

ARTÍCULOS ORIGINALES

## Factores de mal pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19

### *Poor prognostic factors in patients hospitalized for COVID-19*

A.L. Blanco-Taboada<sup>1</sup>, M.R. Fernández-Ojeda<sup>1</sup>, M.M. Castillo-Matus<sup>1</sup>, M.D. Galán-Azcona<sup>1</sup>,  
J. Salinas-Gutiérrez<sup>1</sup>, M.V. Ruiz-Romero<sup>2</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** El espectro clínico de la COVID-19 varía entre sintomatología leve o ausente hasta neumonías con complicaciones mortales. El objetivo del estudio fue determinar los factores predictivos de mortalidad e ingreso en cuidados intensivos (UCI) en pacientes hospitalizados por COVID-19.

**Metodología.** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes ingresados por COVID-19 entre marzo de 2020 y febrero de 2021. Se describieron las variables demográficas, clínicas, radiológicas y analíticas al ingreso. Los predictores independientes de mortalidad e ingreso en UCI se identificaron mediante regresión logística por pasos hacia atrás y se describieron como *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza al 95% (IC95%).

**Resultados.** Se incluyeron 883 pacientes, 51,8% varones y edad media 68 años; el 1,8% reingresó. Fallecieron 154 pacientes (17,6%); los predictores independientes de mortalidad fueron: edad (OR=1,071; IC95%: 1,046-1,095), porcentaje de saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) (OR=0,938; IC95%: 0,903-0,974), tensión arterial diastólica (PAD, OR=0,972; IC95%: 0,955-0,989), creatinina (OR=1,516; IC95%: 1,088-2,113), INR (OR=1,199; IC95%: 1,012-1,419) y sodio (OR=1,082; IC95%: 1,037-1,128). El 8% de los pacientes ingresaron en UCI; las variables predictoras independientes fueron: sexo masculino (OR=2,079; IC95%: 1,099-3,935), edad (OR=0,960; IC95%: 0,942-0,979), SatO<sub>2</sub> (OR=0,925; IC95%: 0,889-0,962), creatinina (OR=1,551; IC95%: 1,118-2,152) y proteína C reactiva (PCR, OR=1,003; IC95%: 1,000-1,007).

**Conclusiones.** La identificación de predictores independientes de mortalidad (edad, SatO<sub>2</sub>, PAD, creatinina, INR, sodio) y de ingreso en UCI (sexo, edad, SatO<sub>2</sub>, creatinina y PCR) permite estratificar a los pacientes y adaptar los protocolos de atención clínica a estos hallazgos, mejorando las decisiones médicas.

**Palabras clave.** COVID-19. Hospitalización. Mortalidad. Unidades de cuidados intensivos. Pronóstico.

#### ABSTRACT

**Background.** The clinical spectrum of COVID-19 varies from no or mild symptoms to pneumonia with fatal complications. The aim of the study was to find predictors of mortality and admission in the intensive care unit (ICU) in patients hospitalized for COVID-19.

**Methods.** Retrospective study of a cohort of patients admitted for COVID-19 between March 2020 and February 2021. Demographic, clinical, radiological and laboratory variables were described at admission. Independent predictors of mortality and ICU admission were identified by means of backward stepwise logistic regression and described in terms of odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI).

**Results.** A total of 883 patients were included, 51.8% men with a mean age of 68; 1.8% readmissions. 17.6% of patients died (n=154). The independent predictors of mortality were age (OR=1.071; 95%CI: 1.046-1.095), percentage of oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>) (OR=0.938; 95%CI: 0.903-0.974), diastolic blood pressure (DBP, OR= 0.972; 95%CI: 0.955-0.989), creatinine (OR=1.516; 95%CI: 1.088-2.113), INR (OR=1.199; 95%CI: 1.012-1.419) and sodium (OR=1.082; 95%CI: 1.037-1.128). Eight percent of patients were admitted to ICU; the independent predictors were: male sex (OR=2.079; 95%CI: 1.099-3.935), age (OR=0.960; 95%CI: 0.942-0.979), SatO<sub>2</sub> (OR=0.925; 95%CI: 0.889-0.962), creatinine (OR=1.551; 95%CI: 1.118-2.152) and C-reactive protein (CRP, OR=1.003; 95%CI: 1.000-1.007).

**Conclusion.** The identification of independent predictors of mortality (age, SatO<sub>2</sub>, DBP, creatinine, INR, sodium) and ICU admission (sex, age, SatO<sub>2</sub>, creatinine, and CRP) allowed for the stratification of patients to adapt clinical care protocols to these findings, thereby improving medical decisions.

**Keywords:** COVID-19. Hospitalization. Mortality. Intensive care units. Prognosis.

1. Unidad de Medicina Interna. Servicio de Medicina. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla. España.
2. Unidad de Calidad e Investigación. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla. España.

#### Correspondencia:

María del Rocío Fernández Ojeda  
Unidad de Medicina Interna.  
Servicio de Medicina  
Hospital San Juan de Dios del Aljarafe  
41930 Bormujos  
Sevilla  
España  
E-mail: [mariarocio.fernandez@sjd.es](mailto:mariarocio.fernandez@sjd.es)

Recibido: 29/07/2021 Revisado: 22/11/2021 Aceptado: 10/01/2022



© 2022 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo licencia Creative Commons Atribución-Compartir Igual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra.

## INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus  $\beta$  descubierto por primera vez a finales de 2019 en Wuhan, China. Se replica principalmente en el tracto respiratorio superior e inferior y se transmite mayoritariamente por gotas de personas infectadas con y sin síntomas<sup>1</sup>.

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) se extendió por todo el mundo en los meses posteriores a su descubrimiento, ocasionando una pandemia y una crisis de salud pública mundial de enormes dimensiones. El espectro clínico de la COVID-19 es polimórfico<sup>2</sup>, variando desde enfermedades asintomáticas hasta neumonías con complicaciones mortales, como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), shock séptico con fallo multiorgánico y, en última instancia, la muerte. Varias series de casos y cohortes de pacientes con COVID-19 grave, informadas por hospitales municipales o regionales de diferentes países, han descrito las características clínicas y los resultados tras la infección, con variaciones en las tasas de hospitalización y muerte, incluso en el mismo país, debidas a las características propias de la población y/o inequidades en el acceso a la atención sanitaria<sup>3,4</sup>.

A medida que la pandemia de COVID-19 continúa aumentando, los hospitales se enfrentan a la necesidad de atender a un número creciente de pacientes que, a fin de mejorar la atención hospitalaria, es preciso estratificarlos según sus comorbilidades y factores predictivos de mala evolución y mortalidad. Ante pacientes atendidos por primera vez en una sala de urgencias, es de gran importancia identificar rápidamente cuáles tienen mayor probabilidad de ser transferidos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o de fallecer y, por lo tanto, son pacientes candidatos a un seguimiento más estrecho y a una terapia más intensiva<sup>5</sup>.

Múltiples estudios han informado sobre las características demográficas y clínicas que predicen la COVID-19 grave, como edad avanzada, sexo masculino y presencia de determinadas comorbilidades (hipertensión, diabetes mellitus y obesidad)<sup>6,7</sup>. La prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en estos pacientes suele ser inferior al 10%<sup>2,8-10</sup>. También es importante incluir parámetros analíticos y radiográficos, características hemodinámicas y complicaciones para poder realizar una evaluación más exhaustiva de la gravedad

y el pronóstico de la enfermedad, que permita mejorar los protocolos a seguir y la toma de decisiones médicas.

El objetivo del estudio fue analizar los factores predictivos del ingreso en UCI y de la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, hospital comarcal situado en Bormujos (Sevilla), entre el 1 de marzo de 2020 y el 9 de febrero de 2021.

La toma del exudado nasofaríngeo se realizó mediante un escobillón en medio de transporte de virus en el Área de Urgencias durante el periodo de estudio. La infección por SARS-CoV-2 se confirmó mediante distintas técnicas:

- RT-PCR a tiempo real: Se emplearon dos métodos, una que detecta el gen N de la proteína de la nucleocápside (plataforma VitaPCR, Menarini) y otra que detecta el gen ORF1 a/b de la región no estructural junto con un gen de la matriz del virus Influenza A y un gen de la región no estructural del virus Influenza B (COBAS Liat, Roche).
- Serología: La detección de anticuerpos se realizó mediante técnica de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el analizador ADVIA Centaur XP (Siemens).
- La detección del antígeno del SARS-CoV-2 se realizó con el test Panbio- COVID-19 (Abbott Rapid Diagnostic).

Se realizó el cálculo del tamaño muestral para los principales factores de riesgo de mortalidad (SatO<sub>2</sub>, creatinina, leucocitos, PAD), aceptando un riesgo  $\alpha$  de 0,05 y un riesgo  $\beta$  inferior a 0,2 en un contraste bilateral, con un 3% de pérdidas estimadas. Se eligió el máximo tamaño muestral de los calculados, el correspondiente a la creatinina (media: 1,65; SD: 1,1), por lo que el tamaño muestral mínimo fue de 783 pacientes.

Al ingreso del paciente en Urgencias se recogieron las siguientes variables:

- demográficas: sexo, edad;
- comorbilidades: obesidad (índice de masa corporal >30), enfermedad pulmonar crónica
- diagnósticas de COVID-19: PCR, antígenos, serología;

- clínicas: saturación de oxígeno basal ( $\text{SatO}_2$ , %), presión arterial diastólica (PAD, mm Hg), fallo renal agudo (creatinina  $>1,3$  en hombres o  $>1,1$  en mujeres) y SDRA ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$  mm Hg) categorizado en leve (310-460), moderado (160-310) y severo ( $<160$ );
- radiográficas: sin infiltrado pulmonar, infiltrado unilateral, infiltrado bilateral;
- analíticas: creatinina (mg/dL), leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), potasio (mEq/L), glucosa (mg/dL), sodio (mEq/L), hematocrito (%), índice internacional normalizado (INR), proteína C reactiva (PCR, mg/dL).

Durante el ingreso hospitalario se registraron las complicaciones ingreso en UCI y mortalidad, que fueron consideradas variables de resultado.

A los pacientes ingresados con neumonía grave por COVID-19 se les aplicó durante el periodo del estudio, y según sus características, dos protocolos terapéuticos distintos aprobados por consenso de los profesionales médicos de Medicina Interna, Neumología y Medicina Intensiva tras revisar la última evidencia científica disponible (Anexo 1).

Las variables cuantitativas con distribución normal se describieron con media y desviación estándar (DE) y se compararon mediante t de Student; en caso contrario, con mediana y recorrido intercuartílico (RIC) y U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias absolutas y porcentajes, comparándose con Chi-Cuadrado (o test exacto de Fisher en caso de bajas frecuencias esperadas). La identificación de factores de relevancia clínica estadísticamente asociados con la muerte y con el ingreso en UCI se realizó mediante regresión logística binaria hacia atrás y controlando por el sexo. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS vs 27.0.

El estudio recibió el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío de Sevilla. Al tratarse de un estudio observacional, no requirió consentimiento informado por escrito.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio fueron hospitalizados 883 pacientes, de los cuales 16 (1,8%) tuvieron dos ingresos (899 episodios). Se aplicó el primer protocolo terapéutico a 196 pacientes (21,8%) y el segundo a 703 (78,2%).

El 51,8% de los pacientes fueron hombres, con edad media 68 años (rango: 14,3 a 99,6). El 11,2% sufrían obesidad y el 4,6% enfermedad pulmonar crónica, el 75,3% tenían infiltrados pulmonares y el 22,7% SDRA. Al ingreso, la media de PAD fue 68,9 mm Hg (DE:16,1); la mediana de  $\text{SatO}_2$  89% (RIC: 85-93) y la mediana de PCR 119 mg/dL (RIC: 53,1-208,3) (Tabla 1).

Durante el ingreso hospitalario fallecieron 154 pacientes (17,4%), la mayoría en planta (89,6%) y el resto en UCI; solo el 14,8% de ellos lo hicieron antes de 30 días. Los pacientes atendidos con el primer protocolo de tratamiento tuvieron significativamente mayor mortalidad que los tratados con el segundo (23,5 vs 15,8%;  $p=0,012$ ) (Tabla 2). Falleció el 60% de los pacientes con fracaso renal agudo (diagnosticado en uno de cada tres pacientes).

Los pacientes que fallecieron tenían significativamente mayor mediana de edad (82,3 vs 66,5 años), mayor frecuencia de SDRA moderado (26,5 vs 6,1%) y de fracaso renal agudo (58,3 vs 22,1%), y mayores medianas de creatinina (1,34 vs 0,96 mg/dL), leucocitos (8,4 vs 6,8  $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), neutrófilos (6,9 vs 4,9  $\times 10^3$  células/ $\mu\text{L}$ ), PCR (125 vs 74,7 mg/dL) y glucosa (125 vs 111 mg/dL), y menor media de PAD (68,8 vs 78,5 mm Hg) y mediana de  $\text{SatO}_2$  (90 vs 94%). Aunque hubo diferencias significativas en las medias o medianas de otros parámetros (hematocrito, INR, potasio y sodio), estas diferencias no fueron clínicamente relevantes. La mortalidad no se asoció al sexo ni a la presencia de obesidad, enfermedad pulmonar crónica o de infiltrados pulmonares, ni al ingreso en UCI (Tabla 3).

**Tabla 1.** Características de los pacientes del estudio y situación al ingreso

Características de los pacientes (n=833)	N (%)
Sexo (hombre)	457 (51,8)
Nº ingresos	
1	867 (98,2)
2	16 (1,8)
Edad**	68,0 (DE:16,4)
Situación al ingreso (n=899)	N (%)
Obesidad	101 (11,2)
Enfermedad pulmonar crónica	41 (4,6)
Infiltrados pulmonares	
No	212 (23,6)
Unilateral	174 (19,3)
Bilateral	503 (56,0)
No consta	10 (1,1)
SDRA (mm Hg)	
No	690 (76,8)
Leve (310-460)	118 (13,1)
Moderado (160-310)	86 (9,6)
Severo (<160)	0 (0)
No consta	5 (0,6)
Fracaso renal agudo	248 (28,3)
Saturación de oxígeno (%)*	89,0 (85,0-93,0)
PCR (mg/dL)*	119,00 (53,1-208,3)
Creatinina (mg/dL)*	1,36 (0,9-1,9)
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)*	8,35 (6,2-12,5)
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /μL)*	6,70 (4,4-11,0)
INR	1,12 (1,0-1,4)
Glucosa (mg/dL)*	132,50 (109,3-179,5)
Potasio (mEq/L)*	4,30 (4,0-4,8)
Sodio (mEq/L)*	135 (131-143)
Presión arterial diastólica (mm Hg)**	68,9 (DE: 16,1)
Hematocrito (%)**	0,39 (DE: 0,06)

\*\* : media (0 estándar); \* mediana (rango intercuartílico); SDRA síndrome de distrés respiratorio agudo (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mm Hg); PCR: proteína C reactiva; INR: índice internacional normalizado.

**Tabla 2.** Complicaciones ocurridas durante los 899 ingresos del estudio

Complicación	N (%)
Ingreso en UCI	72 (8,0)
<i>Exitus</i> (883 pacientes)	154 (17,4)
Lugar de fallecimiento	
Planta	138 (17,0%)
UCI	16 (22,9%)
Momento	
Antes de 30 días	131 (14,8)
Después de 30 días	23 (2,6)
Tiempo hasta el fallecimiento (días)	16,9 (32,5)* 8 (3,0-15,8)**
Periodo	
Marzo 2020 a agosto 2020	46 (23,5)
Septiembre 2020 a marzo 2021	111 (15,8)

UCI: unidad de cuidados intensivos; \*: media (DE); \*\*: mediana (RIC).

**Tabla 3.** Variables asociadas a mortalidad (análisis univariante)

Variables	Mortalidad		p <sup>a</sup>
	Sí	No	
	N (%)		
Sexo (hombre)	73 (46,5)	391 (52,7)	0,158
Obesidad	18 (11,5)	83 (11,2)	0,924
Enfermedad pulmonar crónica	9 (5,8)	32 (4,3)	0,403
Infiltrados pulmonares			
No	43 (27,7)	169 (23,0)	
Unilateral	33 (21,3)	141 (19,2)	0,283
Bilateral	79 (51,0)	424 (57,8)	
SDRA (mm Hg)			
No	92 (59,4)	598 (80,9)	
Leve (310-460)	22 (14,2)	96 (13,0)	<0,001
Moderado (160-310)	41 (26,5)	45 (6,1)	
Severo (<160)	0 (0)	0 (0)	
Fracaso Renal Agudo <sup>s</sup>	88 (58,3%)	160 (22,1%)	<0,001
Ingreso en UCI	16 (10,2)	56 (7,5)	0,268
	Mediana (RIC)		p <sup>b</sup>
Edad	82,32 (75,87-87,82)	66,48 (54,39-77,85)	<0,001
Saturación de Oxígeno	90,00 (86,00-95,00)	94,00 (91,75-96,00)	<0,001
PCR (mg/dL)	125,00 (53,00-210,00)	74,70 (30,75-128,00)	<0,001
Creatinina (mg/dL)	1,34 (0,91-1,92)	0,96 (0,77-1,18)	<0,001
Glucosa (mg/dL)	125,00 (104,00-167,50)	111,00 (97,00-136,00)	<0,001
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	8,40 (6,20-12,58)	6,80 (5,20-9,00)	<0,001
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /μL)	6,85 (4,38-11,18)	4,90 (3,40-7,10)	<0,001
INR	1,12 (1,03-1,38)	1,05 (0,98-1,12)	<0,001
Potasio (mEq/L)	4,3 (4,00-4,83)	4,10 (3,80-4,40)	<0,001
Sodio (mEq/L)	138,00 (135,00-143,00)	137,00 (135,00-139,00)	<0,001
	Media (DE)		p <sup>c</sup>
Presión Arterial Diastólica (mm Hg)	68,80 (16,916)	78,45 (14,217)	<0,001
Hematocrito (%)	0,39 (0,064)	0,40 (0,052)	0,016

a: Chi-Cuadrado; b: U de Mann-Whitney; c: t de Student; UCI: unidad de cuidados intensivos; RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar. SDR: síndrome de distrés respiratorio agudo (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mm Hg); \$: creatinina >1,3 en hombres o >1,1 en mujeres; PCR: proteína C reactiva; INR: índice internacional normalizado.

Las variables predictoras de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, ajustadas por sexo, fueron una mayor edad, mayores niveles de

creatinina, INR y sodio, menor PAD y menor SatO<sub>2</sub> (Tabla 4).

**Tabla 4.** Variables asociadas y predictoras de mortalidad (regresión logística multivariante)

Variables	Odds ratio (IC95%)	p
Edad (años)	1,071 (1,046-1,095)	<0,001
Presión arterial diastólica (mm Hg)	0,972 (0,955-0,989)	0,001
Saturación de oxígeno (%)	0,938 (0,903-0,974)	0,001
Proteína C reactiva (mg/dL)	1,004 (1,001-1,007)	0,014
Creatinina (mg/dL)	1,516 (1,088-2,113)	0,014
Índice internacional normalizado	1,199 (1,012-1,419)	0,035
Sodio (mEq/L)	1,082 (1,037-1,128)	<0,001

Durante el ingreso hospitalario, 72 pacientes (8,2%) ingresaron en UCI, 16 de los cuales fallecieron (22,2%).

El ingreso en UCI fue más frecuente en hombres, en pacientes con menor edad, con infiltrado pulmonar bilateral, con SDRA moderado, con menor SatO<sub>2</sub> al ingreso y con mayores medianas de PCR

y creatinina. Aunque hubo diferencias significativas en las medias o medianas de otros parámetros (hematocrito y sodio), estas diferencias no fueron clínicamente relevantes. El ingreso en UCI no se relacionó con la obesidad, la enfermedad pulmonar crónica, la PAD, la glucosa, los leucocitos, los neutrófilos, el INR ni el potasio (Tabla 5).

**Tabla 5.** Variables asociadas a ingreso en la unidad de cuidados intensivos (análisis univariante)

Variables	Ingreso en UCI		p <sup>a</sup>
	Sí	No	
	N (%)		
Sexo Hombre	52 (72,2)	412 (49,8)	<0,001*
Periodo de tratamiento			
Marzo-agosto 2020	22 (11,2%)	174 (88,8%)	0,061
Septiembre 2020-marzo 2021	50 (7,1%)	653 (92,9%)	
Obesidad	9 (12,5)	92 (11,1)	0,726
Enfermedad Pulmonar Crónica	1 (1,4)	40 (4,8)	0,244
Infiltrados pulmonares			
No	9 (12,5)	203 (24,8)	0,025*
Unilateral	12 (16,7)	162 (19,8)	
Bilateral	51 (70,8)	452 (55,3)	
SDRA			
No	45 (62,5)	645 (78,5)	0,003*
Leve (310-460)	13 (18,1)	105 (12,8)	
Moderado (160-310)	14 (19,4)	72 (8,8)	
Severo (<160)	0 (0)	0 (0)	
Fracaso renal agudo <sup>§</sup>	22 (31,0%)	235 (28,7%)	0,678
Exitus	16 (22,9)	139 (17,1)	0,268
	Mediana (RIC)		p <sup>b</sup>
Edad	60,96 (54,45-70,56)	71,61 (56,78-82,32)	<0,001*
Saturación de Oxígeno	91,00 (87,00-94,00)	94,00 (91,00-96,00)	<0,001
Proteína C Reactiva (mg/dL)	117,00 (57,40-185,00)	77,30 (32,40-134,00)	<0,001*
Creatinina (mg/dL)\$	1,10 (0,88-1,37)	0,97 (0,78-1,30)	0,017*
Glucosa (mg/dL)	118,50 (98,00-156,00)	112,00 (97,00-141,00)	0,139
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	7,25 (5,50-9,88)	7,00 (5,20-9,40)	0,774
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /μL)	5,50 (3,85-8,25)	5,10 (3,60-7,40)	0,279
Índice Internacional Normalizado	1,06 (1,01-1,12)	1,05 (0,99-1,14)	0,609
Potasio (mEq/L)	4,20 (4,00-4,50)	4,20 (3,80-4,50)	0,699
Sodio (mEq/L)	136,00 (134,0-140,00)	137,00 (135,00-140,00)	0,034*
	Media (DE)		p <sup>c</sup>
Presión arterial diastólica (mmHg)	77,43 (14,440)	76,72 (15,228)	0,702
Hematocrito (%)	0,42 (0,054)	0,40 (0,054)	0,001*

a: Chi-Cuadrado; b: U de Mann-Whitney; c: t de Student.; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mm Hg); §: creatinina >1,3 en hombres o >1,1 en mujeres; RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

Las variables predictoras de ingreso en UCI de pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron ser

hombre, de más edad, con menor SatO<sub>2</sub> al ingreso, y con mayores niveles de creatinina y PCR (Tabla 6).

**Tabla 6.** Variables asociadas y predictoras del ingreso en la unidad de cuidados intensivos (regresión logística multivariante)

Variables	Odds ratio (IC95%)	p
Sexo (hombre)	2,079 (1,099-3,935)	0,025
Edad	0,960 (0,942-0,979)	<0,001
Saturación de oxígeno (%)	0,925(0,889-0,962)	<0,001*
Proteína C Reactiva (mg/dL)	1,003 (1,000-1,007)	0,046
Creatinina (mg/dL)	1,551 (1,118-2,152)	0,009
Sodio (mEq/L)	0,951 (0,898-1,007)	0,087

IC: intervalo de confianza.

## DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con el objetivo de identificar los factores asociados a mal pronóstico (mortalidad e ingreso en la UCI) de pacientes que ingresan con COVID-19, a fin de mejorar el manejo y la asignación de recursos.

En nuestra cohorte encontramos múltiples predictores de mal pronóstico en COVID-19 previamente descritos en numerosas cohortes de pacientes hospitalizados, como la edad avanzada<sup>3,11-15</sup>, signos de presentación clínica grave al ingreso (baja SatO<sub>2</sub>, moderado SDRA, hipotensión)<sup>3,11,15,16</sup>, evidencia de una respuesta hiperinflamatoria (leucocitosis, neutrofilia y niveles elevados de PCR)<sup>13,17-19</sup> y disfunción de órganos y coagulación (fallo renal agudo y aumento de glucosa plasmática y de INR)<sup>16,20</sup>.

Las personas más ancianas son más susceptibles a diversas infecciones debido a la inmunosenescencia, cambios inmunológicos que ocurren durante el envejecimiento y que incluyen disminución de la respuesta inmune (tanto innata como adaptativa) y producción exacerbada de citocinas inflamatorias<sup>21</sup>. La tormenta de citocinas en los pulmones puede estar entre los componentes inmunológicos involucrados en la patogénesis de COVID-19 en la población anciana ya que, aunque se ha sugerido que los macrófagos alveolares de individuos mayores tienen un perfil antiinflamatorio, pueden desarrollar respuestas más altas e incontroladas de activación celular y producción de citocinas después de una infección<sup>21</sup>. La mitad de los casos fatales de COVID-19 experimentan una tormenta de citosi-

nas, y el 82% tienen más de 60 años<sup>22</sup>, tal y como ocurre en nuestro estudio.

Los pacientes varones muestran una mortalidad ligeramente mayor<sup>3,8,10,23,24</sup> (que en nuestro estudio no fue estadísticamente significativa) que podría deberse a la existencia de diferencias sexuales en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas<sup>25</sup> que podrían impactar en la respuesta inflamatoria y en los resultados de la COVID-19.

No encontramos asociación significativa con hipertensión, obesidad y EPOC, factores cuya asociación a gravedad y mal pronóstico de la enfermedad COVID-19 ha sido descrito en otras cohortes<sup>3,10,12,13</sup>.

Entre las principales complicaciones de la enfermedad grave por COVID-19 está la enfermedad renal agudizada<sup>16,20</sup> (que afectó a un 33% de nuestros pacientes) y que incrementa el riesgo de mortalidad<sup>3</sup>, lo que podría explicar la alta frecuencia de fallecimientos (60%) observados en este grupo de pacientes.

Los pacientes críticos de COVID-19 presentan a menudo insuficiencia respiratoria aguda con alta mortalidad en UCI<sup>3,11,20</sup>, similar a la observada en casos de SDRA no producido por COVID-19.

En la mayoría de estudios publicados, la edad media de los pacientes que requieren ingreso en UCI es de 60 años<sup>2,20,26</sup>, coincidiendo con nuestra muestra. La edad actuó como una variable protectora para el ingreso en UCI, probable consecuencia de que gran parte de los pacientes de edad avanzada tenían alta comorbilidad y eran candidatos a limitación del esfuerzo terapéutico, no estando indicado su traslado a UCI.



Coincidiendo con otros estudios, el ingreso en UCI fue más frecuente en hombres<sup>16,26</sup>, en pacientes con infiltrado pulmonar bilateral<sup>3,8,10</sup>, SDRA moderado<sup>3</sup>, baja  $\text{SatO}_2$ <sup>20</sup> y elevación de la PCR<sup>16,20</sup>. Sin embargo, a diferencia de otros estudios<sup>27,28</sup>, el número de leucocitos no se asoció al ingreso en UCI.

Se observó una asociación significativa entre los valores más altos de creatinina y el ingreso UCI, asociación no confirmada en otros estudios publicados<sup>20,27,28</sup>. La enfermedad renal subyacente confiere riesgo para los pacientes con enfermedad COVID-19 severa<sup>29</sup>, más allá del relacionado con la carga de enfermedad comórbida. Dichos hallazgos pueden relacionarse, en parte, con cambios en el sistema inmunológico innato inducidos por uremia que dificultan la aparición de neutrófilos y monocitos<sup>30-33</sup>.

Entre las principales limitaciones de nuestro estudio están el diseño retrospectivo y la falta de registro de ciertos datos (como el índice de masa corporal); para contrarrestar estas limitaciones, se seleccionaron variables simples y bien definidas. Otra limitación es que el estudio fue diseñado para estudiar los factores de riesgo en el momento del ingreso, por lo que no se tuvo acceso a cambios en los hallazgos de laboratorio a lo largo del tiempo y no pudieron incluirse en el modelo multivariante. Entre las fortalezas del estudio se encuentra un tamaño de muestra elevado, que permitió identificar un alto número de predictores de mal pronóstico en pacientes con COVID-19 en una situación de pandemia y con continuos cambios organizativos respecto al manejo de pacientes.

En conclusión, la edad avanzada, el fallo renal agudo, la presencia de SDRA moderado, valores altos de INR, sodio, leucocitos, neutrófilos y PCR, y valores bajos de PAD,  $\text{SatO}_2$ , potasio y glucosa se asociaron con una mayor probabilidad de muerte. El sexo masculino, menor edad, menor  $\text{SatO}_2$ , presencia de infiltrado pulmonar bilateral y de SDRA moderado, y valores elevados de creatinina y PCR fueron variables predictoras de ingreso en UCI.

A pesar del cambiante panorama clínico y terapéutico de la COVID-19, este estudio muestra diferencias en la gravedad de la enfermedad asociadas a determinadas variables, lo que posibilitaría mejorar la asistencia sanitaria y los protocolos de actuación vigentes, como así ocurrió en el área geográfica del estudio.

---

#### *Conflictos de intereses*

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

---

#### *Financiación*

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este estudio.

---

#### *Agradecimientos*

Agradecemos a Yolanda Marín Fernández, Ana María Mata Martín y Antonio Fernández Moyano del Servicio de Medicina, y a Adriana Rivera Sequeros de la Unidad de Investigación su contribución al diseño del estudio, y a Manuel Diéguez Serrano y a Antonio Fernández Veloso, del Departamento de Sistemas de Información, su contribución al facilitar la base de datos que ha dado soporte a este estudio.

---

#### *Aspectos éticos*

Se han tenido en cuenta las recomendaciones de ética e investigación establecidas por la Declaración de Helsinki. Los autores confirman que se han adoptado las medidas necesarias para garantizar la privacidad de los datos identificativos de los pacientes y de la información recogida. El tratamiento de los datos se ha realizado conforme a la Ley Orgánica de la Protección de Datos Personales y amparados por el delegado de Protección de Datos del centro hospitalario. Los datos personales no serán comunicados o cedidos a terceros, así como tampoco serán objeto de decisiones automatizadas o transferencias internacionales y, una vez dejen de ser necesarios, serán conservados de acuerdo a los plazos legalmente previstos, tras lo cual serán eliminados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. SALZBERGER B, BUDER F, LAMPL B, EHRENSTEIN B, HITZENBICHLER F, HANSES F. [Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and COVID-19]. *Internist* 2020; 61: 782-788. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00834-9>
2. GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ B, DEL TORO MD, BOROBIA AM, CARCAS A, JARRÍN I, YLLESCAS M et al. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 783-792. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00019-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00019-0)

3. BERENQUER J, RYAN P, RODRÍGUEZ-BAÑO J, CARCAS A, JARRÍN I, YLLESCAS M et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1525-1536. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.024>
4. WADHERA RK, WADHERA P, GABA P, FIGUEROA JF, JOYNT MADDOX KE, YEH RW et al. Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York city boroughs. *JAMA* 2020; 323: 2192. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7197>
5. SALTO-ALEJANDRE S, ROCA-OPORTO C, MARTÍN-GUTIÉRREZ G, AVILÉS MD, GÓMEZ-GONZÁLEZ C, NAVARRO-AMUEDO MD et al. A quick prediction tool for unfavourable outcome in COVID-19 inpatients: Development and internal validation. *J Infect* 2021; 82: e11-e15. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.023>
6. GALLOWAY JB, NORTON S, BARKER RD, BROOKES A, CAREY I, CLARKE BD et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. *J Infect* 2020; 81: 282-288. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.064>
7. DU R-H, LIU L-M, YIN W, WANG W, GUAN L-L, YUAN ML et al. Hospitalization and Critical Care of 109 Decedents with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 839-846. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202003-225OC>
8. GUAN W, NI Z, HU Y, LIANG W-H, OU C-Q, HE J-X et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
9. WANG D, HU B, HU C, ZHU F, LIU X, ZHANG J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
10. RICHARDSON S, HIRSCH JS, NARASIMHAN M, CRAWFORD JM, MCGINN T, DAVIDSON KW et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city Area. *JAMA* 2020; 323: 2052. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
11. PAN F, YANG L, LI Y, LIANG B, LI L, YE T et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* 2020; 17: 1281-1292. <https://doi.org/10.7150/ijms.46614>
12. LIANG W, GUAN W, LI C, LI Y, LIANG H, ZHAO Y et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000562. <https://doi.org/10.1183/13993003.00562-2020>
13. ZHOU F, YU T, DU R, FAN G, LIU Y, LIU Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
14. Epidemiology Working Group for NCIP epidemic response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chinese J Epidemiol* 2020; 41: 145-151.
15. YANG X, YU Y, XU J, SHU H, XIA J, LIU H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
16. WU C, CHEN X, CAI Y, XIA J, ZHOU X, XU S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
17. HUANG Z, FU Z, HUANG W, HUANG K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 641-647. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023>
18. LAGUNAS-RANGEL FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 1733-1734. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>
19. LIU Y, DU X, CHEN J, JIN Y, PENG L, WANG HHX et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81: e6-e12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
20. GRASSELLI G, GRECO M, ZANELLA A, ALBANO G, ANTONELLI M, BELLANI G et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1345. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
21. PIETROBON AJ, TEIXEIRA FME, SATO MN. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of severe COVID-19 in older people. *Front Immunol* 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>
22. PARANJPE I, RUSSAK A, DE FREITAS JK, LALA A, MIOTTO R, VAID A et al. Clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients in New York City. [Preprint]. *medRxiv* 2020; 04.19.20062117. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20062117>
23. GOYAL P, CHOI JJ, PINHEIRO LC, SCHENCK EJ, CHEN R, JABRI A. Características clínicas de COVID-19 en la ciudad de Nueva York. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
24. DOCHERTY AB, HARRISON EM, GREEN CA, HARDWICK HE, PIUS R, NORMAN L. Características de 20133 pacientes del Reino Unido hospitalizados con COVID-19 utilizando el Protocolo de caracterización clínica de la

- OMS ISARIC: estudio de cohorte observacional prospectivo. *BMJ* 2020; 369: m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
25. KLEIN SL, FLANAGAN KL. Diferencias de sexo en las respuestas inmunes. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 626-638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
26. BOROBIA AM, CARCAS AJ, ARNALICH F. Una cohorte de pacientes con COVID-19 en un importante hospital universitario de Europa. *J Clin Med* 2020; 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9061733>
27. ZHAO Z, CHEN A, HOU W, GRAHAM JM, LI H, RICHMAN PS et al. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLoS One* 2020; 15: e0236618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236618>
28. LI X, GE P, ZHU J, LI H, GRAHAM J, SINGER A et al. Deep learning prediction of likelihood of ICU admission and mortality in COVID-19 patients using clinical variables. *Peer J* 2020; 8: e10337. <https://doi.org/10.7717/peerj.10337>
29. FERRANDO C, MELLADO-ARTIGAS R, GEA A, ARRUTI E, ALDECOA C, BORDELL A et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2020; 67: 425-437. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.00>
30. ANDO M, SHIBUYA A, TSUCHIYA K, AKIBA T, NITTA K. Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int* 2006; 70: 358-362. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001548>
31. GIRNDT M, SESTER M, SESTER U, KAUL H, KÖHLER H. Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. *Kidney Int* 2001; 59: 1382-1389. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041382.x>
32. SYED-AHMED M, NARAYANAN M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26: 8-15. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.01.004>
33. FLYTHE JE, ASSIMON MM, TUGMAN MJ, CHANG EH, GUPTA S, SHAH J et al. Characteristics and outcomes of individuals with pre-existing kidney disease and COVID-19 admitted to intensive care units in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021; 77: 190-203.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.003>

**ANEXO 1. Tratamiento en pacientes ingresados con Neumonía grave por SARS-CoV-2 según periodo del estudio**

Periodo	Tratamiento	
Marzo 2020 / Agosto 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidroxicloroquina 200 mg/12h, de 5 a 14 días (primer día, doble dosis); vía oral.</li> <li>- Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg, 2 comprimidos cada 12h hasta 48h sin fiebre.</li> <li>- Azitromicina 500 mg/24h, vía oral, si sobreinfección bacteriana.</li> </ul>	<p>Si SDRA (<math>PaO_2/FiO_2 &lt; 300</math>) o necesidad de ventilación mecánica/IOT en UCI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remdesivir 200 mg el primer día; 100 mg/día desde 2º día hasta el 10º (retirando Lopinavir/Ritonavir).</li> <li>- Tocilizumab 600 mg/24h si peso &gt;75 Kg; 400 mg/24h si peso &lt;75 Kg.</li> <li>- IF-beta 1b 250 mg (1 vial)/48h durante 14 días; vía subcutánea.</li> </ul>
Septiembre 2020 / Marzo 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexametasona 6 mg/24h durante 10 días; vía oral o intravenosa.</li> <li>- Remdesivir intravenosa 200 mg/24h primer día; 100 mg/24h del 2º al 5º día; vía intravenosa.</li> <li>- Bemiparina 3500 UI/24h si peso &lt;80 Kg; 5000 UI/24h si peso &gt;100 Kg o Enoxaparina 80 mg/24h.</li> <li>- Antibioterapia: ceftriaxona 2 g/24h, vía intravenosa, si sobreinfección bacteriana.</li> </ul>	<p>Si SDRA (<math>PaO_2/FiO_2 &lt; 300</math>) o respuesta hiperinflamatoria en datos analíticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tocilizumab: 600 mg si peso &gt;75 Kg; 400 mg si peso &lt;75 Kg; vía intravenosa.</li> <li>- Puede repetirse dosis a las 12h si la evolución clínica no es favorable.</li> <li>- Metilprednisolona 60 mg/24h durante 3 días si broncoespasmo severo, encefalitis o síndrome hemofagocítico.</li> </ul>

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo;  $PaO_2/FiO_2$ : presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (mm Hg); IOT: intubación orotraqueal; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; IF: interferón.