virus [Internet]. Geneva: WHO; c2020 [cited 2026 Feb 2]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/origins-of-the-virus>
2. Ayala-Pazos V, Oscanoa-Espinoza T, Apolaya-Segura M, Amado-Tineo J. Letalidad por COVID-19 en adultos hospitalizados durante las dos primeras olas pandémicas: una experiencia del sector privado en Perú. *Acta Med Peru.* 2022;39(4):337-43. doi:10.35663/amp.2022.394.2513
3. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: a critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog.* 2021;150:104673. doi:10.1016/j.micpath.2020.104673
4. Elahi S. Hematopoietic responses to SARS-CoV-2 infection. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(3):187. doi:10.1007/s00018-022-04220-6

5. Parackova Z, Bloomfield M, Klocperk A, Sediva A. Neutrophils mediate Th17 promotion in COVID-19 patients. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):73-6. doi:10.1002/JLB.4COVCRA0820-481RRR
6. Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, Schmidt NW. Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2 infection explains severe outcomes in COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1626. doi:10.3389/fimmu.2020.01626
7. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389-99. doi:10.1080/10408363.2020.1770685
8. Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell.* 2020;182(6):1401-18.e18. doi:10.1016/j.cell.2020.08.002
9. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47. doi:10.1002/ajh.25829

10. Eljilany I, Elzouki AN. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: a narrative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:455-62. doi:10.2147/VHRM.S280962
11. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:55-64. doi:10.1016/j.arbres.2020.07.033
12. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360. doi:10.1186/s13054-020-03077-0
13. Vadillo E, Taniguchi-Ponciano K, Lopez-Macías C, et al. A shift towards an immature myeloid profile in peripheral blood of critically ill COVID-19 patients. *Arch Med Res.* 2021;52(3):311-23. doi:10.1016/j.arcmed.2020.11.005
14. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):870-2. doi:10.1002/ajh.25824

15. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(11):1265-75. doi:10.1080/17474086.2020.1831383
16. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-20. doi:10.1515/cclm-2020-0188
17. Rauch A, Labreuche J, Lassalle F, et al. Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2942-53. doi:10.1111/jth.15067
18. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. doi:10.1111/jth.14768
19. Parackova Z, Zentsova I, Bloomfield M, et al. Disharmonic inflammatory signatures in COVID-19: augmented neutrophils but impaired monocytes and dendritic cells responsiveness. *Cells.* 2020;9(10):2206. doi:10.3390/cells9102206

20. Alisik M, Erturk M, Karayigit O, et al. Predictive value of immature granulocyte count and other inflammatory parameters for disease severity in COVID-19 patients. *Int J Med Biochem.* 2021;4(3):143-9. doi:10.14744/ijmb.2021.03164
21. Birben B, Kocak M, Korkmaz I, et al. Efficacy of the delta neutrophil index in predicting 30-day mortality in COVID-19 patients requiring intensive care. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5):e13970. doi:10.1111/ijcp.13970
22. Georgakopoulou VE, Tsermpini EE, Papadopoulos C, et al. Immature granulocytes: innovative biomarker for SARS-CoV-2 infection. *Mol Med Rep.* 2022;26:217. doi:10.3892/mmr.2022.12733
23. Alay GH, Karakas A, Kocayigit H, et al. The relationship between immature granulocyte count and mortality in ARDS due to COVID-19. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(8):1301-7. doi:10.4103/njcp.njcp\_118\_22
24. López-Hidalgo MA, Echeverría-Torres LE. Immature granulocytes as a prognostic marker in COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(1):123-9. doi:10.1111/ijlh.13659

25. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):302-14. doi:10.1038/nri3660
26. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, et al. D-dimer concentrations and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2020;8:432. doi:10.3389/fpubh.2020.00432
27. Varikasuvu SR, Varshney S, Dutt N, et al. D-dimer, disease severity, and deaths in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):21888. doi:10.1038/s41598-021-01462-5
28. Sui J, Noubouossie DF, Gandotra S, Cao L. Elevated plasma fibrinogen is associated with excessive inflammation and disease severity in COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:734005. doi:10.3389/fcimb.2021.734005
29. Di Minno MND, Calcaterra I, Lupoli R, et al. Hemostatic changes in patients with COVID-19: a meta-analysis with meta-regressions. *J Clin Med.* 2020;9(7):2244. doi:10.3390/jcm9072244

## XI. ANEXOS

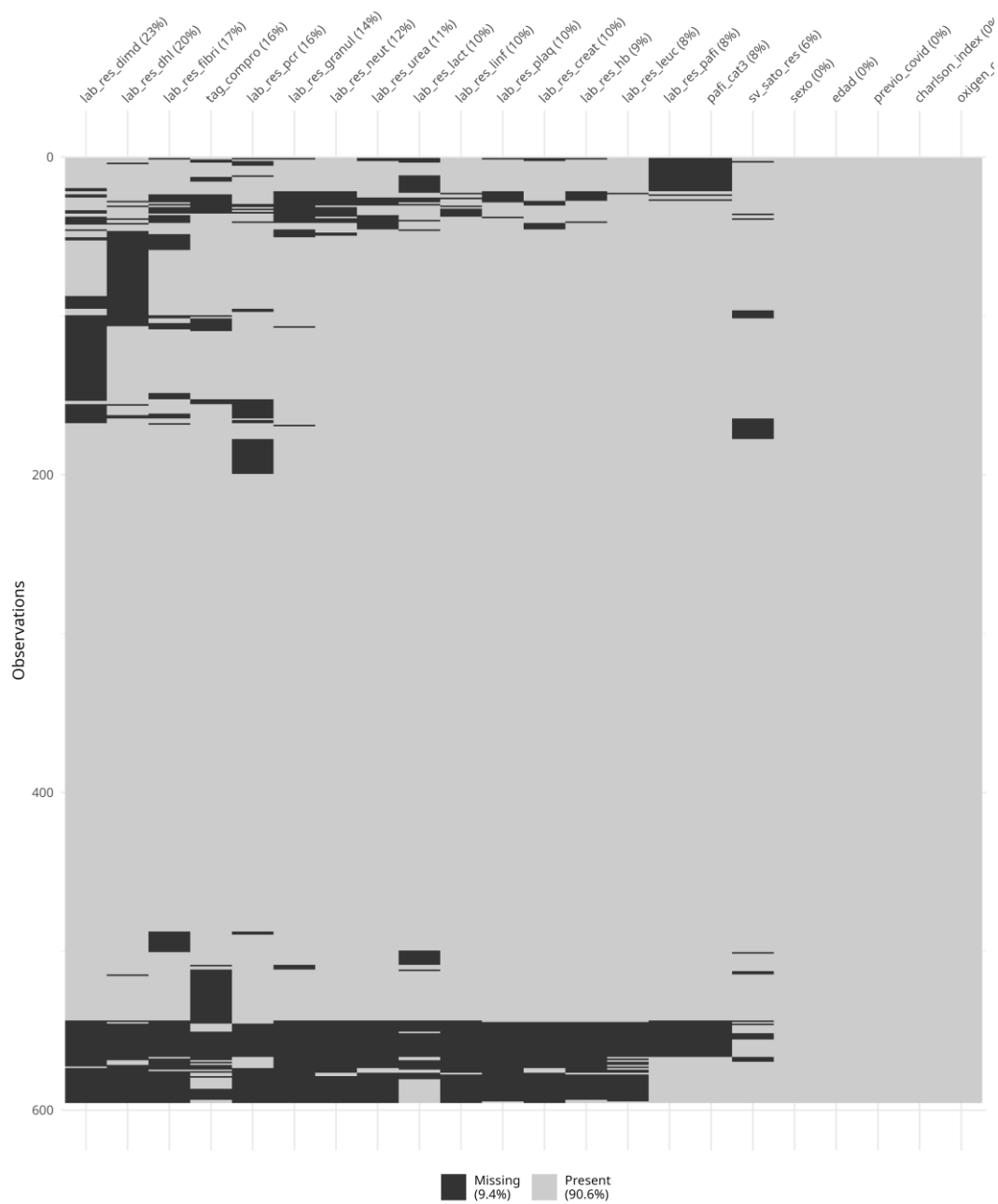


Fig S1. Porcentaje y patrón de datos perdidos por cada variable incluida en los modelos

| Característica                                  | Datos imputados       | Datos disponibles sin imputar | Registros completos con todas las variables necesarias para el modelado sin datos perdidos |                                                  |                    |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|
|                                                 | (n = 595)             | (n = 595)                     | Completos (n = 288)                                                                        | Al menos 1 variable con datos perdidos (n = 307) | p-valor            |
| <b>Sexo</b>                                     |                       |                               |                                                                                            |                                                  | 0.7 <sup>1</sup>   |
| Femenino                                        | 173 (29.1%)           | 173 (29.1%)                   | 86 (49.7%)                                                                                 | 87 (50.3%)                                       |                    |
| Masculino                                       | 422 (70.9%)           | 422 (70.9%)                   | 202 (47.9%)                                                                                | 220 (52.1%)                                      |                    |
| Datos perdidos                                  | 0                     | 0                             | 0                                                                                          | 0                                                |                    |
| <b>Edad (años)</b>                              |                       |                               |                                                                                            |                                                  | 0.002 <sup>2</sup> |
| Mediana (Q1 - Q3)                               | 53.00 (44.00 - 64.00) | 53.00 (44.00 - 64.00)         | 50.00 (43.00 - 62.00)                                                                      | 55.00 (45.00 - 65.00)                            |                    |
| Media (DE)                                      | 54.20 (13.98)         | 54.20 (13.99)                 | 52.25 (13.74)                                                                              | 56.03 (14.00)                                    |                    |
| Min - Max                                       | 21 - 96               | 21 - 96                       | 21 - 92                                                                                    | 25 - 96                                          |                    |
| Datos perdidos                                  | 0                     | 0                             | 0                                                                                          | 0                                                |                    |
| <b>Antecedente de COVID-19</b>                  |                       |                               |                                                                                            |                                                  | 0.7 <sup>1</sup>   |
| No                                              | 582 (97.8%)           | 582 (97.8%)                   | 281 (48.3%)                                                                                | 301 (51.7%)                                      |                    |
| Sí                                              | 13 (2.18%)            | 13 (2.18%)                    | 7 (53.8%)                                                                                  | 6 (46.2%)                                        |                    |
| Datos perdidos                                  | 0                     | 0                             | 0                                                                                          | 0                                                |                    |
| <b>Índice de Charlson modificado</b>            |                       |                               |                                                                                            |                                                  | 0.012 <sup>2</sup> |
| Mediana (Q1 - Q3)                               | 1.00 (0.00 - 2.00)    | 1.00 (0.00 - 2.00)            | 1.00 (0.00 - 2.00)                                                                         | 1.00 (0.00 - 2.00)                               |                    |
| Media (DE)                                      | 1.37 (1.39)           | 1.37 (1.40)                   | 1.22 (1.30)                                                                                | 1.52 (1.46)                                      |                    |
| Min - Max                                       | 0.00 - 7.00           | 0.00 - 7.00                   | 0.00 - 6.00                                                                                | 0.00 - 7.00                                      |                    |
| Datos perdidos                                  | 0                     | 0                             | 0                                                                                          | 0                                                |                    |
| <b>Dispositivo de administración de oxígeno</b> |                       |                               |                                                                                            |                                                  | 0.10 <sup>1</sup>  |
| No                                              | 237 (39.8%)           | 237 (39.8%)                   | 105 (44.3%)                                                                                | 132 (55.7%)                                      |                    |
| Sí                                              | 358 (60.2%)           | 358 (60.2%)                   | 183 (51.1%)                                                                                | 175 (48.9%)                                      |                    |
| Datos perdidos                                  | 0                     | 0                             | 0                                                                                          | 0                                                |                    |
| <b>Saturación de oxígeno (%)</b>                |                       |                               |                                                                                            |                                                  | 0.044 <sup>2</sup> |
| Mediana (Q1 - Q3)                               | 88.00 (82.00 - 93.00) | 88.00 (82.00 - 93.00)         | 89.00 (84.00 - 94.00)                                                                      | 88.00 (80.00 - 92.00)                            |                    |
| Media (DE)                                      | 84.84 (12.67)         | 84.97 (12.53)                 | 86.52 (10.16)                                                                              | 83.34 (14.45)                                    |                    |
| Min - Max                                       | 19 - 100              | 19 - 100                      | 40 - 100                                                                                   | 19 - 100                                         |                    |
| Datos perdidos                                  | 0                     | 33                            | 0                                                                                          | 33                                               |                    |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>                       |                       |                               |                                                                                            |                                                  | 0.11 <sup>2</sup>  |
| Mediana (Q1 - Q3)                               | 13.80 (12.60 - 15.00) | 13.80 (12.60 - 15.00)         | 14.00 (12.70 - 15.10)                                                                      | 13.70 (12.40 - 14.90)                            |                    |

| Característica                           | Datos imputados          | Datos disponibles sin imputar | Registros completos con todas las variables necesarias para el modelado sin datos perdidos |                                                  |                   |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
|                                          | (n = 595)                | (n = 595)                     | Completos (n = 288)                                                                        | Al menos 1 variable con datos perdidos (n = 307) | p-valor           |
| Media (DE)                               | 13.70 (1.98)             | 13.70 (1.98)                  | 13.82 (1.88)                                                                               | 13.57 (2.09)                                     |                   |
| Min - Max                                | 3.30 - 19.90             | 3.30 - 19.90                  | 4.70 - 17.90                                                                               | 3.30 - 19.90                                     |                   |
| Datos perdidos                           | 0                        | 56                            | 0                                                                                          | 56                                               |                   |
| <b>Leucocitos totales (x1000/uL)</b>     |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.5 <sup>2</sup>  |
| Mediana (Q1 - Q3)                        | 11.22 (7.75 - 15.61)     | 11.09 (7.71 - 15.36)          | 10.71 (7.72 - 15.09)                                                                       | 11.43 (7.71 - 15.38)                             |                   |
| Media (DE)                               | 12.46 (7.71)             | 12.31 (7.61)                  | 11.94 (6.06)                                                                               | 12.71 (9.01)                                     |                   |
| Min - Max                                | 1.2 - 115.0              | 1.2 - 115.0                   | 1.2 - 45.0                                                                                 | 2.9 - 115.0                                      |                   |
| Datos perdidos                           | 0                        | 46                            | 0                                                                                          | 46                                               |                   |
| <b>Neutrófilos (x1000/uL)</b>            |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.8 <sup>2</sup>  |
| Mediana (Q1 - Q3)                        | 9.50 (6.32 - 13.62)      | 9.50 (6.29 - 13.59)           | 9.45 (6.35 - 13.44)                                                                        | 9.75 (6.19 - 13.72)                              |                   |
| Media (DE)                               | 10.75 (6.42)             | 10.63 (6.04)                  | 10.52 (5.92)                                                                               | 10.76 (6.19)                                     |                   |
| Min - Max                                | 1.7 - 45.9               | 1.7 - 45.9                    | 1.7 - 43.9                                                                                 | 1.7 - 45.9                                       |                   |
| Datos perdidos                           | 0                        | 70                            | 0                                                                                          | 70                                               |                   |
| <b>Granulocitos inmaduros (x1000/uL)</b> |                          |                               |                                                                                            |                                                  | >0.9 <sup>2</sup> |
| Mediana (Q1 - Q3)                        | 0.14 (0.06 - 0.31)       | 0.13 (0.06 - 0.30)            | 0.13 (0.05 - 0.31)                                                                         | 0.14 (0.06 - 0.27)                               |                   |
| Media (DE)                               | 0.29 (0.45)              | 0.27 (0.43)                   | 0.27 (0.39)                                                                                | 0.28 (0.47)                                      |                   |
| Min - Max                                | 0.00 - 3.90              | 0.00 - 3.90                   | 0.00 - 3.20                                                                                | 0.00 - 3.90                                      |                   |
| Datos perdidos                           | 0                        | 83                            | 0                                                                                          | 83                                               |                   |
| <b>Linfocitos (x1000/uL)</b>             |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.6 <sup>2</sup>  |
| Mediana (Q1 - Q3)                        | 0.83 (0.57 - 1.17)       | 0.82 (0.57 - 1.16)            | 0.81 (0.59 - 1.14)                                                                         | 0.84 (0.56 - 1.23)                               |                   |
| Media (DE)                               | 0.98 (0.82)              | 0.97 (0.79)                   | 0.92 (0.52)                                                                                | 1.03 (1.01)                                      |                   |
| Min - Max                                | 0.01 - 12.50             | 0.01 - 12.50                  | 0.03 - 4.29                                                                                | 0.01 - 12.50                                     |                   |
| Datos perdidos                           | 0                        | 59                            | 0                                                                                          | 59                                               |                   |
| <b>Plaquetas (x1000/uL)</b>              |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.3 <sup>2</sup>  |
| Mediana (Q1 - Q3)                        | 279.00 (214.00 - 361.00) | 279.00 (215.00 - 361.00)      | 274.50 (216.00 - 351.50)                                                                   | 287.50 (213.50 - 369.00)                         |                   |
| Media (DE)                               | 293.94 (115.90)          | 294.22 (114.54)               | 289.84 (111.86)                                                                            | 299.31 (117.60)                                  |                   |
| Min - Max                                | 44 - 995                 | 44 - 995                      | 87 - 995                                                                                   | 44 - 752                                         |                   |

| Característica                      | Datos imputados          | Datos disponibles sin imputar | Registros completos con todas las variables necesarias para el modelado sin datos perdidos |                                                  |                    |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|
|                                     | (n = 595)                | (n = 595)                     | Completos (n = 288)                                                                        | Al menos 1 variable con datos perdidos (n = 307) | p-valor            |
| Datos perdidos                      | 0                        | 59                            | 0                                                                                          | 59                                               |                    |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>           |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.10 <sup>2</sup>  |
| Mediana (Q1 - Q3)                   | 0.76 (0.63 - 0.92)       | 0.76 (0.63 - 0.92)            | 0.74 (0.62 - 0.92)                                                                         | 0.79 (0.65 - 0.93)                               |                    |
| Media (DE)                          | 0.95 (0.99)              | 0.95 (0.98)                   | 0.91 (0.90)                                                                                | 0.99 (1.06)                                      |                    |
| Min - Max                           | 0.30 - 11.16             | 0.30 - 11.16                  | 0.35 - 9.01                                                                                | 0.30 - 11.16                                     |                    |
| Datos perdidos                      | 0                        | 57                            | 0                                                                                          | 57                                               |                    |
| <b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>          |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.6 <sup>2</sup>   |
| Mediana (Q1 - Q3)                   | 602.41 (498.03 - 803.00) | 600.50 (501.94 - 802.50)      | 597.43 (506.76 - 802.00)                                                                   | 608.35 (484.98 - 803.50)                         |                    |
| Media (DE)                          | 658.43 (225.41)          | 659.68 (225.20)               | 665.22 (226.44)                                                                            | 651.86 (223.75)                                  |                    |
| Min - Max                           | 35 - 1,440               | 35 - 1,440                    | 35 - 1,382                                                                                 | 39 - 1,440                                       |                    |
| Datos perdidos                      | 0                        | 103                           | 0                                                                                          | 103                                              |                    |
| <b>Dímero D (ug/mL)</b>             |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.021 <sup>2</sup> |
| Mediana (Q1 - Q3)                   | 0.90 (0.50 - 1.89)       | 0.90 (0.50 - 1.81)            | 0.81 (0.49 - 1.51)                                                                         | 1.19 (0.57 - 2.35)                               |                    |
| Media (DE)                          | 2.61 (5.13)              | 2.58 (5.10)                   | 2.28 (4.85)                                                                                | 3.10 (5.49)                                      |                    |
| Min - Max                           | 0.2 - 36.6               | 0.2 - 36.6                    | 0.2 - 36.6                                                                                 | 0.2 - 35.3                                       |                    |
| Datos perdidos                      | 0                        | 139                           | 0                                                                                          | 139                                              |                    |
| <b>Proteína C Reactiva (mg/dL)</b>  |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.4 <sup>2</sup>   |
| Mediana (Q1 - Q3)                   | 17.11 (9.13 - 26.00)     | 16.74 (9.05 - 25.80)          | 17.16 (9.15 - 26.21)                                                                       | 16.19 (8.60 - 24.68)                             |                    |
| Media (DE)                          | 18.12 (10.93)            | 17.90 (10.90)                 | 18.22 (10.96)                                                                              | 17.46 (10.83)                                    |                    |
| Min - Max                           | 0 - 61                   | 0 - 61                        | 0 - 61                                                                                     | 0 - 55                                           |                    |
| Datos perdidos                      | 0                        | 93                            | 0                                                                                          | 93                                               |                    |
| <b>Lactato (mmol/L)</b>             |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.055 <sup>2</sup> |
| Mediana (Q1 - Q3)                   | 1.30 (1.00 - 1.80)       | 1.30 (1.00 - 1.80)            | 1.30 (1.00 - 1.69)                                                                         | 1.40 (1.00 - 1.90)                               |                    |
| Media (DE)                          | 1.84 (1.92)              | 1.76 (1.74)                   | 1.57 (1.39)                                                                                | 1.97 (2.06)                                      |                    |
| Min - Max                           | 0.50 - 19.00             | 0.50 - 19.00                  | 0.50 - 19.00                                                                               | 0.60 - 14.00                                     |                    |
| Datos perdidos                      | 0                        | 62                            | 0                                                                                          | 62                                               |                    |
| <b>Deshidrogenasa láctica (U/L)</b> |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.2 <sup>2</sup>   |

| Característica                                 | Datos imputados          | Datos disponibles sin imputar | Registros completos con todas las variables necesarias para el modelado sin datos perdidos |                                                  |                  |
|------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------|
|                                                | (n = 595)                | (n = 595)                     | Completo (n = 288)                                                                         | Al menos 1 variable con datos perdidos (n = 307) | p-valor          |
| Mediana (Q1 - Q3)                              | 480.00 (366.00 - 648.00) | 479.50 (370.00 - 641.00)      | 472.00 (371.00 - 611.00)                                                                   | 485.00 (361.00 - 675.00)                         |                  |
| Media (DE)                                     | 531.58 (259.78)          | 526.67 (246.03)               | 506.73 (214.05)                                                                            | 556.89 (285.77)                                  |                  |
| Min - Max                                      | 1 - 2,239                | 1 - 2,239                     | 1 - 1,685                                                                                  | 184 - 2,239                                      |                  |
| Datos perdidos                                 | 0                        | 117                           | 0                                                                                          | 117                                              |                  |
| <b>PAFI (mmHg)</b>                             |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.6 <sup>2</sup> |
| Mediana (Q1 - Q3)                              | 103.00 (72.00 - 201.90)  | 103.00 (72.00 - 201.90)       | 104.50 (73.00 - 205.38)                                                                    | 101.00 (69.00 - 198.00)                          |                  |
| Media (DE)                                     | 142.25 (94.08)           | 142.25 (94.16)                | 141.69 (91.08)                                                                             | 142.87 (97.63)                                   |                  |
| Min - Max                                      | 21 - 481                 | 21 - 481                      | 32 - 481                                                                                   | 21 - 431                                         |                  |
| Datos perdidos                                 | 46                       | 46                            | 0                                                                                          | 46                                               |                  |
| <b>PaFi en niveles moderado-severo de SDRA</b> |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.8 <sup>1</sup> |
| No                                             | 152 (25.6%)              | 139 (25.3%)                   | 74 (53.2%)                                                                                 | 65 (46.8%)                                       |                  |
| Sí                                             | 443 (74.4%)              | 410 (74.7%)                   | 214 (52.2%)                                                                                | 196 (47.8%)                                      |                  |
| Datos perdidos                                 | 0                        | 46                            | 0                                                                                          | 46                                               |                  |
| <b>Compromiso pulmonar en TAC (%)</b>          |                          |                               |                                                                                            |                                                  | 0.4 <sup>2</sup> |
| Mediana (Q1 - Q3)                              | 0.70 (0.60 - 0.85)       | 0.70 (0.60 - 0.85)            | 0.70 (0.60 - 0.82)                                                                         | 0.70 (0.60 - 0.85)                               |                  |
| Media (DE)                                     | 0.69 (0.20)              | 0.69 (0.20)                   | 0.68 (0.19)                                                                                | 0.69 (0.20)                                      |                  |
| Min - Max                                      | 0.05 - 1.00              | 0.05 - 1.00                   | 0.05 - 0.98                                                                                | 0.10 - 1.00                                      |                  |
| Datos perdidos                                 | 0                        | 95                            | 0                                                                                          | 95                                               |                  |

<sup>1</sup>Pearson's Chi-squared test

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test

**Tabla 1** Características de los pacientes incluidos en el estudio

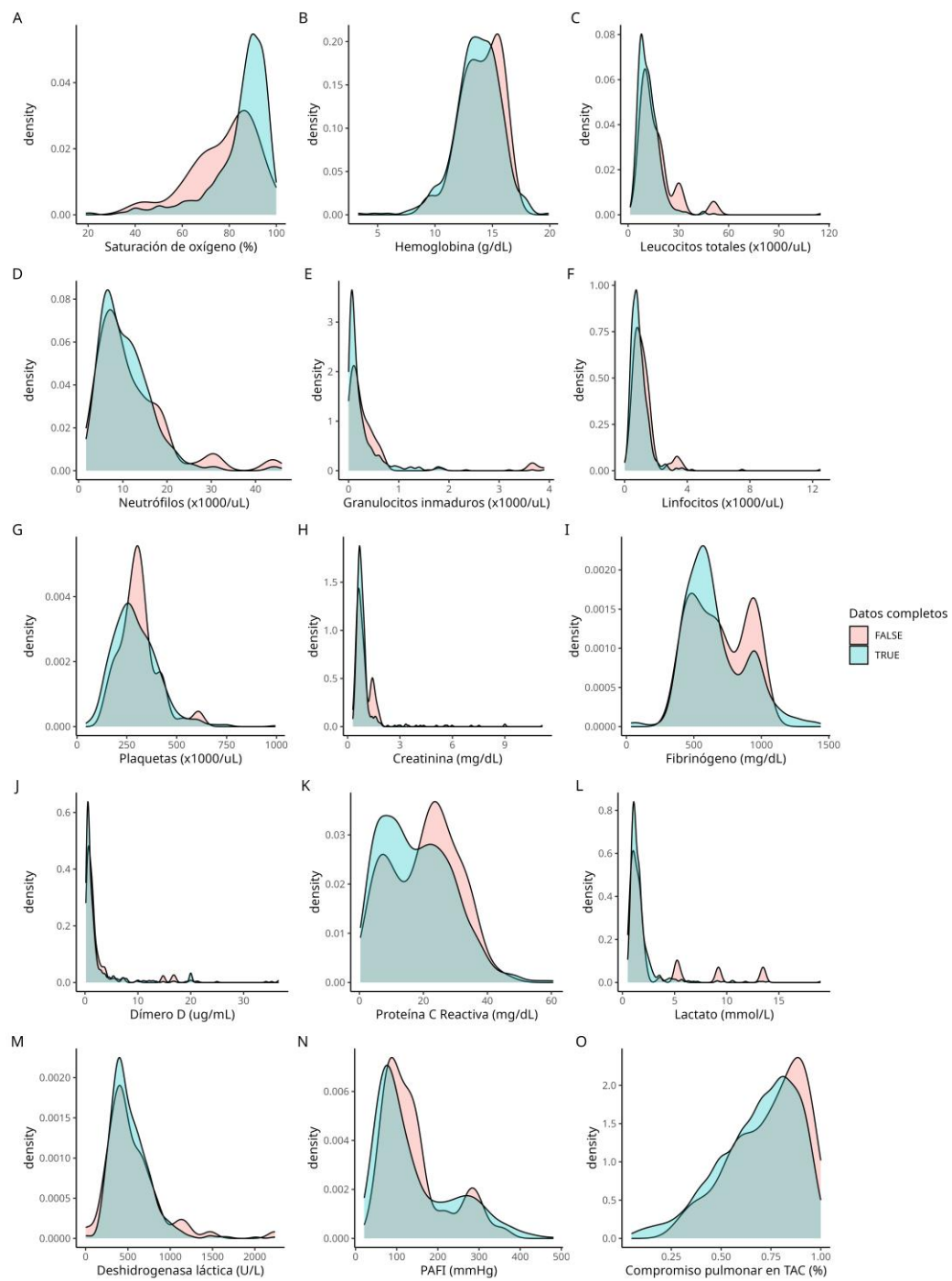


Figura S2. Comparación de distribución de datos disponibles versus datos disponibles de cada variable que ingresó al modelo de imputación para los desenlaces PAFI y % de compromiso pulmonar

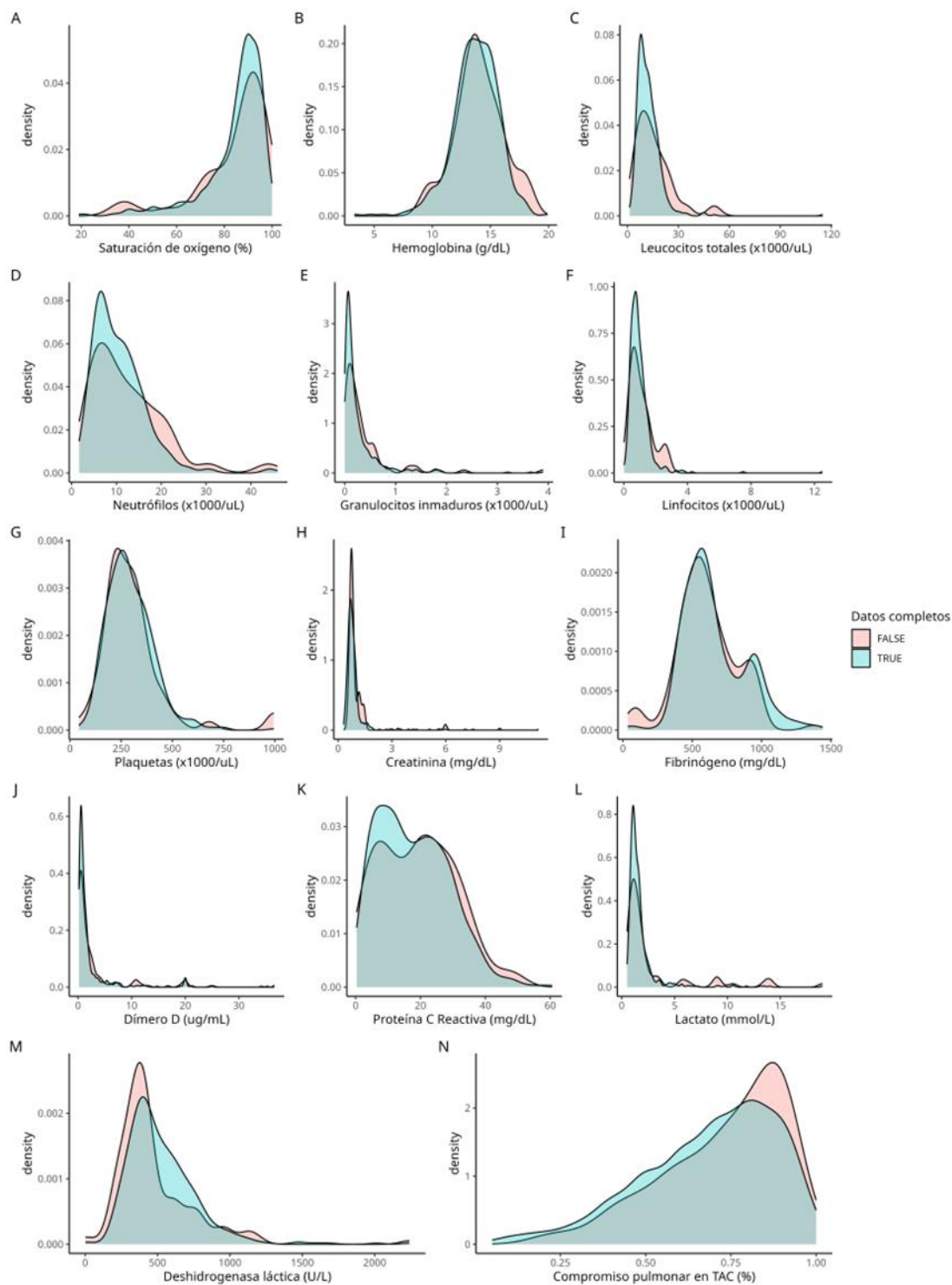


Figura S3. Comparación de distribución de datos disponibles versus datos disponibles de cada variable que ingresó al modelo de imputación para el desenlace binario PAFI < 200 mmHg