

CARRERA DE POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA MÉDICA

**RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NUTRICIONAL PRONÓSTICO Y LA
EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES INTERNADOS POR COVID-19
MODERADA A SEVERA.**



PASSET, FLORENCIA

TUTORES:

Ghelfi, Albertina María

Kilstein, Jorge Guillermo

HOSPITAL ESCUELA EVA PERÓN

AÑO 2026



PASSET, FLORENCIA

- Médica.
- Médica Residente de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina. Año 2020-2023.
- Alumna becaria de la Carrera de Postgrado Universitario de Especialización en Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario. Año 2020-2023.
- Médica Residente de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario, Santa Fe, Argentina. Año 2023-2026.

GHELFI, ALBERTINA MARÍA

- Médica Especialista Universitaria en Clínica Médica.
- Tutora de Residentes de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina (Universidad Nacional de Rosario).
- Docente Estable. Carrera de Postgrado Universitario de Especialización en Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.
- Ex Presidente de la Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario.
- Coordinadora del Grupo de Hipertensión Arterial en la Mujer, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.
- Coordinadora de la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular, Hospital Escuela Eva Perón.

KILSTEIN, JORGE GUILLERMO

- Médico Especialista Universitario en Clínica Médica.
- Jefe de Trabajos Prácticos de la Segunda Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.
- Instructor de Residentes de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina (Universidad Nacional de Rosario).
- Docente Estable y Evaluador de Trabajos Finales. Carrera de Postgrado Universitario de Especialización en Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.
- Jefe de Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Americano, Rosario, Argentina.
- Director de la Sede Regional Rosario de la Carrera de Medicina, Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina.
- Miembro de la Asociación de Medicina Interna de Rosario.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	4
INTRODUCCION	5
OBJETIVOS.....	7
MATERIALES Y METODOS	8
DISEÑO:.....	8
AMBITO:.....	8
POBLACIÓN:	8
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:.....	8
MUESTREO:.....	8
PROCEDIMIENTOS:.....	8
DEFINICIONES.....	9
VARIABLES:.....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	11
CONSIDERACIONES ÉTICAS:	11
RESULTADOS.....	12
ANÁLISIS BIVARIADO.....	13
DISCUSION:.....	17
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFIA:	22

RESUMEN

Introducción. Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de formas graves de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes hospitalizados, la desnutrición relacionada con la enfermedad y la inflamación sistémica se destacan como determinantes de relevancia. El Prognostic Nutritional Index (PNI) integra ambos aspectos, al evaluar de manera conjunta el estado nutricional e inflamatorio del paciente. Su utilidad pronóstica en COVID-19 ha sido reportada principalmente en poblaciones asiáticas, mientras que la evidencia disponible en nuestra región continúa siendo limitada.

Objetivos. Analizar la relación entre el valor del PNI al ingreso hospitalario y los siguientes resultados: desarrollo de complicaciones intrahospitalarias (CIH), ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y muerte.

Materiales y métodos. Estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectiva con corte transversal. Pacientes mayores de edad de ambos sexos internados por COVID-19 moderado-severo, en el período de tiempo comprendido entre el 01/08/20 y el 15/11/20, en el servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, ubicado en la localidad de Granadero Baigorria, provincia de Santa Fe, Argentina. El mismo cuenta con hospital modular anexo. Las variables cualitativas se expresan como valores absolutos y porcentuales; las cuantitativas asimétricas como medianas y rango intercuartilo (Q3-Q1) y las cuantitativas simétricas como media y desvío estándar (\pm). Se compararon medias con U de Mann Whitney en caso de distribuciones asimétricas y con la prueba t de Student en caso de distribuciones simétricas. Se compararon proporciones con X² o test de Fisher. Se asumió significativa $p < 0,05$. Se calculó odds ratio e intervalo de confianza 95%.

Resultados. Incluyó 236 pacientes, 195 contaban con el cálculo de PNI al ingreso hospitalario. Hubo 127 (65,1%) hombres. La edad media de la muestra fue $51,5 \pm 11,9$ años. Se identificaron 60 pacientes (34,5%) que desarrollaron CIH. Del total de la muestra, 56 pacientes (29,9%) ingresaron a UCI, 51 (28,3%) se vincularon a ARM, y 51 (26,3%) fallecieron.

Para un punto de corte establecido en 38 puntos para PNI, 54 pacientes (27,7%) presentaron un valor de ≤ 38 puntos y 141 pacientes (72,3%) un valor ≥ 38 puntos.

Los valores de PNI al ingreso fueron significativamente más bajos en los pacientes que presentaron CIH ($39,8 \pm 5,5$ vs. $42,9 \pm 6,6$; $p = 0,002$), ingreso a UCI ($39,7 \pm 5,8$ vs. $42,5 \pm 6,6$; $p = 0,006$), necesidad de ARM ($39,7 \pm 5,8$ vs. $42,6 \pm 6,6$; $p = 0,002$) y muerte ($38,9 \pm 5,9$ vs. $42,7 \pm 6,4$; $p < 0,0001$).

Conclusiones. En pacientes internados por COVID-19 moderado-severo, valores más bajos de PNI al ingreso hospitalario se vincularon con mayor desarrollo de CIH, mayor frecuencia de ingreso a UCI, mayor frecuencia de vinculación a ARM y mayor frecuencia de muerte.

Palabras clave: COVID19; Complicaciones; Índice Nutricional Pronóstico; Mortalidad.

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.
ARM: asistencia respiratoria mecánica.
ATS/IDSA: American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.
CIH: Complicación intrahospitalaria.
COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019.
DM: Diabetes mellitus.
ECV: Enfermedad cardiovascular.
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
FT: Ferritina.
HTA: Hipertensión arterial.
IL-6: Interleuquina 6.
NIH: Neumonía intrahospitalaria.
PCR: Proteína C reactiva.
PCT: Procalcitonina.
PNI: Prognostic Nutritional Index.
COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019.
SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.
UCI: Unidad de cuidados intensivos.
VA: Vasoactivos.
VES: Velocidad de eritrosedimentación.

INTRODUCCION:

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se propagó rápidamente hasta alcanzar proporciones pandémicas desde su primera detección en Wuhan, China, en diciembre de 2019 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. Como se ha informado ampliamente, la infección por COVID-19 se caracteriza por diversas manifestaciones clínicas, principalmente afectación respiratoria. El espectro clínico varía desde infección asintomática e infección leve del tracto respiratorio superior hasta neumonía grave, que podría progresar a insuficiencia respiratoria y provocar falla multiorgánica ⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Los factores de riesgo de las enfermedades infecciosas dependen del huésped, del patógeno y del medio ambiente. Se conocen múltiples factores implicados en peores desenlaces de la enfermedad, entre los cuales se encuentra la edad, la presencia de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la obesidad, las enfermedades del sistema inmunitario y la desnutrición ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

Aunque la vacunación y la inmunidad natural han reducido las tasas de transmisión y gravedad en muchas regiones, sigue siendo crucial identificar marcadores clínicos tempranos que permitan predecir complicaciones graves y mortalidad ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Entre estos, los que reflejan el estado inflamatorio y nutricional han ganado atención ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

El estado nutricional impresiona ser un factor relevante que influye en la evolución de los pacientes con COVID-19 ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. Se ha postulado que los pacientes hospitalizados presentan un alto riesgo de desnutrición debido a múltiples factores: anosmia, disgeusia, disminución de la ingesta, inflamación aguda generalizada, alteraciones gastrointestinales por acción del propio virus o por efectos adversos farmacológicos, encamamiento prolongado y aislamiento; todo ello facilita el desarrollo de desnutrición relacionada con la enfermedad, sarcopenia y disfagia, esta última principalmente en pacientes que hayan necesitado intubación orotraqueal ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

Varios scores permiten evaluar pronóstico y gravedad en pacientes con mal nutrición proteico-energética en otros escenarios clínicos. El Prognostic Nutritional Index (PNI), ideado en 1984 por Onodera *et al.* como una evaluación de riesgo para complicaciones quirúrgicas de neoplasias malignas gastrointestinales ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾, ha sido valorado en la predicción del riesgo de progresión y muerte en pacientes con COVID-19 en el momento del ingreso, mostrando resultados variables ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾. Este score se basa en un cálculo matemático que incluye el recuento de linfocitos en sangre periférica y la concentración de albúmina sérica ⁽¹⁸⁾. El PNI vincula el estado nutricional con la respuesta inmunitaria de los pacientes ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾.

La albúmina sérica se considera un marcador negativo de la fase aguda, ya que sus niveles séricos disminuyen en situaciones inflamatorias ⁽²⁹⁾. Por su parte, se ha demostrado que un recuento bajo de linfocitos está asociado con un peor pronóstico

en diversas condiciones. Así, la combinación de los niveles de albúmina sérica y el recuento de linfocitos en sangre constituiría un predictor más preciso del pronóstico en situaciones inflamatorias ⁽³⁰⁾⁽³¹⁾.

Se ha informado que el PNI se correlaciona significativamente con una mala supervivencia y complicaciones posoperatorias en pacientes con diversas enfermedades ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾, pero poco se ha abordado sobre su relación con la mortalidad en pacientes con COVID-19.

En este contexto, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación con relación a nuestra población: ¿El valor de PNI-score obtenido al ingreso hospitalario se relaciona con la evolución clínica y la mortalidad en pacientes internados por COVID-19 moderada-severa?

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la relación entre el valor de PNI al ingreso hospitalario y los siguientes resultados: desarrollo de complicaciones intrahospitalarias (CIH), ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y muerte, en pacientes con COVID-19 moderado-severo.

Objetivos específicos:

- Analizar un punto de corte para establecer la sensibilidad y especificidad del PNI al ingreso hospitalario para vincularlo a la presencia de CIH, UCI, ARM y muerte.
- Relacionar el punto de corte de PNI establecido con los reactantes inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), ferritina (FT) e Interleuquina 6 (IL6) determinados al momento del ingreso.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO: Estudio analítico, observacional; de cohorte retrospectiva con corte transversal; con análisis de datos en el período de tiempo comprendido entre el 01/08/2020 y el 15/11/2020.

AMBITO: El Hospital Escuela Eva Perón, ubicado en la localidad de Granadero Baigorria, provincia de Santa Fe, Argentina se presenta como un efector de tercer nivel de complejidad. Durante la pandemia por COVID-19 el efector se designó como centro de referencia para derivación de casos moderados-severos, para lo cual se habilitó un hospital modular anexo. El Servicio de Clínica Médica de la institución encabezó la atención de estos pacientes, realizando tareas en la nave central del hospital, como así también en las alas A y B del hospital modular, el cual contaba con 52 camas de internación clínica y 24 camas de UCI.

POBLACIÓN: Pacientes mayores de edad de ambos sexos internados por COVID-19 moderado-severo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

I. Criterios de inclusión:

- Infección por SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave), confirmada por PCR en muestra de secreción respiratoria obtenida por hisopado nasofaríngeo.
- Ausencia de criterio para ingreso inmediato a UCI por necesidad de ARM invasiva o soporte con drogas vasoactivas (es decir, al menos 1 de los 2 criterios mayores de severidad de la American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America [ATS/IDSA]).
- Pacientes que presentaran determinación de albúmina y linfocitos en las primeras 24 horas.

II. Criterios de exclusión:

- Historias clínicas incompletas o cualquier otra imposibilidad de recabar los datos necesarios para confección de la base de datos con las variables establecidas.
- Laboratorio que no presentaban albúmina y recuento de linfocitos al ingreso.

MUESTREO: Muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia, con incorporación consecutiva de los sujetos.

PROCEDIMIENTOS: Se identificaron todos los casos diagnosticados con COVID-19 de gravedad moderada o severa al momento del ingreso. Se revisaron las historias clínicas y la base de datos correspondientes al período definido en el Servicio de Clínica Médica.

Se recopiló la información pertinente en relación con las variables establecidas en el estudio, la cual fue posteriormente registrado en la base de datos estadísticos. Se realizó el cálculo del PNI-score para cada caso.

DEFINICIONES

- Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM): Necesidad de intubación orotraqueal y vinculación a ARM invasiva. Al tratarse de un trabajo retrospectivo se identificó puntualmente qué pacientes fueron vinculados, sin tomarse un criterio de referencia para proceder a la misma. La indicación estuvo supeditada al médico tratante del caso en el momento dado.
- COVID-19 moderada: pacientes ≥ 60 años, con una o más comorbilidades, inmunosupresión, radiografía de tórax con compromiso bilateral, saturación de oxígeno $\leq 95\%$ a aire ambiente (0.21), ausencia de criterios mayores ATS/IDSA ⁽³⁵⁾.
- COVID-19 severa: cuadros clínicos que cumplieran 1 de 2 criterios mayores, o bien, 3 criterios menores de ATS/IDSA ⁽³⁵⁾.
- Complicación Intra-Hospitalaria (CIH): Se definieron como el desarrollo de alguno de los siguientes eventos adversos durante la estancia hospitalarias: infección nosocomial (neumonía intrahospitalaria, infección urinaria intrahospitalaria, infección asociada a catéter y bacteriemia a punto de partida intrahospitalario incierto), síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), tromboembolismo pulmonar (TEP), infarto agudo de miocardio (IAM), miocarditis (MCD), neumomediastino (NMD), neumotórax (NMT), insuficiencia renal aguda (IRA), stroke, rabdomiólisis.
- Criterios ATS/IDSA: Mayores: insuficiencia respiratoria con requerimiento de ARM o shock séptico con necesidad de VA. Menores: taquipnea ≥ 30 respiraciones/minuto, temperatura $< 36^\circ$, hipotensión arterial $< 100/60$ mmHg con necesidad de fluidoterapia agresiva, presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PAFI) < 250 , urea > 42 mg/dl, leucopenia $< 4.000/mm^3$, plaquetopenia $< 100.000/mm^3$, confusión, infiltrados multilobulares ⁽³⁵⁾.
- Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Críticos (UCI): Pacientes que luego de cursar internación a cargo del Servicio de Clínica Médica, por mala evolución, debieron ingresar a UCI para recibir VA (vasoactivos) o ARM por cumplir uno o ambos criterios de severidad de la ATS/IDSA, o por desarrollo de otras CIH.
- Prognostic Nutritional Index (PNI): El mismo se estableció a través de la siguiente fórmula: $(10 \times \text{albúmina sérica [g/dL]}) + (0,005 \times \text{linfocitos/mm}^3)$. En base a la bibliografía revisada se determina como punto de corte de PNI > 38 : mejor estado nutricional y mejor pronóstico ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.
- Score SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, método de evaluación de la falla orgánica relacionada con la sepsis que emplea seis criterios que reflejan la función de un sistema orgánico (PaO₂/FiO₂ mmHg, escala de coma de Glasgow, presión arterial media mmHg, bilirrubina mg/dl, plaquetas $\times 10^3$ /ml, creatinina mg/dl), asignándole una puntuación de 0 a 4 ⁽³⁹⁾.

- Puntos de corte de las determinaciones de laboratorio utilizadas: Se tomó como referencia los puntos de corte máximos establecidos por los reactivos utilizados por el Laboratorio Central del Hospital Escuela Eva Perón: PCR (<5 mg/dl), PCT (<0.5 ng/ml), FT (<400 ug/l), IL-6 (<7 pg/ml), linfocitos (<9.0 x10³x mm³), albúmina (3,5-4.8 g/dl).

VARIABLES: Se determinó: edad, sexo y antecedentes patológicos. En los pacientes incluidos, se determinaron los valores de PCR, PCT, FT e IL-6 albúmina y linfocitos en la primera extracción sanguínea realizada al ingreso hospitalario. Se realizó el score PNI al momento del ingreso hospitalario (primeras 24 horas). Se realizó revisión retrospectiva de la evolución de cada paciente determinando: desarrollo de CIH, ingreso a UCI, vinculación a ARM invasiva y muerte.

Tabla 1. Definición operacional de las variables y categorías.

VARIABLES	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA	UNIDAD	VALOR
CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES BASALES	DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA	Edad	CONTINUA	Años	Número de años
		Sexo	DICOTÓMICA	-	0 = Mujer 1 = Hombre
	SEVERIDAD DE COVID-19	Severidad	DICOTÓMICA	-	1 = Moderada 2 = Severa
CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD	BIOQUÍMICA Y ANALÍTICA AL INGRESO	PCR, PCT, IL-6, linfocitos, albúmina.	CONTINUA	Unidad de laboratorio	Valor obtenido
		Punto de corte máximo establecido para PCR, PCT, IL-6, linfocitos, albúmina.	DICOTÓMICA	-	0=Menor a 1=Igual o mayor a
DESENLACE EVOLUTIVO END-POINTS	DESARROLLO DE EVENTOS FATALES	Desarrollo de complicaciones intrahospitalarias	DICOTÓMICA	-	0 = No 1 = Sí

		Ingreso a unidad de cuidados intensivos	DICOTÓMIC A	-	0 = No 1 = Sí
		Vinculación a asistencia respiratoria mecánica	DICOTÓMIC A	-	0 = No 1 = Sí
	DESARROLLO DE EVENTOS FATALES	Muerte	DICOTÓMIC A	-	0 = No 1 = Sí
CALCULO DE PNI	GRADO DE DESNUTRICION E INFLAMACION AL INGRESO	PNI-Score	CONTINUA	Valor calculado	Valor obtenido
			DICOTÓMIC A *Para cada punto de corte dado	Según exploración	0=menor a 1=mayor a

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows. Las variables cualitativas se expresaron como valores absolutos y porcentuales, las variables cuantitativas de distribución simétrica como medias y desvíos estándar (\pm), y las cuantitativas de distribución asimétrica como medianas y rango intercuartil (Q3-Q1). Las medias de 2 grupos se compararon con prueba de la t de Student de medidas independientes o con prueba de la U de Mann-Whitney, en función de la distribución normal (Gaussiana) o anormal (no Gaussiana) de la variable.

Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de X^2 de tendencia lineal o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos. En todos los casos se consideró significativa una diferencia cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fuera $<0,05$.

El riesgo se calculó utilizando la media de odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Se realizó análisis en base a curvas ROC para determinar el área bajo la curva (AUC) con su respectivo IC95%, en orden de determinar el punto de corte más adecuado para la población evaluada, estableciendo medidas de sensibilidad (Se), especificidad (Es), valor predictivo positivo, (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)

CONSIDERACIONES ÉTICAS: El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica que involucra a participantes humanos. En todos los casos se garantizó el resguardo del apellido, nombre y número de documento nacional de identidad. Se obtuvo el aval del Comité de Docencia e Investigación institucional.

RESULTADOS

Características de la muestra.

Se identificaron 236 pacientes correspondientes a la población de interés, de los cuales 195 contaban con los datos necesarios para identificar las variables requeridas para el cálculo PNI al ingreso hospitalario. **Gráfico 1.**

De los 195 sujetos incluidos en la muestra final, 127 (65.1%) fueron hombres. La edad media de la muestra fue $51,5 \pm 11,9$ años.

Del total, hubo 60 (34,5%) pacientes que desarrollaron CIH, 56 (29,9%) ingresaron a UCI, y 51 pacientes (28,3%) se vincularon a ARM, los pacientes fallecidos fueron 51 (26,3%).

Gráfico 2.

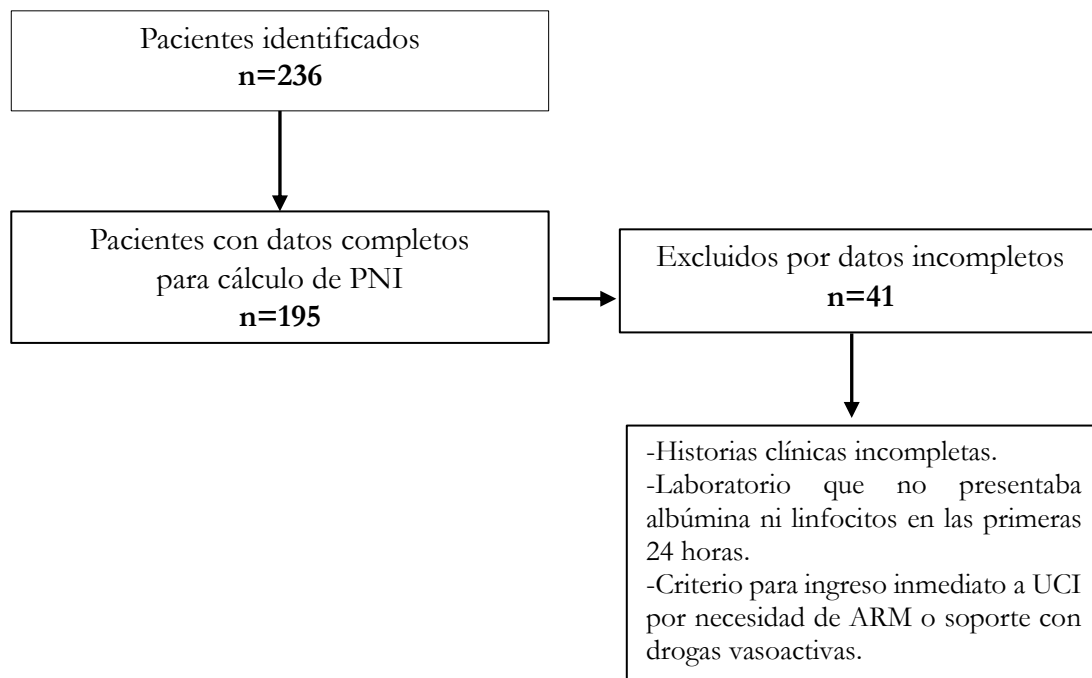


Gráfico 1. Flujograma del reclutamiento de pacientes. *Abreviaturas:* ARM=asistencia respiratoria mecánica; PNI=Prognostic Nutritional Index; UCI=unidad de cuidados intensivos.

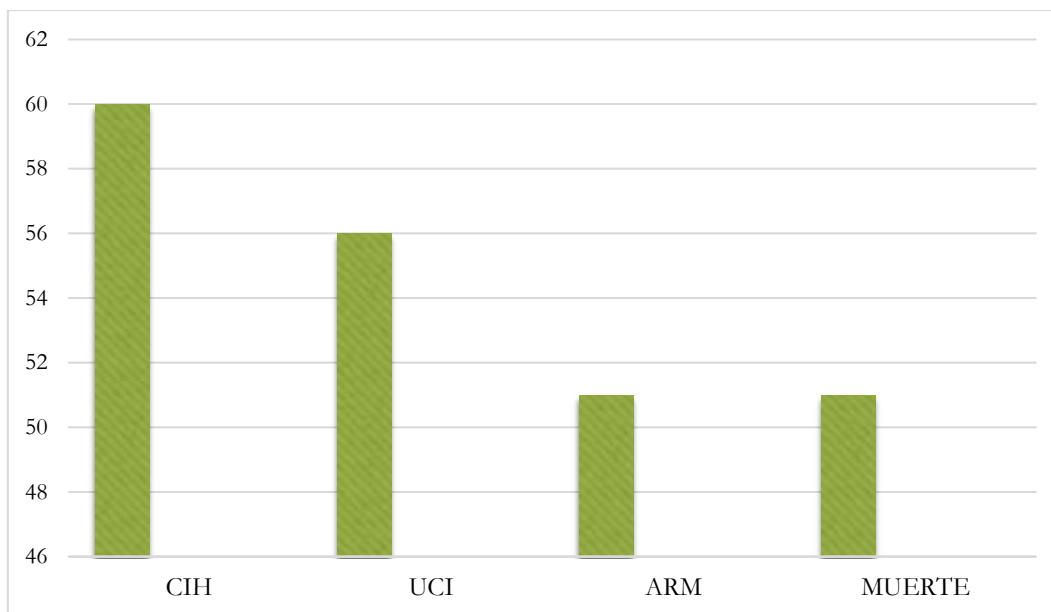
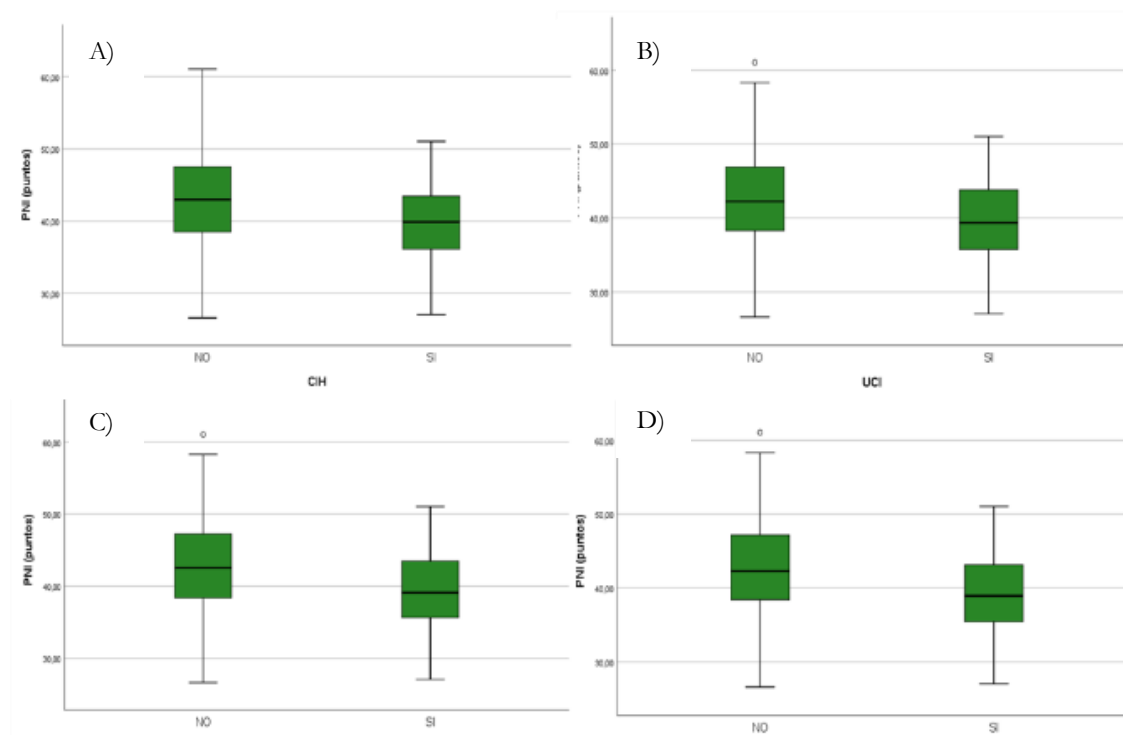


Gráfico 2. Distribución de eventos clínicos en la muestra de pacientes hospitalizados por COVID-19 moderada-severa. *Abreviaturas:* CIH=complicaciones intrahospitalarias. UCI=unidad de cuidados intensivos. ARM=asistencia respiratoria mecánica.

ANÁLISIS BIVARIADO.

- a. **Desarrollo de CIH:** Al comparar los valores de PNI obtenidos en el ingreso en base al desarrollo de CIH (SI vs. NO) se observaron diferencias significativas entre los grupos: $39,8 \pm 5,5$ sí vs $42,9 \pm 6,6$ no, $p=0,002$. **Gráfico 3A.**
- b. **Necesidad de ingreso a UCI:** Al comparar los valores de PNI obtenidos en el ingreso en base a la necesidad de ingreso a UCI (SI vs. NO) se observaron diferencias significativas en el valor del score: $39,7 \pm 5,8$ sí vs $42,5 \pm 6,6$ no, $p=0,006$. **Gráfico 3B.**
- c. **Necesidad de ARM:** Al comparar los valores de PNI obtenidos en el ingreso en base a la necesidad de ARM (SI vs. NO), se observaron diferencias significativas en el valor del score: $39,7 \pm 5,8$ sí vs $42,6 \pm 6,6$ no, $p=0,002$. **Gráfico 3C.**
- d. **Muerte por cualquier causa:** Al comparar los valores de PNI obtenidos en el ingreso en base a la evolución a muerte (SI vs. NO) se observaron diferencias significativas en el valor del score: $38,9 \pm 5,9$ sí vs $42,7 \pm 6,4$ no, $p < 0,0001$. **Gráfico 3D.**

Gráfico 3. Medida del PNI con relación a los resultados: CIH (A), UCI (B), ARM (C), muerte (D).



Abreviaturas: PNI=prognóstico nutricional index. CIH=unidad de cuidados intensivos. UCI=unidad de cuidados intermedios. ARM=asistencia respiratoria. Muerte=muerte.

En base al análisis previo se realizó evaluación mediante curva ROC con la finalidad de establecer el mejor punto de corte de PNI en términos de sensibilidad y especificidad para los outcomes evaluados en la población específica. **Gráfico 4.** Estableciendo un punto de corte para score PNI situado en 38 puntos, se observó: 54 pacientes (27,7%) presentaban un valor de ≤ 38 puntos y 141 pacientes (72,3%) un valor ≥ 38 puntos.

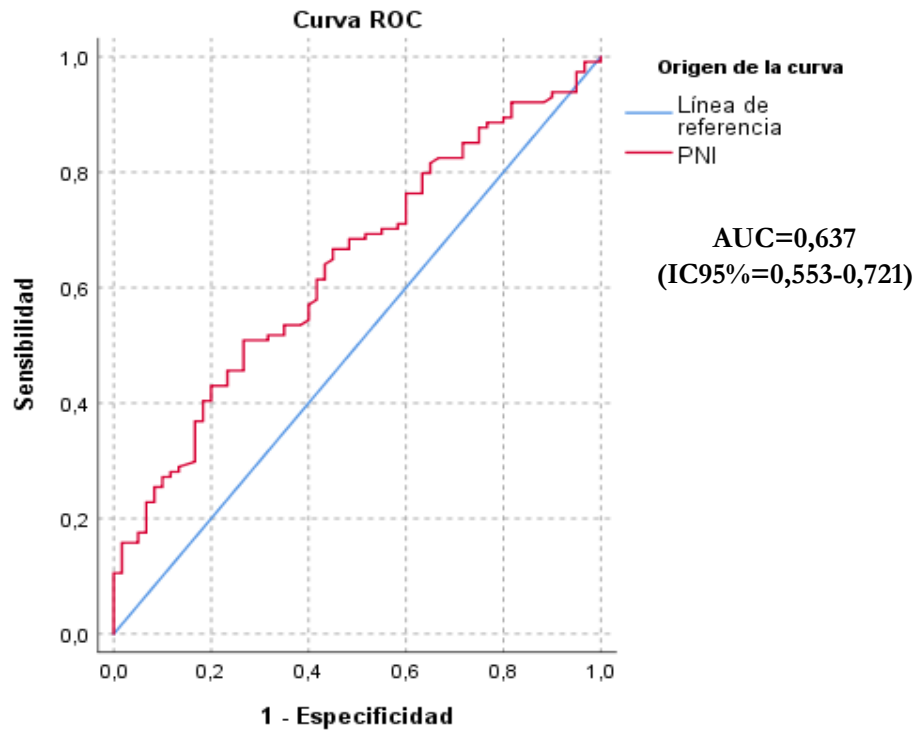
En base a el punto de corte seleccionado, se obtuvo la siguiente magnitud de riesgo para los resultados explorados:

- CIH:** OR=1,331 (IC95%=0,988-1,815); $p=0,032$.
- UCI:** OR=1,297 (IC95%=1,007-1,669); $p=0,032$
- ARM:** OR=1,387 (IC95%=1,067); $p=0,005$
- Muerte:** OR:1,394 (IC95%=1,092-1,779); $p=0,002$

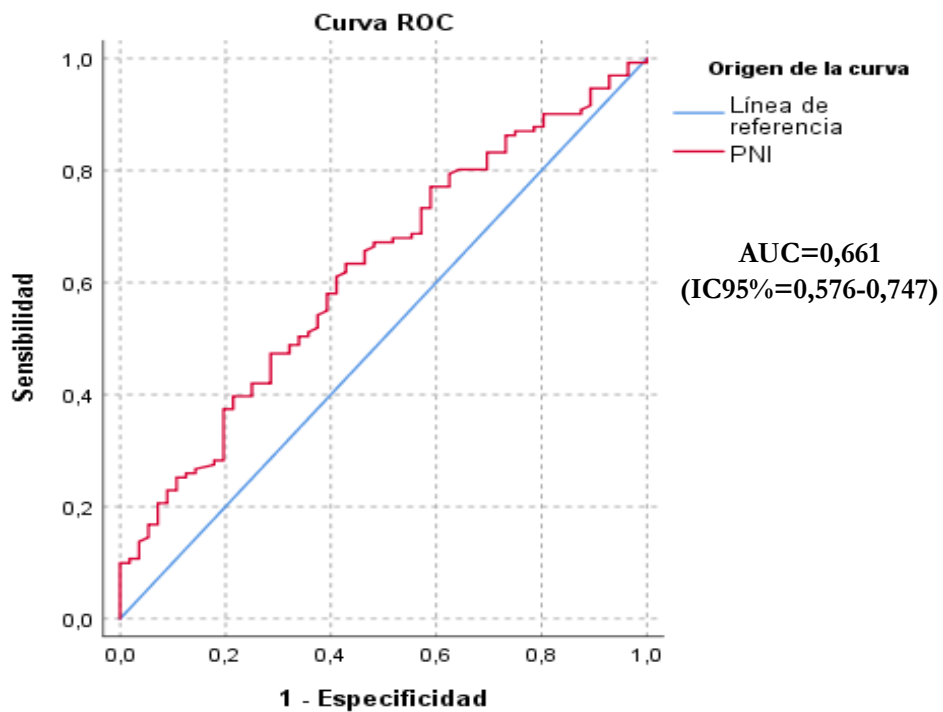
Con este punto de corte, se obtuvieron los siguientes resultados en términos de capacidad diagnóstica:

- CIH:** AUC= 0,637 (IC95%= 0,553-0,721). Se=65%; Es=20%; VPP=30%; VPN=52%. **Gráfico 4A.**
- UCI:** AUC=0,661 (IC95%=0,576-0,747). Se=61%; Es=23%; VPP= 25; VPN=58%. **Gráfico 4B.**
- ARM:** AUC=0,646 (IC95%=0,559-0,733). Se=57%; Es=22%; VPP=22%; VPN=56%. **Gráfico 4C.**
- Muerte:** AUC=0,621 (IC95%=0,535-0,706). Se=55%; Es=22%; VPP=20%; VPN=57%. **Gráfico 4D.**

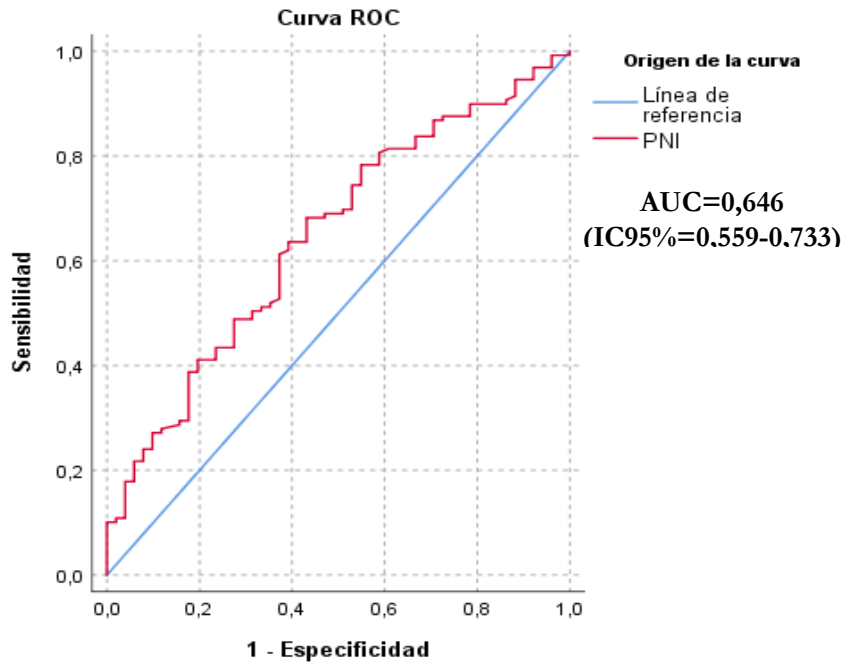
4A. Desarrollo de Complicaciones intrahospitalarias.



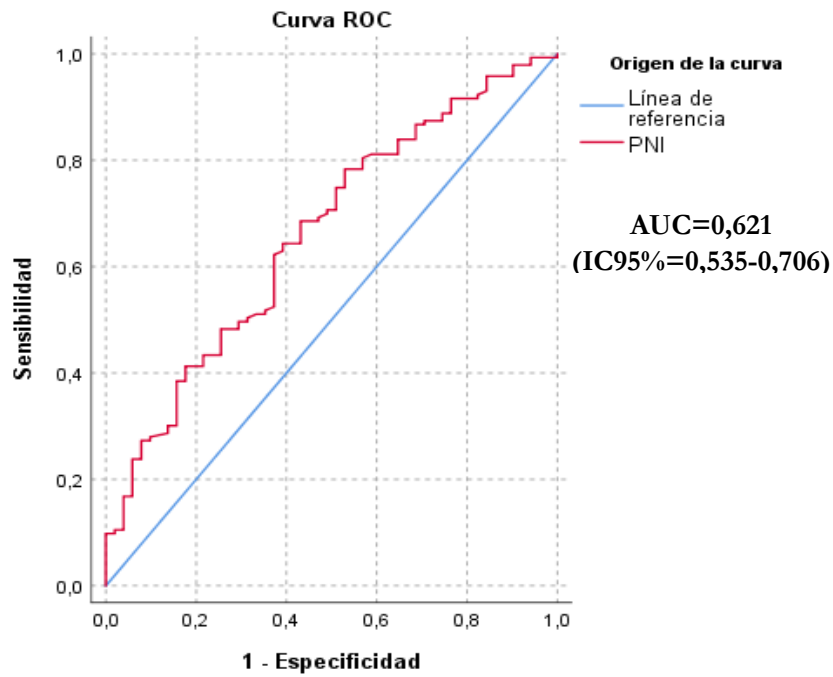
4B. Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.



4C. Asistencia Respiratoria Mecánica.



4D. Muerte.



Al analizar el comportamiento de otros reactantes de fase aguda para el valor de PNI definido, se observó **Tabla 2**.

Tabla 2. Valores medios obtenidos para cada variable clínica y reactantes analíticos inflamatorios explorados, en base a la presencia de un PNI menor o mayor a 38.			
	PNI ≤38	PNI ≥38	P evaluada
Total de pacientes (n=195)	N= 54	N= 141	
Sexo (hombre)	(75.9%)	(61.0%)	0,050
Mediana de edad	52.2 ± 14,4	48.8 ± 9.6	<0,0001
PAS (mmHg)	121,1 ± 19.3	131.8 ± 22.9	0,727
PAD (mmHg)	74.3 ± 11.6	82.0 ± 12.8	0,146
PCR (mg/dl)	7.5 ± 24.8	12.1 ± 10.1	0,011
PCT (ng/ml)	7.5 ± 24.8	0.84 ± 2.1	<0,0001
FT (ug/l)	2281 ± 2634	1296 ± 953	0,028
IL-6 (pg/ml)	196,5 ± 449,2	40,2 ± 57.9	0,047

Abreviaturas: PNI=prognostic nutritional index. PAS=presión arterial sistólica. PAD=presión arterial diastólica. PCR=proteína c reactiva. PCT=procalcitonina. FT=ferritina. IL-6=interleuquina 6.

DISCUSION:

A lo largo de los últimos años, los datos epidemiológicos fueron demostrando una disminución en la transmisión del COVID-19 en algunas regiones previamente afectadas de forma severa, atribuible a la vacunación y a la inmunización natural. A pesar de esto, es de suma importancia conocer el rol que cumplen diferentes scores y biomarcadores para poder predecir la posibilidad de evoluciones tórpidas y mortalidad en pacientes con COVID-19 de manera oportuna ⁽³⁸⁾.

El PNI que fue ideado por Onodera, inicialmente para predecir complicaciones posoperatorias y supervivencia en pacientes con neoplasias digestivas, ha ampliado progresivamente su aplicación a distintos ámbitos médicos. Este score se basa en un cálculo matemático que incluye el recuento de linfocitos en sangre periférica y la concentración de albúmina sérica ⁽¹⁸⁾. En los últimos años, su valor como marcador inmunonutricional ha sido investigado también en relación con el pronóstico de pacientes con COVID-19 ⁽³⁸⁾.

A pesar de que los mecanismos intervinientes continúan siendo materia de debate, el hallazgo de valores disminuidos de albúmina y de linfocitos, asociado a un aumento de las citoquinas proinflamatorias, sugieren que las mismas contribuyen a la patogénesis del COVID-19 y a las complicaciones posteriores, por lo que la evaluación temprana de marcadores que reflejen esta situación resulta fundamental para poder establecer modelos predictivos de gravedad ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

Desde el punto de vista fisiopatológico, un PNI bajo puede estar reflejando un estado de inflamación sistémica y desnutrición, factores que predisponen a una respuesta inmunitaria ineficaz y mayor susceptibilidad a complicaciones graves. La desnutrición proteico-energética está asociada con inmunodeficiencia, lo que se traduce en un deterioro de la inmunidad

mediada por células, la función de los fagocitos, el sistema del complemento y la producción de citoquinas ⁽²⁷⁾⁽³⁶⁾.

El presente estudio evaluó la relación entre el PNI al ingreso hospitalario y la evolución de pacientes con COVID-19 moderado-severo en un hospital de tercer nivel.

Nuestro trabajo reflejó que aquellos pacientes con peor estado nutricional y mayores niveles inflamatorios desarrollaron resultados adversos durante la internación. Al evaluar el mejor punto de corte del PNI mediante curvas ROC, se estableció un umbral de 38 puntos. Se observó que 3 de cada 10 de los pacientes presento un PNI ≤ 38 , lo que se vinculó con mayores CIH, ingreso a UCI o ARM, y fallecimiento en comparación con aquellos con un PNI ≥ 38 ; sin embargo, la capacidad discriminativa global del PNI fue limitada, con áreas bajo la curva consistentemente bajas en los distintos desenlaces evaluados.

Si bien existen trabajos similares en la literatura ⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾, a la fecha no hemos encontrado trabajos locales de similares características, representando una de sus principales fortalezas, ya que nos permite ver reflejada la situación de nuestra población, con sus características demográficas, socioculturales y su perfil clínico.

En relación con los puntos de corte del PNI reportados en la literatura, se observa una variabilidad atribuible a las diferencias en las poblaciones estudiadas y en los desenlaces evaluados. En nuestro estudio, el punto de corte óptimo determinado mediante curvas ROC fue de 38, valor comparable con otros trabajos realizados en pacientes con enfermedad grave. En este sentido, Wei et al. identificaron un punto de corte de 33,4, por debajo del cual los pacientes presentaron una supervivencia significativamente menor en el análisis de regresión de Cox ($p < 0,001$) ⁽⁴⁰⁾.

Valores similares se utilizan entre la evidencia que se examina, como el trabajo de Iskender Ekinici *et al.*, donde se determina mediante curvas ROC el valor de corte de las puntuaciones PNI en $>41,2$. En su estudio, la supervivencia fue significativamente mayor si la puntuación PNI era $>41,2$ ($p < 0,001$, área bajo la curva: 0,858, sensibilidad: 78,7 % y especificidad: 84,2 %) ⁽²⁵⁾. En la publicación realizada por Xiang Hu *et al.*, un PNI < 49 se definió como valor de corte para predecir la forma grave de COVID-19 con una sensibilidad del 100,0 % (especificidad: 56,2 %) ⁽¹⁵⁾. De forma similar, en el estudio realizados por Song, F. *et al.*, el valor de corte para el puntaje PNI fue 44,8. El PNI ≤ 44 mostró un aumento de 7,58 veces ($p = 0,0007$) en las incidencias de muerte intrahospitalaria en comparación con el PNI > 44 ⁽³³⁾. Estas diferencias sugieren que el PNI no presenta un umbral universal, sino que su utilidad pronóstica depende del contexto clínico y epidemiológico, siendo necesario interpretar su valor en función de las características de cada población.

En cuanto a la situación en Argentina, tampoco se dispone de datos directos. Sin embargo, los hallazgos generales sobre el PNI y su relación con COVID-19 pueden ser aplicables a diferentes contextos geográficos, dado que el PNI es una medida basada en parámetros clínicos universales como la albúmina y el recuento de linfocitos.

La edad, el sexo y las comorbilidades son factores de riesgo que contribuyen por sí mismos a la mala evolución en pacientes con COVID-19. Un gran estudio de cohorte prospectivo de 20.133 pacientes hospitalizados infectados con COVID-19 descubrió que la edad avanzada, el sexo masculino y la obesidad son factores de riesgo independientes de mortalidad por COVID-19 ⁽³²⁾. Djaharuddin, I et al., en su estudio realizado en un hospital de Indonesia, describe la tasa de mortalidad en pacientes con infección por COVID-19,

informando que del total de la muestra 454 pacientes, 78 (17,18%) pacientes fallecieron por COVID-19, de los cuales 52 (66,67%) eran hombres ⁽³⁴⁾.

En este trabajo se pudo observar diferencias estadísticamente significativas en todos los end-points medidos con relación a las variables edad y sexo, ya que en las características clínicas basales de nuestro estudio, el grupo con PNI ≤ 38 presentó mayor proporción de hombres (75,9%) en comparación con el grupo con PNI ≥ 38 (61,0%) (p 0,05), y la mediana de edad: 48.8 ± 9.6 tenían PNI ≥ 38 $p < 0,0001$, lo que sugiere en coincidencia con la literatura, que el sexo masculino y la edad podrían estar relacionado con mayor deterioro nutricional o inmunológico y evolucionar hacia peor pronóstico.

El desarrollo de formas graves de la enfermedad por COVID-19 se ha asociado a un estado de hiperinflamación caracterizado por la activación desregulada de la respuesta inmune y la liberación masiva de citocinas proinflamatorias ⁽³⁶⁾. Este proceso inflamatorio sistémico puede inducir daño tisular, disfunción multiorgánica y aumentar la probabilidad de desenlaces adversos durante la internación. En este contexto, la determinación de biomarcadores séricos como PCR, PCT, FR e IL-6 resulta de especial interés, ya que reflejan el grado de inflamación sistémica y han mostrado valor predictivo en relación con complicaciones intrahospitalarias y mortalidad. Su incorporación en la evaluación clínica inicial contribuye a estratificar el riesgo y orientar la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con COVID-19⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾. Al comparar los valores de los parámetros bioquímicos obtenidos al ingreso en base al punto de corte de PNI, se encontró relación estadísticamente significativa con todos los biomarcadores inflamatorios explorados en este trabajo.

Desde el inicio de la pandemia, el PNI ha sido incorporado en múltiples estudios como herramienta pronóstica de mortalidad intrahospitalaria, destacándose por su carácter no invasivo y su fácil reproducibilidad. No obstante, existen resultados discordantes en la literatura. Un estudio retrospectivo realizado por Kaku et al. entre julio de 2021 y marzo de 2023 cuestiona su utilidad como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 severo ingresados a UCI que requirieron intubación orotraqueal al ingreso, observándose que el PNI no se asoció de manera significativa con la mortalidad, a diferencia de otros parámetros como el score SOFA, el grado de obesidad y la presencia de EPOC ⁽²²⁾. Estas diferencias podrían explicarse por la mayor gravedad inicial de la población analizada y por el contexto de cuidados intensivos, lo que sugiere que la utilidad pronóstica del PNI podría variar según el estadio de la enfermedad y el escenario clínico en el que se aplique.

A modo de cierre, se considera que el PNI se presenta como un marcador pronóstico potencialmente útil en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado-severo, aunque con una capacidad discriminativa limitada cuando se lo analiza de forma aislada. Su determinación temprana podría contribuir a estratificar el riesgo y optimizar la toma de decisiones clínicas, enfocándose en estrategias de soporte nutricional y monitoreo intensivo en aquellos pacientes con mayor riesgo de evolución desfavorable. Se justifican más investigaciones en cohortes multicéntricas independientes para validar los hallazgos de nuestro estudio.

Si bien estos resultados no permiten explicar completamente la evolución de la enfermedad, sugieren que la desnutrición asociada al cuadro y la inflamación sistémica constituyen factores determinantes en la severidad y mortalidad de los pacientes.

LIMITACIONES:

El Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria, provincia de Santa Fe, Argentina, se desempeña como un centro de alta complejidad que, durante el período de estudio, recibía derivaciones de pacientes con COVID-19 moderada a severa. Esta característica podría introducir un sesgo de selección, con mayor representación de casos graves en comparación con otras instituciones.

Asimismo, no se incluyeron otros marcadores nutricionales o inflamatorios que podrían haber complementado la evaluación integral del estado clínico de los pacientes.

Se trató de un estudio unicéntrico, con recolección retrospectiva de variables, lo que limita la posibilidad de establecer relaciones causales y refuerza la necesidad de validar los hallazgos mediante estudios prospectivos y multicéntricos.

Finalmente, no se dispuso del registro del tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y la obtención de la muestra para la determinación de los biomarcadores analizados. Considerando que estos pueden modificarse en las primeras horas de evolución clínica y tras el inicio de intervenciones terapéuticas, la ausencia de esta variable impidió evaluar su posible influencia sobre los valores observados.

CONCLUSIONES

Al ingreso hospitalario de pacientes cursando internación por COVID-19 moderada-severa, valores bajos de PNI se relacionaron con una mayor mortalidad.

El punto de corte establecido en 38 puntos demostró un mayor riesgo de desarrollo de CIH, UCI, ARM y muerte.

BIBLIOGRAFIA:

- (1) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- (2) Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
- (3) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
- (4) Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433.
- (5) Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- (6) Salmerón Ríos S, Plaza Carmona L, Estrella Cazalla JD, Navarro Olivera J, Gómez Díaz de la Rosa F, Alonso Lucas ME, Fernández Sánchez M, Martín Legorburo MJ, Arechederra Calderón JJ, García Alcaraz F. Riesgo de sarcopenia y desnutrición relacionado con COVID-19 en una población institucionalizada de Castilla-La Mancha: determinado por R-MAPP. *Rev Esp Salud Publica*. 2022 Oct 3;96:e202209075. Spanish. PMID: 36196560.
- (7) Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):151-157. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33303218; PMCID: PMC7598432.
- (8) Aburto, S., Cisterna, M., Acuña, J., Ruíz, C., Viscardi, S., Márquez, J. L., Villano, I., Letelier, P., & Guzmán, N. (2022). Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Epidemiology and Potential Mechanisms. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(10), 1838. <https://doi.org/10.3390/healthcare10101838>.
- (9) Zambrana Montaña R, Culasso ACA, Fernández F, Marquez N, Debat H, Salmerón M, Zamora AM, Ruíz de Huidobro G, Costas D, Alabarse G, Charre MA, Fridman AD, Mamani C, Vaca F, Maza Diaz C, Raskovsky V, Lavaque E, Lesser V, Cajal P, Agüero F, Calvente C, Torres C, Viegas M. Evolution of SARS-CoV-2 during the first year of the COVID-19 pandemic in Northwestern Argentina. *Virus Res*. 2023 Jan 2;323:198936. doi: 10.1016/j.virusres.2022.198936. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36181975; PMCID: PMC9599208.
- (10) Pimentel RFW, Silva AP, Santana AIC, Silva DSE, Ramos MS, Souza MC, Suen VMM, Maduro IPNN, Ribas Filho D, D'Oliveira Júnior A, da Silva DAR, Coelho JMF, Gomes AMT, Machado PRL, Mercês MCD. Effect of immunonutrition on serum levels of C-reactive protein and lymphocytes in patients with COVID-19: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Nutr Hosp*. 2022 Feb 9;39(1):20-26. English. doi: 10.20960/nh.03847. PMID: 34839672.
- (11) Carretero Gómez J, Mafé Nogueroles MC, Garrachón Vallo F, Escudero Álvarez E, Maciá Botejara E, Miramontes González JP; en representación del grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La inflamación, la desnutrición

y la infección por SARS-CoV-2: una combinación nefasta [Inflammation, malnutrition, and SARS-CoV-2 infection: a disastrous combination]. *Rev Clin Esp*. 2020 Nov;220(8):511-517. Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2020.07.007. Epub 2020 Aug 24. PMID: 38620641; PMCID: PMC7444903

(12) García GH, Allende JMB, Moreno FGSYJS. Protocolo de tratamiento de la COVID-19 en pacientes con y sin indicación de ingreso hospitalario [Treatment protocol for COVID-19 in patients with and without an indication for hospital admission]. *Medicine (Madr)*. 2022 May;13(55):3246-3249. Spanish. doi: 10.1016/j.med.2022.05.005. Epub 2022 May 12. PMID: 35582698; PMCID: PMC9097963.

(13) Noval AR, Miravalls JD, García RG. Protocolo de tratamiento de las manifestaciones de la COVID persistente [Treatment protocol for manifestations of persistent COVID]. *Medicine (Madr)*. 2022 Nov;13(66):3909-3912. Spanish. doi: 10.1016/j.med.2022.10.015. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36277305; PMCID: PMC9579812.

(14) Barrea L, Grant WB, Frias-Toral E, Vetrani C, Verde L, de Alteriis G, Docimo A, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Dietary Recommendations for Post-COVID-19 Syndrome. *Nutrients*. 2022 Mar 20;14(6):1305. doi: 10.3390/nu14061305. PMID: 35334962; PMCID: PMC8954128.

(15) Hu X, Deng H, Wang Y, Chen L, Gu X, Wang X. Predictive value of the prognostic nutritional index for the severity of coronavirus disease 2019. *Nutrition*. 2021 Apr;84:111123. doi: 10.1016/j.nut.2020.111123. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33476998; PMCID: PMC7747677.

(16) Piñera-Tamés M, de Esteban C, Rodríguez A, Arrieta-Blanco F; Grupo de Trabajo de Nutrición de Somamfyc. Recomendaciones para la prevención de la desnutrición en pacientes COVID-19 en seguimiento por atención primaria: papel del CONUT [Recommendations for prevention of malnutrition in patients COVID-19 controlled in primary care: role of CONUT]. *Aten Primaria*. 2021 Apr;53(4):101948. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2020.07.009. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33662746; PMCID: PMC7833460.

(17) Morán-López JM. Malnutrition and nutrition support in COVID-19: The results of a nutrition support protocol. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Mar 30;68(9):621–7. doi: 10.1016/j.endinu.2020.12.003. Epub ahead of print. PMID: 33858814; PMCID: PMC8008341.

(18) Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984 Sep;85(9):1001-5. Japanese. PMID: 6438478.

(19) Jiang N, Deng JY, Ding XW, Ke B, Liu N, Zhang RP, Liang H. Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long-term outcomes of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10537-10544. doi:10.3748/wjg.v20.i30.10537.

(20) Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, et al. Prognostic nutritional index predicts severe complications, recurrence, and poor prognosis in patients with colorectal cancer undergoing primary tumor resection. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(11):1048-1057. doi:10.1097/DCR.0000000000000458.

(21) Al-Shami I, Hourani HMA, Alkhatib B. The use of prognostic nutritional index and selected inflammatory indicators for predicting malnutrition in COVID-19 patients: a retrospective study. *J Infect Public Health*. 2023;16(2):280-285. doi:10.1016/j.jiph.2022.12.018.

- (22) Kaku M, Ando S, Ono H, Koga Y, Hotehama Y, Enomoto Y, et al. Efficacy of the prognostic nutritional index in critically ill COVID-19 patients: a multicenter study under a treatment regime in accordance with practice guidelines. *Clin Nutr Open Sci.* 2024;57:88-98. doi:10.1016/j.nutos.2024.07.011.
- (23) Wang R, He M, Yin W, Liao X, Wang B, Jin X, et al. The prognostic nutritional index is associated with mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(10):e23566. doi:10.1002/jcla.23566.
- (24) Ulloque-Badaracco JR, Mosquera-Rojas MD, Hernandez-Bustamante EA, Alarcón-Braga EA, Herrera-Añazco P, Benites-Zapata VA. Prognostic value of albumin-to-globulin ratio in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2022;8(5):e09457. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09457.
- (25) Ekinci I, Uzun H, Utku IK, Ozkan H, Buyukkaba M, Cinar A, et al. Prognostic nutritional index as indicator of immune nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Vitam Nutr Res.* 2022;92(1):4-12. doi:10.1024/0300-9831/a000730.
- (26) Demirkol ME, Aktas G, Alisik M, Yis OM, Kaya M, Kocadag D. Is the prognostic nutritional index a predictor of COVID-19 related hospitalizations and mortality? *Malawi Med J.* 2023;35(1):15-21. doi:10.4314/mmj.v35i1.4.
- (27) Wei W, Wu X, Jin C, Mu T, Gu G, Min M, et al. Predictive significance of the prognostic nutritional index in patients with severe COVID-19. *J Immunol Res.* 2021;2021:9917302. doi:10.1155/2021/9917302.
- (28) Rashedi S, Keykhaei M, Pazoki M, Ashraf H, Najafi A, Kafan S, et al. Clinical significance of prognostic nutrition index in hospitalized patients with COVID-19: results from single-center experience with systematic review and meta-analysis. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(5):970-983. doi:10.1002/ncp.10750.
- (29) Rathore SS, Oberoi S, Iqbal K, Bhattar K, Benítez-López GA, Nieto-Salazar MA, Velasquez-Botero F, Moreno Cortes GA, Hilliard J, Madekwe CC, Madekwe CC, Flowers TC, Khalil K. Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2022 Nov;32(6):e2390. doi: 10.1002/rmv.2390. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36029484; PMCID: PMC9538909.
- (30) Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847. doi:10.1002/ajh.25829.
- (31) Corcos M, Guilbaud O, Paterniti S, Moussa M, Chambry J, Chaouat G, et al. Involvement of cytokines in eating disorders: a critical review of the human literature. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(3):229-249. doi:10.1016/S0306-4530(02)00021-5.
- (32) Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.

- (33) Song F, Ma H, Wang S, Qin T, Xu Q, Yuan H, et al. Objective index-based nutritional screening at admission predicts in-hospital mortality in patients with COVID-19. *BMC Nutr.* 2021;7:46. doi:10.1186/s12937-021-00702-8.
- (34) Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, Ilyas M, Tabri NA, Lihawa N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit.* 2021;35 Suppl 2:S530-S532. doi:10.1016/j.gaceta.2021.10.085.
- (35) Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):E45-67
- (36) Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-2273.
- (37) Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(2):388-402.
- (38) Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, Gabrilove JL, Sacks H. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(3):107-108.
- (39) Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019;23(1):374. doi:10.1186/s13054-019-2663-7.
- (40) Wei, W., Wu, X., Jin, C., Mu, T., Gu, G., Min, M., Mu, S., & Han, Y. (2021). Predictive Significance of the Prognostic Nutritional Index (PNI) in Patients with Severe COVID-19. *Journal of immunology research*, 2021, 9917302. <https://doi.org/10.1155/2021/9917302>