



Guidetto BA, Fonseca S, Abrate AM, Politi MT. Valor predictivo de proteína C reactiva al ingreso sanatorial y requerimiento de asistencia respiratoria mecánica en adultos internados por COVID-19. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba; 81(1). 67-82 Anexo 1

Anexo

Valor predictivo de proteína C reactiva al ingreso sanatorial y requerimiento de asistencia respiratoria mecánica en adultos internados por COVID-19

Recibido: 2023-07-06 Aceptado: 2023-08-27

doi DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n1.41799>

 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

Anexos

1) Estimación de tamaño muestral:

Para la estimación del tamaño muestral realizamos los siguientes cálculos en el programa STATA versión 14:

Código:

power twoproportions 0.5, test(chi2) oratio(1.40 1.60) nratio(0.65)

Inputs:

- alfa = 5%
- poder = 80%
- magnitud del efecto (aumento del *odds* de requerimiento ARM como mínimo efecto considerado clínicamente relevante) = OR 1,50 (intervalo 1,4 a 1,6)
- prevalencia de la exposición (valores de PCr > 8 mg/l en plasma al ingreso sanatorial, según Liu 2020) = 65%
- prevalencia del requerimiento de ARM (según Richardson 2020): 20%



Outputs:

alpha	power	N	N1	N2	nratio	delta	p1	p2
.05	.8	1,175	712	463	.65	1.4	.5	.5833
.05	.8	609	369	240	.65	1.6	.5	.6154

oratio
1.4
1.6

2) Edad - Chequeo de normalidad

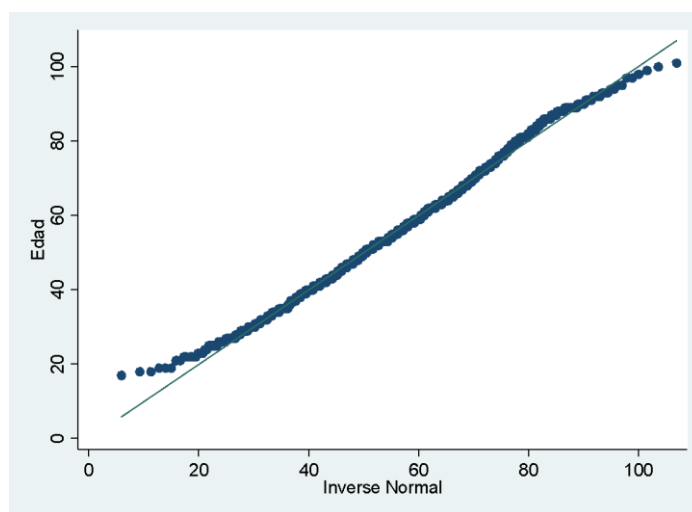
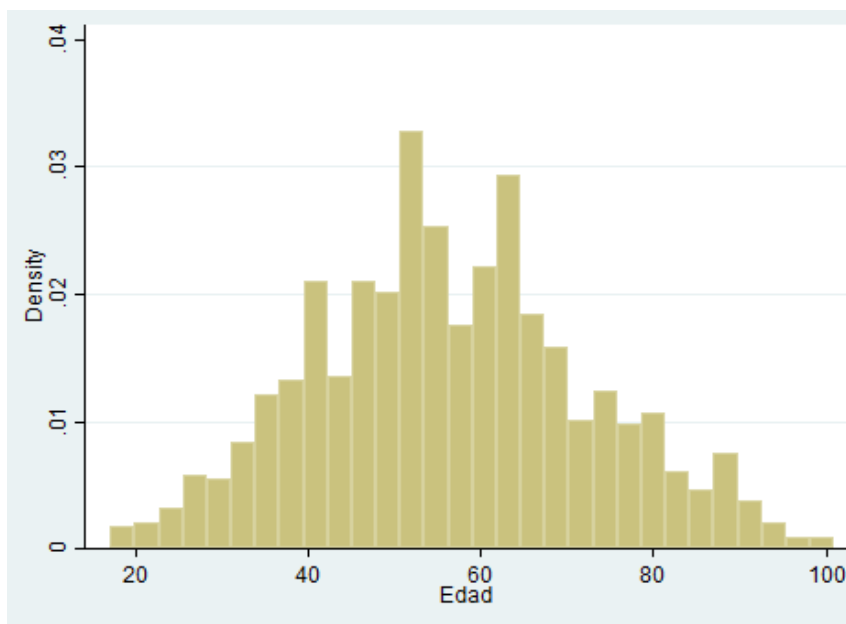
```
. sum Edad, d
```

		Edad			
	Percentiles	Smallest			
1%	22	17			
5%	30	18			
10%	35	18	Obs	1,242	
25%	45	19	Sum of Wgt.	1,242	
50%	56		Mean	56.38969	
75%	67	Largest	Std. Dev.	16.01363	
90%	79	98			
95%	85	99	Variance	256.4363	
99%	93	100	Skewness	.1657933	
		101	Kurtosis	2.664855	

```
. swilk Edad
```

Shapiro-Wilk W test for normal data					
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
Edad	1,242	0.99449	4.233	3.604	0.00016

```
end of do-file
```



Conclusión: A pesar de que en el test de Shapiro-Wilk la variable Edad presenta una distribución que es significativamente diferente a una distribución normal, dado que este análisis es sensible a apartamientos pequeños de la normalidad cuando se aplica a tamaños muestrales grandes y dado que tanto el histograma como el gráfico quintilo-quintilo sugieren ambos una distribución cercana a la normalidad, que la mediana de Edad (56 años) es similar a la media (56, 4 años) y que la distancia p_{25} - p_{50} es idéntica a la distancia p_{50} - p_{75} (11 años), interpretaremos esta variable como de distribución normal.



3) Comparación entre medianas de PCr según requerimiento de ARM

```
.  
end of do-file  
  
. do "C:\Users\Beti\AppData\Local\Temp\STD00000000.tmp"  
  
. table ARM, c(n valorPCR0mg1 mean valorPCR0mg1 median valorPCR0mg1)
```

ARM	N(valorP~1)	mean(valorP~1)	med(valorP~1)
0	1,000	8.09	4.95
1	242	12.34	9.45

Por tratarse variables con distribución no normal utilizo un test no paramétrico: Wilcoxon rank-sum.

*H0= la mediana de PCr de los pacientes que no requirieron ARM es igual a la de los pacientes que requirieron ARM.

*H1= la mediana de PCr de los pacientes que no requirieron ARM es diferente de la de los pacientes que requirieron ARM.

```
.  
end of do-file  
  
. do "C:\Users\Beti\AppData\Local\Temp\STD00000000.tmp"  
  
. ranksum valorPCR0mg1, by (ARM)  
  
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test  


| ARM      | obs  | rank sum | expected |
|----------|------|----------|----------|
| 0        | 1000 | 579292.5 | 621500   |
| 1        | 242  | 192610.5 | 150403   |
| combined | 1242 | 771903   | 771903   |

  
unadjusted variance 25067167  
adjustment for ties -1645.5231  


---

adjusted variance 25065521  
  
Ho: valorP~1(ARM==0) = valorP~1(ARM==1)  
z = -8.430  
Prob > |z| = 0.0000
```

La p es significativa por lo que se rechaza la hipótesis nula de las medianas iguales.



Sin requerimiento de ARM:

```
-> ARM = 0
```

valorPCRO (mg/l)				
Percentiles		Smallest		
1%	.1	0		
5%	.3	0		
10%	.7	.1	Obs	1,000
25%	1.8	.1	Sum of Wgt.	1,000
50%	4.95		Mean	8.0876
		Largest	Std. Dev.	11.26213
75%	10.75	88.9		
90%	19.25	100	Variance	126.8356
95%	25.85	120	Skewness	7.547463
99%	34.15	203	Kurtosis	107.8985

Con requerimiento de ARM:

```
-> ARM = 1
```

valorPCRO (mg/l)				
Percentiles		Smallest		
1%	.3	0		
5%	1.4	.1		
10%	2.3	.3	Obs	242
25%	5.2	.3	Sum of Wgt.	242
50%	9.45		Mean	12.33719
		Largest	Std. Dev.	9.182675
75%	18.7	37.2		
90%	24.7	37.6	Variance	84.32152
95%	30.3	41.1	Skewness	.9140737
99%	37.6	45.3	Kurtosis	3.34821



```
. logistic ARM valorPCR0mg1

Logistic regression              Number of obs   =    1,242
                                LR chi2(1)      =    25.77
                                Prob > chi2       =    0.0000
Log likelihood = -599.64068      Pseudo R2      =    0.0210
```

ARM	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
valorPCR0mg1	1.033896	.0074618	4.62	0.000	1.019374 1.048625
_cons	.175399	.0180432	-16.92	0.000	.143372 .2145803

Por cada unidad que aumenta la PCr, aumenta un 3% el *odds* de requerir ARM (IC95% OR 1,01- 1,04).

4) Análisis univariado, asociación entre el aumento de cada 10 unidades del valor de PCr al ingreso sanatorial y el requerimiento de ARM

```
. logistic ARM valorPCR10

Logistic regression              Number of obs   =    1,242
                                LR chi2(1)      =    25.77
                                Prob > chi2       =    0.0000
Log likelihood = -599.64068      Pseudo R2      =    0.0210
```

ARM	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
valorPCR10	1.395621	.100724	4.62	0.000	1.211533 1.607682
_cons	.175399	.0180432	-16.92	0.000	.143372 .2145803

Por cada 10 unidades que aumenta la PCr, aumenta un 39% el *odds* de requerir ARM (IC95% OR 1,21- 1,61).

5) Chequeo de supuestos del test de chi cuadrado

Los supuestos del test de chi cuadrado son:

- Las frecuencias esperadas en el 80% de los casilleros deben ser mayores a 5 y en ninguno de ellos debe ser menor a 1.
- Las observaciones son independientes.



ARM	PCR>8		Total
	0	1	
0	668	332	1,000
	619.2	380.8	1,000.0
	66.80	33.20	100.00
1	101	141	242
	149.8	92.2	242.0
	41.74	58.26	100.00
Total	769	473	1,242
	769.0	473.0	1,242.0
	61.92	38.08	100.00

Pearson chi2(1) = 51.9118 Pr = 0.000

```
Logistic regression                Number of obs   =    1,242
                                   LR chi2(1)         =    25.77
                                   Prob > chi2         =    0.0000
Log likelihood = -599.64068         Pseudo R2      =    0.0210
```

ARM	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
valorPCR0mg1	1.033896	.0074618	4.62	0.000	1.019374 1.048625
_cons	.175399	.0180432	-16.92	0.000	.143372 .2145803

```
. logistic ARM PCR8
```

```
Logistic regression                Number of obs   =    1,242
                                   LR chi2(1)         =    50.54
                                   Prob > chi2         =    0.0000
Log likelihood = -587.25545         Pseudo R2      =    0.0413
```

ARM	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
PCR8	2.808899	.4118869	7.04	0.000	2.107264 3.74415
_cons	.1511976	.0161421	-17.70	0.000	.1226505 .186389

6) Modelo de regresión logística univariada



```
. logistic ARM PCR8
```

```
Logistic regression              Number of obs   =    1,242
                                LR chi2(1)       =    50.54
                                Prob > chi2          =    0.0000
Log likelihood = -587.25545      Pseudo R2      =    0.0413
```

ARM	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
PCR8	2.808899	.4118869	7.04	0.000	2.107264 3.74415
_cons	.1511976	.0161421	-17.70	0.000	.1226505 .186389

Modelo de regresión logística multivariada

```
. logistic ARM PCR8 HTA Obeso Edad DBT ERC TBQ
```

```
Logistic regression              Number of obs   =    1,242
                                LR chi2(7)        =   106.17
                                Prob > chi2        =    0.0000
Log likelihood = -559.43768      Pseudo R2      =    0.0867
```

ARM	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
PCR8	2.652911	.3994484	6.48	0.000	1.974956 3.563592
HTA	.898794	.1519859	-0.63	0.528	.6452412 1.251982
Obeso	2.170295	.3681711	4.57	0.000	1.556396 3.026338
Edad	1.02491	.0054966	4.59	0.000	1.014193 1.03574
DBT	1.314849	.2444286	1.47	0.141	.9133533 1.892836
ERC	2.451459	.9374515	2.34	0.019	1.158565 5.18715
TBQ	2.136395	.6461231	2.51	0.012	1.180994 3.864699
_cons	.0276371	.009204	-10.78	0.000	.0143886 .0530845

La presencia de una alta PCr (≥ 8 mg/L), aumenta 1,65 veces el *odds* de requerir ARM (IC95% OR 1,97 - 3,56).



Tabla 1. Análisis de covariables de requerimiento de ARM durante la internación de forma univariada y multivariada, considerando como variable explicativa principal el valor de PCr al ingreso valorada de manera categórica dicotomizada en un valor de 8 mg/L.

Variables p	Análisis univariado			Análisis multivariado *		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Edad	1,02	1,01-1,03	< 0,001	2,67	2,00-3,57	< 0,001
Obesidad	2,00	1,46-2,73	< 0,001	2,79	2,08-3,73	< 0,001
Diabetes	1,59	1,14-2,21	0,006	2,81	2,10-3,75	< 0,001
HTA	1,42	1,07-1,85	0,015	2,78	2,08-3,71	< 0,001
TBQ	1,89	1,08-3,31	0,025	2,82	2,11-3,77	< 0,001
Sexo	0,76	0,57-1,02	0,075			
EPOC	1,40	0,75-2,60	0,28			
ERC	2,86	1,73-5,71	0,003			
IC	1,89	0,85-4,21	0,118			
ER	0,45	0,05-3,62	0,45			
Ex Tbq	1,05	1,07-1,59	0,79			
Inmunosup	1,03	0,63-2,69	0,47			
HIV	3,12	0,69-14,05	0,13			
*PCr	1,03	1,01-1,04	< 0,001	2,66	1,98-3,58	< 0,001

HTA= Hipertension, **TBQ=** Tabaquismo, **EPOC=** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **ERC=** Enfermedad renal crónica, **IC=** Insuficiencia cardíaca, **Ex Tbq=** Ex tabaquista, Inmunosup= Inmunosuprimido, **HIV=** Virus de la inmunodeficiencia adquirida

* **Modelo multivariado:** ajustado por **edad, obesidad, diabetes, HTA y TBQ.**



7) Asociación entre PCr y muerte

```
. logistic Muerte valorPCR10
```

```
Logistic regression           Number of obs   =    1,242
                              LR chi2(1)         =    10.98
                              Prob > chi2        =    0.0009
Log likelihood = -444.13905    Pseudo R2      =    0.0122
```

Muerte	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
valorPCR10	1.24759	.0880858	3.13	0.002	1.086359	1.432752
_cons	.1071606	.012354	-19.37	0.000	.0854879	.1343277

Por cada 10 unidades que aumenta la PCr, aumenta un 25% el *odds* de requerir ARM (IC95% OR 1,09- 1,43).

```
. logistic Muerte PCR8
```

```
Logistic regression           Number of obs   =    1,242
                              LR chi2(1)         =    19.01
                              Prob > chi2        =    0.0000
Log likelihood = -440.12466    Pseudo R2      =    0.0211
```

Muerte	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
PCR8	2.168247	.385549	4.35	0.000	1.530212	3.072317
_cons	.0938834	.0120865	-18.38	0.000	.0729466	.1208293

La presencia de una alta PCr (≥ 8 mg/L), aumenta 1,17 veces el *odds* de muerte intrahospitalaria (IC95% OR 1,53 - 3,07).



8) Curva ROC

Código:

roctab ARM valorPCR0mgl, table graph summary

roctab ARM valorPCR0mgl, detail

Detailed report of sensitivity and specificity

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 6.6)	67.36%	59.90%	61.35%	1.6797	0.5450
(>= 6.7)	66.12%	60.00%	61.19%	1.6529	0.5647
(>= 6.8)	64.88%	60.40%	61.27%	1.6383	0.5815
(>= 6.9)	64.46%	60.90%	61.59%	1.6487	0.5835
(>= 7)	64.46%	61.20%	61.84%	1.6614	0.5807
(>= 7.1)	64.05%	62.00%	62.40%	1.6855	0.5798
(>= 7.2)	64.05%	62.50%	62.80%	1.7080	0.5752
(>= 7.3)	62.81%	63.00%	62.96%	1.6976	0.5903
(>= 7.4)	62.81%	63.40%	63.29%	1.7161	0.5866
(>= 7.5)	62.40%	63.70%	63.45%	1.7189	0.5903
(>= 7.6)	61.57%	64.70%	64.09%	1.7442	0.5940
(>= 7.7)	61.16%	65.00%	64.25%	1.7473	0.5976
(>= 7.8)	59.09%	65.30%	64.09%	1.7029	0.6265
(>= 7.9)	58.68%	65.60%	64.25%	1.7057	0.6299
(>= 8)	58.26%	65.90%	64.41%	1.7086	0.6333
(>= 8.1)	57.85%	66.20%	64.57%	1.7116	0.6367
(>= 8.2)	57.02%	66.60%	64.73%	1.7073	0.6453
(>= 8.3)	56.61%	66.90%	64.90%	1.7103	0.6486
(>= 8.4)	55.79%	67.20%	64.98%	1.7008	0.6580
(>= 8.5)	54.96%	67.90%	65.38%	1.7121	0.6633
(>= 8.6)	54.96%	68.10%	65.54%	1.7228	0.6614
(>= 8.7)	54.55%	68.50%	65.78%	1.7316	0.6636
(>= 8.8)	54.13%	68.60%	65.78%	1.7240	0.6686
(>= 8.9)	53.72%	68.60%	65.70%	1.7108	0.6747
(>= 9)	53.31%	68.90%	65.86%	1.7140	0.6777
(>= 9.1)	52.89%	69.20%	66.02%	1.7173	0.6807
(>= 9.2)	52.89%	69.70%	66.43%	1.7456	0.6759
(>= 9.3)	50.83%	69.80%	66.10%	1.6830	0.7045
(>= 9.4)	50.00%	70.20%	66.26%	1.6779	0.7123
(>= 9.5)	50.00%	70.20%	66.26%	1.6779	0.7123

En la siguiente tabla podemos ver los valores de sensibilidad y especificidad para cada valor de corte de PCr.