



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR)

Factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Spain.  
Data from the RERFAR registry

Antonio Olry de Labry-Lima<sup>1,2,3</sup>, Javier Saez-de la Fuente<sup>4</sup>,  
Laila Abdel-Kader Martin<sup>5</sup>, Emilio Jesús Alegre-del Rey<sup>6</sup>,  
Emilio García-Cabrera<sup>7</sup>, Jesús F. Sierra-Sánchez<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centro Andaluz de Información de Medicamentos (Cadime), Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada. España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biosanitaria ibs, Granada. España. <sup>3</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. España. <sup>6</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. España. <sup>7</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Sevilla, Sevilla. España. <sup>8</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Cádiz. España.

## Autor para correspondencia

Antonio Olry de Labry Lima  
Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP)  
Campus Universitario de Cartuja  
Apartado Postal 2070  
18080 Granada. España.

Correo electrónico:  
antonio.olrylabry.easp@juntadeandalucia.es

Recibido el 21 de abril de 2021;  
aceptado el 13 de octubre de 2021.  
Early Access date (01/08/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11714

## Cómo citar este trabajo

Olry de Labry-Lima A, Saez-de la Fuente J, Abdel-Kader Martin L, Alegre-del Rey EJ, García-Cabrera E, Sierra-Sánchez JF. Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR). Farm Hosp. 2022;46(2):57-71.

## Resumen

**Objetivo:** Determinar las características basales que se asocian a una mayor mortalidad a los 42 días en aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19 en España.

**Método:** Cohorte prospectiva de pacientes COVID-19 hospitalizados. La variable dependiente fue la mortalidad a los 42 días. Además, se recogieron características demográficas, clínicas, comorbilidades, tratamiento habitual, intervenciones de soporte y tratamientos en las primeras 48 horas del ingreso. Para determinar la asociación con la mortalidad, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística.

**Resultados:** Se incluyeron 15.628 pacientes, de ellos falleció el 18,2% ( $n = 2.806$ ). El análisis multivariante mostró que las variables asociadas significativamente ( $p < 0,05$ ) con la mortalidad al ingreso fueron: proceder de un centro sociosanitario (*odds ratio* OR 1,9), frecuencia respiratoria (*odds ratio* 1,5), gravedad de neumonía (CURB-65) moderada (*odds ratio* 1,7) o alta (*odds ratio* 2,9), transaminasa aspartato aminotransferasa  $\geq 100$  UI/l (*odds ratio* 2,1), lactato-deshidrogenasa  $\geq 360$  UI/l (*odds ratio* 1,6), procal-

## Abstract

**Objective:** To determine the baseline characteristics associated with higher mortality at 42 days in patients hospitalized for COVID-19 in Spain.

**Method:** The study analyzed a prospective cohort of hospitalized COVID-19 patients. The dependent variable was 42-day mortality. Data on the subjects' demographic and clinical characteristics, comorbidities, usual therapy and supportive interventions and treatments was collected within 48 hours from admission. To determine the potential association of the data with mortality, a multivariate analysis was performed using logistic regression.

**Results:** 15,628 patients were included, 18.2% of whom ( $n = 2,806$ ) died during the study period. According to the multivariate analysis, the variables that were significantly associated ( $p < 0.05$ ) with mortality upon admission were: being referred from a nursing home (OR 1.9); having a high respiratory rate (OR 1.5); having moderate (OR 1.7) or severe (OR 2.9) pneumonia (CURB-65); aspartate aminotransferase transami-

## PALABRAS CLAVE

2019-nCoV; SARS-CoV-2; Coronavirus; COVID-19; Mortalidad; España.

## KEYWORDS

2019-nCoV; SARS-CoV-2; Coronavirus; COVID-19; Mortality; Spain.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

citronina > 0,5 ng/ml (*odds ratio* 1,8), creatina-quinasa  $\geq$  294 U/l (*odds ratio* 1,5), dímero D > 3.000 ng/ml (*odds ratio* 1,5), hemoglobina < 11,6 g/dl (*odds ratio* 1,4) y proteína C reactiva > 120 mg/l (*odds ratio* 1,2), necesidad de soporte respiratorio en las primeras 48 horas (*odds ratio* 2,0 de oxigenoterapia; *odds ratio* 2,8 ventilación no invasiva y *odds ratio* 3,5 ventilación mecánica) y tratamiento con interferón-beta (*odds ratio* 1,5). Por el contrario, ser menor de 80 años se asoció a una menor mortalidad.

**Conclusiones:** El análisis del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 muestra que los factores asociados a peor pronóstico son: mayor edad, valoración mediante la escala CURB-65, el nivel de requerimiento de soporte respiratorio, neumonía grave (CURB-65), hipertransaminasemia, elevación de creatina-quinasa, lactato-deshidrogenasa, y dímero-D, anemia y elevación de la frecuencia respiratoria.

## Introducción

En diciembre de 2019 se notificaron en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China) los primeros casos de neumonía por el virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19). Desde entonces, este virus se ha expandido por todo el mundo en forma de pandemia.

Los pacientes COVID-19 suelen presentar fiebre, tos seca, congestión de las vías respiratorias superiores y dificultad para respirar, rara vez dolor de cabeza, hemoptisis y diarrea; igualmente, se ha informado pérdida del olfato (anosmia) y pérdida del gusto (ageusia)<sup>1,2</sup>.

La pandemia ha provocado una situación sin precedentes, produciendo un número importante de casos notificados, defunciones y, en definitiva, un gran impacto social y económico. La ciencia ha tenido que movilizar todos sus recursos para dar una urgente respuesta a la necesidad de evidencias. A día de hoy hay muchas incógnitas, y la demanda masiva y apremiante de evidencias sobre el tratamiento de la COVID-19. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) no ha sido ajena a esta situación y puso en marcha el Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR). Así, este trabajo tiene por el objetivo determinar las características basales que se asocian a una mayor mortalidad a los 42 días en aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19 en España.

## Métodos

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a pacientes hospitalizados con confirmación mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de COVID-19 entre el 20 de marzo y el 15 de julio de 2020 en 174 hospitales españoles. Se fijó un máximo de 200 pacientes por hospital, para evitar una sobrerrepresentación de aquellos hospitales con mayor número de pacientes, realizándose una selección de pacientes mediante un muestreo aleatorio simple. Se alcanzó una muestra de 15.628 pacientes. Se excluyeron aquellos pacientes en los que se registró sospecha de infección nosocomial ( $n = 227$ ), en caso de que la sintomatología por coronavirus comenzara tras el ingreso.

## Variables

La variable dependiente fue la mortalidad a los 42 días. Además, se recogieron los siguientes grupos de variables independientes:

1. Características demográficas: sexo, edad, índice de masa corporal (peso [kg]/estatura [m]<sup>2</sup>); inferior < 18,5, normal 18,5-24,9, superior 25-29,9, obesidad > 30), profesional sanitario y estancia previa en residencia sociosanitaria u otro centro asistencial.
2. Características clínicas previas de los pacientes: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, cirrosis, antecedentes neurológicos, neoplasia activa hematológica/oncológica (tratamiento activo, diagnóstico o recidiva/metástasis hace menos de 5 años, excluyendo diagnóstico de carcinoma epinocelular y basocelular) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
3. Tratamientos previos del paciente: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antihistamínicos H1 (anti-H1) y montelukast.

nase  $\geq$  100 IU/l (OR 2.1); lactate dehydrogenase  $\geq$  360 IU/L (OR 1.6); procalcitonin > 0.5 ng/mL (OR 1.8); creatine kinase  $\geq$  294 U/L (OR 1.5); D-dimer > 3,000 ng/mL (OR 1.5); hemoglobin < 11.6 g/dL (OR 1.4) and C-reactive protein > 120 mg/L (OR 1.2); requiring respiratory support within the first 48 hours (oxygen therapy [OR 2.0], non-invasive ventilation [OR 2.8], and mechanical ventilation [OR 3.5]); and being treated with interferon-beta (OR 1.5). On the contrary, being under 80 years of age was associated with lower mortality.

**Conclusions:** The analysis, based on the data in the RERFAR registry, showed that the factors associated with poorer prognosis were older age, assessed using the CURB-65 scale, level of respiratory support required, severe pneumonia (CURB-65), hypertransaminasemia, elevated creatine kinase, lactate dehydrogenase, and D-dimer levels, anemia, and elevated respiratory rate.

4. Situación clínica a la llegada al hospital: frecuencia respiratoria (> 24 rpm), fiebre ( $\geq$  38 °C), saturación de oxígeno (%) y gravedad de la neumonía según la escala CURB-65.
5. Pruebas analíticas al ingreso: proteína C reactiva (mg/l), transaminasa aspartato aminotransferasa [AST (U/l)], transaminasa alanina aminotransferasa [ALT (U/l)], lactato-deshidrogenasa [LDH (U/l)], creatinina (mg/dl), hemoglobina (g/dl), procalcitonina (ng/ml), creatina-quinasa (CPK (U/l), dímero D (ng/ml), ferritina (ng/ml), leucocitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), neutrófilos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), linfocitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) y plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ).
6. Intervenciones de soporte respiratorio en las primeras 48 horas del ingreso: oxigenoterapia (alto y bajo flujo), ventilación no invasiva y ventilación mecánica.
7. Tratamientos farmacológicos en las primeras 48 horas del ingreso<sup>3</sup>: antivirales [lopinavir/ritonavir, remdesivir y otros antivirales (darunavir/cobicistat; darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina y fosamprenavir)]; inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus), heparinas de bajo peso molecular (dosis profiláctica o de tratamiento), anakinra, tocilizumab, interferón-beta, hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, antimicrobianos, corticoides y bolo de corticoides.

## Instrumentos de medición

La gravedad de la neumonía se evaluó mediante la escala de predicción de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad CURB-65. La escala tiene en cuenta las siguientes variables: confusión, urea, frecuencia de la respiración, presión sanguínea y edad. Una puntuación  $\geq$  2 supone un mayor riesgo de mortalidad<sup>4</sup>.

## Procedimiento

El protocolo del estudio fue aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y resolución de la conformidad de los 174 hospitales participantes. Registro del protocolo en ENCePP® (Registro: EUPAS34343).

El proyecto cuenta con el dictamen favorable del Comité de Ética del Hospital Universitari Mútua Terrassa (23-03-2020). La base de datos está anonimizada, haciendo imposible la identificación de los pacientes. Todas las personas involucradas en el proyecto firmaron un compromiso de confidencialidad con la SEFH. Con objeto de recoger la mortalidad a los 42 días, se consultaron las historias clínicas o se realizó un seguimiento telefónico de los pacientes incluidos para verificar su supervivencia. Si no se logró contactar y en la historia clínica no constaba el *exitus*, el paciente se registró como vivo.

La información fue extraída por los servicios de farmacia hospitalaria a partir de las historias clínicas de los diferentes hospitales incluidos, y para ello se utilizaron herramientas de captura de datos electrónicos REDCap alojadas en el servidor SEFH<sup>5</sup>.

## Análisis estadístico

Se utilizaron los estadísticos descriptivos habituales (frecuencias, medias, desviación estándar, etc.). En primer lugar, se llevaron a cabo análisis bivariantes entre las diferentes variables independientes y la mortalidad a los 42 días. La medida de asociación utilizada fue la *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza al 95% (OR IC95%). El control de factores

de confusión se realizó mediante regresión logística. Contando con una elevada muestra y un tiempo de observación elevado se prefirió este tipo de análisis sobre la regresión de Cox de tiempo hasta el evento, con el fin de observar el impacto de los diversos factores sobre el resultado final de muerte, diferenciándolo de posibles fenómenos de simple retraso del evento. Se incluyeron en la regresión logística todas las variables que se habían mostrado estadísticamente significativas en el análisis bivariante, forzándose el modelo con aquellas que, a pesar de no mostrar asociación estadísticamente significativa, se sospechó que podían estar asociadas a las variables dependientes o comportarse como factores de confusión. Los modelos se construyeron por el procedimiento "hacia adelante", donde la bondad del modelo fue comprobada mediante el coeficiente de Hosmer-Lemeshow y se exploró la existencia de interacciones entre las variables. Se estableció un nivel de significación estadística  $p < 0,05$ . Todo ello se realizó a través del paquete estadístico R.

## Resultados

Un total de 15.628 pacientes fueron incluidos en el estudio; 2.806 pacientes registrados (18,2%) fallecieron en el intervalo de 42 días. En las tablas 1 a 3 se muestran las características basales de los pacientes

incluidos en el registro, tanto desde el punto de vista demográfico y clínico, como referente a las comorbilidades previas al ingreso hospitalario, el perfil analítico basal y las diferentes intervenciones iniciadas en las primeras 48 horas de ingreso, tanto farmacológicas como de soporte.

En cuanto a las características demográficas de la muestra, la edad media fue de 66,29 años (desviación estándar 15,74); el 57,2% eran hombres, el 15,5% tenía obesidad, el 11,4% procedía de residencias y el 4,5% eran profesionales sanitarios. El 19,6% presentó una frecuencia respiratoria  $> 24$  rpm, el 47,1% tenía una saturación de oxígeno inferior a 93%, un 40,1% presentó fiebre y para el 11,6% la gravedad de la neumonía (CURB-65) fue alta.

Las enfermedades basales más frecuentes fueron (Tabla 1): hipertensión (50,1%), diabetes *mellitus* (21,8%), antecedentes de enfermedad neurológica (14,6%), insuficiencia renal (9,8%) y cardiopatía isquémica (9,0%). El 37,3% y el 14,3% recibían tratamiento con IECA/ARA-II y AINE, respectivamente, en el momento del ingreso.

El 65,5% de los pacientes recibieron oxigenoterapia al inicio, mientras que al 5,0% se les aplicó ventilación no invasiva y el 4,8% fueron sometidos a ventilación mecánica. En cuanto a los tratamientos farmacológicos, 664 pacientes (4,3%) no recibieron ningún tratamiento, siendo los medicamentos más frecuentemente pautados en las primeras 48 horas tras el

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y de tratamientos previos y su asociación con la mortalidad a los 42 días

Variable		Total	Mortalidad 42 días		OR no ajustada (IC95%)
		N (%)	Fallecen	Viven	
Sexo	Hombre	8.804 (57,2%)	1.787 (63,7%)	7.017 (55,7%)	
	Mujer	6.473 (42,0%)	1.018 (36,3%)	5.455 (43,3%)	0,733 (0,673-0,798)
	Perdido	124 (0,8%)	1 (0,0%)	123 (1,0%)	0,032 (0,004-0,229)
Edad	> 80 años	3.397 (22,2%)	1.425 (50,8%)	1.972 (15,8%)	
	18-29 años	230 (1,5%)	6 (0,2%)	224 (1,8%)	0,037 (0,016-0,084)
	30-64 años	6.313 (41,3%)	310 (11,1%)	6.003 (48,1%)	0,071 (0,063-0,082)
	65-79 años	5.348 (35,0%)	1.064 (37,9%)	4.284 (34,3%)	0,344 (0,312-0,378)
Índice de masa corporal	Peso normal	1.430 (9,3%)	267 (9,5%)	1.163 (9,2%)	
	Peso superior	2.641 (17,1%)	509 (18,1%)	2.132 (16,9%)	1,040 (0,882-1,226)
	Obesidad	2.408 (15,6%)	428 (15,3%)	1.980 (15,7%)	0,942 (0,795-1,115)
	Peso inferior	185 (1,2%)	35 (1,2%)	150 (1,2%)	1,016 (0,687-1,503)
	Perdido	8.737 (56,7%)	1.567 (55,8%)	7.170 (56,9%)	0,952 (0,824-1,099)
Profesional sanitario	No	13.936 (89,2%)	2.758 (96,3%)	11.178 (87,6%)	
	Sí	700 (4,5%)	13 (0,5%)	687 (5,4%)	0,078 (0,045-0,135)
	Perdido	992 (6,3%)	93 (3,2%)	899 (7,0%)	0,411 (0,330-0,513)
Estancia en residencia	No	12.914 (83,9%)	1.999 (71,2%)	10.915 (86,7%)	
	Sí	1.749 (11,4%)	687 (24,5%)	1.062 (8,4%)	3,532 (3,173-3,932)
	Perdido	738 (4,8%)	120 (4,3%)	618 (4,9%)	1,060 (0,867-1,297)
Frecuencia respiratoria alta*	No	9.341 (60,7%)	1.284 (45,8%)	8.057 (64,0%)	
	Sí	3.016 (19,6%)	984 (35,1%)	2.032 (16,1%)	3,039 (2,760-3,346)
	Perdido	3.044 (19,8%)	538 (19,2%)	2.506 (19,9%)	1,347 (1,207-1,504)
Saturación oxígeno (%)	> 96	3.047 (19,8%)	238 (8,5%)	2.809 (22,3%)	
	93-96	4.084 (26,5%)	428 (15,3%)	3.656 (29,0%)	1,382 (1,170-1,631)
	88-93	3.504 (22,8%)	800 (28,5%)	2.704 (21,5%)	3,492 (2,993-4,073)
	< 88	3.741 (24,3%)	1.173 (41,8%)	2.568 (20,4%)	5,391 (4,644-6,259)
	Perdido	1.025 (6,7%)	167 (6,0%)	858 (6,8%)	2,297 (1,858-2,840)
Fiebre	No	8.595 (55,8%)	1.582 (56,4%)	7.013 (55,7%)	
	Sí	6.172 (40,1%)	1.156 (41,2%)	5.016 (39,8%)	1,022 (0,939-1,111)
	Perdido	634 (4,1%)	68 (2,4%)	566 (4,5%)	0,533 (0,412-0,689)
Gravedad de la neumonía (CURB-65)	Bajo	6.903 (44,8%)	386 (13,8%)	6.517 (51,7%)	
	Medio	3.376 (21,9%)	875 (31,2%)	2.501 (19,9%)	5,907 (5,195-6,716)
	Alto	1.789 (11,6%)	889 (31,7%)	900 (7,1%)	16,677 (14,523-19,151)
	Perdido	3.333 (21,6%)	656 (23,4%)	2.677 (21,3%)	4,137 (3,620-4,728)

**Tabla 1 (cont.).** Características demográficas, clínicas y de tratamientos previos y su asociación con la mortalidad a los 42 días

Variable		Total	Mortalidad 42 días		OR no ajustada (IC95%)
		N (%)	Fallecen	Viven	
Hipertensión	No	7.352 (47,7%)	786 (28,0%)	6.566 (52,1%)	2,917 (2,666-3,191) 0,620 (0,403-0,953)
	Sí	7.716 (50,1%)	1.997 (71,2%)	5.719 (45,4%)	
	Perdido	333 (2,2%)	23 (0,8%)	310 (2,5%)	
Diabetes mellitus	No	11.676 (75,8%)	1.865 (66,5%)	9.811 (77,9%)	1,978 (1,807-2,166) 0,353 (0,231-0,540)
	Sí	3.359 (21,8%)	918 (32,7%)	2.441 (19,4%)	
	Perdido	366 (2,4%)	23 (0,8%)	343 (2,7%)	
EPOC	No	13.850 (89,9%)	2.385 (85,0%)	11.465 (91,0%)	2,488 (2,172-2,849) 0,722 (0,556-0,937)
	Sí	1.038 (6,7%)	354 (12,6%)	684 (5,4%)	
	Perdido	513 (3,3%)	67 (2,4%)	446 (3,5%)	
Asma	No	13.748 (89,3%)	2.563 (91,3%)	11.185 (88,8%)	0,666 (0,555-0,799) 0,916 (0,737-1,139)
	Sí	1.065 (6,9%)	141 (5,0%)	924 (7,3%)	
	Perdido	588 (3,8%)	102 (3,6%)	486 (3,9%)	
Insuficiencia cardíaca	No	13.785 (89,5%)	2.264 (80,7%)	11.521 (91,5%)	3,808 (3,345-4,335) 0,950 (0,752-1,200)
	Sí	1.063 (6,9%)	455 (16,2%)	608 (4,8%)	
	Perdido	553 (3,6%)	87 (3,1%)	466 (3,7%)	
Cardiopatía isquémica	No	13.407 (87,1%)	2.228 (79,4%)	11.179 (88,8%)	2,550 (2,261-2,876) 1,121 (0,908-1,383)
	Sí	1.386 (9,0%)	467 (16,6%)	919 (7,3%)	
	Perdido	608 (3,9%)	111 (4,0%)	497 (3,9%)	
Insuficiencia renal	No	13.402 (87,0%)	2.112 (75,3%)	11.290 (89,6%)	3,652 (3,262-4,088) 1,090 (0,858-1,384)
	Sí	1.503 (9,8%)	610 (21,7%)	893 (7,1%)	
	Perdido	496 (3,2%)	84 (3,0%)	412 (3,3%)	
Cirrosis	No	14.699 (95,4%)	2.674 (95,3%)	12.025 (95,5%)	1,751 (1,195-2,567) 0,899 (0,719-1,125)
	Sí	132 (0,9%)	37 (1,3%)	95 (0,8%)	
	Perdido	570 (3,7%)	95 (3,4%)	475 (3,8%)	
Antecedentes neurológicos	No	12.605 (81,8%)	1.929 (68,7%)	10.676 (84,8%)	3,025 (2,740-3,340) 0,960 (0,754-1,224)
	Sí	2.255 (14,6%)	797 (28,4%)	1.458 (11,6%)	
	Perdido	541 (3,5%)	80 (2,9%)	461 (3,7%)	
Neoplasia**	No	13.703 (89,0%)	2.383 (84,9%)	11.320 (89,9%)	2,050 (1,791-2,346) 0,827 (0,655-1,044)
	Sí	1.118 (7,3%)	337 (12,0%)	781 (6,2%)	
	Perdido	580 (3,8%)	86 (3,1%)	494 (3,9%)	
VIH	No	14.299 (92,8%)	2.607 (92,9%)	11.692 (92,8%)	0,721 (0,356-1,459) 1,006 (0,855-1,184)
	Sí	65 (0,4%)	9 (0,3%)	56 (0,4%)	
	Perdido	1.037 (6,7%)	190 (6,8%)	847 (6,7%)	
Tratamiento previo IECA/ARA-II	No	9.170 (59,5%)	1.360 (48,5%)	7.810 (62,0%)	1,818 (1,672-1,976) 0,890 (0,682-1,160)
	Sí	5.739 (37,3%)	1.380 (49,2%)	4.359 (34,6%)	
	Perdido	492 (3,2%)	66 (2,4%)	426 (3,4%)	
Tratamiento previo AINE	No	11.868 (77,1%)	2.133 (76,0%)	9.735 (77,3%)	1,236 (1,105-1,383) 0,825 (0,706-0,965)
	Sí	2.201 (14,3%)	469 (16,7%)	1.732 (13,8%)	
	Perdido	1.332 (8,6%)	204 (7,3%)	1.128 (9,0%)	
Tratamiento previo anti-H1	No	13.785 (89,5%)	2.551 (90,9%)	11.234 (89,2%)	0,862 (0,713-1,041) 0,788 (0,645-0,961)
	Sí	825 (5,4%)	135 (4,8%)	690 (5,5%)	
	Perdido	791 (5,1%)	120 (4,3%)	671 (5,3%)	
Tratamiento previo Montelukast	No	14.527 (94,3%)	2.684 (95,7%)	11.843 (94,0%)	0,721 (0,498-1,044) 0,714 (0,569-0,897)
	Sí	235 (1,5%)	33 (1,2%)	202 (1,6%)	
	Perdido	639 (4,1%)	89 (3,2%)	550 (4,4%)	

\*Frecuencia respiratoria > 24 rpm. \*\*Neoplasia activa hematológica/oncológica (tratamiento activo, diagnóstico o recidiva/metástasis < 5 años, excluyendo diagnóstico de carcinoma epinocelular y basocelular.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; Anti-H1: antihistamínicos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 2.** Resultados de los parámetros analíticos basales y su asociación con la mortalidad a los 42 días

Variable (unidades)	Total, N (%)	Mortalidad 42 días		OR no ajustada (IC95%)	
		Muere N (%)	Vivo N (%)		
Proteína C reactiva (mg/l)	< 20	3.685 (23,9%)	427 (15,2%)	3.258 (25,9%)	
	20-60	3.494 (22,7%)	515 (18,4%)	2.979 (23,7%)	1,319 (1,150-1,514)
	60-120	3.299 (21,4%)	594 (21,2%)	2.705 (21,5%)	1,675 (1,465-1,917)
	> 120	3.982 (25,9%)	1.122 (40,0%)	2.860 (22,7%)	2,993 (2,649-3,382)
	Perdido	941 (6,1%)	148 (5,3%)	793 (6,3%)	1,424 (1,163-1,744)
AST (U/l)	< 50	7.604 (49,4%)	1.184 (42,2%)	6.420 (51,0%)	
	50-100	2.186 (14,2%)	469 (16,7%)	1.717 (13,6%)	1,481 (1,314-1,669)
	≥ 100	653 (4,2%)	168 (6,0%)	485 (3,9%)	1,878 (1,559-2,262)
	Perdido	4.958 (32,2%)	985 (35,1%)	3.973 (31,5%)	1,344 (1,225-1,476)
ALT (U/l)	< 40	9.577 (62,2%)	1.878 (66,9%)	7.699 (61,1%)	
	40-80	2.828 (18,4%)	414 (14,8%)	2.414 (19,2%)	0,703 (0,626-0,789)
	≥ 80	1.137 (7,4%)	162 (5,8%)	975 (7,7%)	0,681 (0,573-0,810)
	Perdido	1.859 (12,1%)	352 (12,5%)	1.507 (12,0%)	0,958 (0,844-1,087)
LDH (U/l)	< 280	4.626 (30,0%)	514 (18,3%)	4.112 (32,6%)	
	280-360	3.090 (20,1%)	451 (16,1%)	2.639 (21,0%)	1,367 (1,194-1,566)
	≥ 360	4.786 (31,1%)	1.212 (43,2%)	3.574 (28,4%)	2,713 (2,424-3,036)
	Perdido	2.899 (18,8%)	629 (22,4%)	2.270 (18,0%)	2,217 (1,952-2,518)
Creatinina (mg/dl)	0,5-0,9	7.155 (46,5%)	759 (27,0%)	6.396 (50,8%)	
	< 0,5	364 (2,4%)	52 (1,9%)	312 (2,5%)	1,404 (1,037-1,902)
	> 0,9	7.287 (47,3%)	1.952 (69,6%)	5.335 (42,4%)	3,083 (2,814-3,378)
	Perdido	595 (3,9%)	43 (1,5%)	552 (4,4%)	0,656 (0,477-0,903)
Hemoglobina (g/dl)	11,6-17	12.222 (79,4%)	1.974 (70,3%)	10.248 (81,4%)	
	< 11,6	1.833 (11,9%)	621 (22,1%)	1.212 (9,6%)	2,660 (2,388-2,964)
	≥ 17	312 (2,0%)	68 (2,4%)	244 (1,9%)	1,447 (1,101-1,901)
	Perdido	1.034 (6,7%)	143 (5,1%)	891 (7,1%)	0,833 (0,694-1,001)
Procalcitonina (ng/ml)	< 0,5	8.758 (56,9%)	1.251 (44,6%)	7.507 (59,6%)	
	> 0,5	1.133 (7,4%)	482 (17,2%)	651 (5,2%)	4,443 (3,893-5,070)
	Perdido	5.510 (35,8%)	1.073 (38,2%)	4.437 (35,2%)	1,451 (1,327-1,587)
CPK (U/l)	< 32	664 (4,3%)	113 (4,0%)	551 (4,4%)	
	32-294	6.096 (39,6%)	992 (35,4%)	5.104 (40,5%)	0,948 (0,765-1,173)
	≥ 294	898 (5,8%)	281 (10,0%)	617 (4,9%)	2,221 (1,735-2,842)
	Perdido	7.743 (50,3%)	1.420 (50,6%)	6.323 (50,2%)	1,095 (0,887-1,352)
Dímero D (ng/ml)	< 500	4.554 (29,6%)	412 (14,7%)	4.142 (32,9%)	
	500-3000	7.049 (45,8%)	1.351 (48,1%)	5.698 (45,2%)	2,384 (2,120-2,680)
	> 3000	1.111 (7,2%)	383 (13,6%)	728 (5,8%)	5,289 (4,508-6,206)
	Perdido	2.687 (17,4%)	660 (23,5%)	2.027 (16,1%)	3,273 (2,863-3,743)
Ferritina (ng/ml)	< 350	2.239 (14,5%)	248 (8,8%)	1.991 (15,8%)	
	≥ 350	5.291 (34,4%)	818 (29,2%)	4.473 (35,5%)	1,468 (1,262-1,708)
	Perdido	7.871 (51,1%)	1.740 (62,0%)	6.131 (48,7%)	2,278 (1,976-2,627)
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	4-11	11.279 (73,2%)	1.925 (68,6%)	9.354 (74,3%)	
	< 4	1.989 (12,9%)	306 (10,9%)	1.683 (13,4%)	0,883 (0,775-1,007)
	> 11	1.681 (10,9%)	557 (19,9%)	1.124 (8,9%)	2,408 (2,151-2,695)
	Perdido	452 (2,9%)	18 (0,6%)	434 (3,4%)	0,202 (0,125-0,324)
Neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,7-7,5	11.446 (74,3%)	1.779 (63,4%)	9.667 (76,8%)	
	< 1,7	474 (3,1%)	84 (3,0%)	390 (3,1%)	1,170 (0,920-1,490)
	≥ 7,5	2.974 (19,3%)	907 (32,3%)	2.067 (16,4%)	2,384 (2,173-2,617)
	Perdido	507 (3,3%)	36 (1,3%)	471 (3,7%)	0,415 (0,295-0,585)
Linfocitos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1-4	6.395 (41,5%)	811 (28,9%)	5.584 (44,3%)	
	> 4	411 (2,7%)	90 (3,2%)	321 (2,5%)	1,930 (1,511-2,467)
	< 1	8.095 (52,6%)	1.868 (66,6%)	6.227 (49,4%)	2,065 (1,888-2,260)
	Perdido	500 (3,2%)	37 (1,3%)	463 (3,7%)	0,550 (0,391-0,775)
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	130-450	12.248 (79,5%)	2.094 (74,6%)	10.154 (80,6%)	
	> 450	288 (1,9%)	42 (1,5%)	246 (2,0%)	0,828 (0,595-1,152)
	< 130	2.376 (15,4%)	643 (22,9%)	1.733 (13,8%)	1,799 (1,625-1,992)
	Perdido	489 (3,2%)	27 (1,0%)	462 (3,7%)	0,283 (0,192-0,419)

ALT: transaminasa alanina aminotransferasa; AST: transaminasa aspartato aminotransferasa. CPK: creatina-quinasa; IC95%: intervalo de confianza al 95%; LDH: lactato deshidrogenasa; OR: odds ratio.

**Tabla 3.** Tratamientos instaurados en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario

Variable		Total, N (%)	Mortalidad 42 días		OR no ajustada (IC95%)
			Fallecen	Viven	
Oxigenoterapia*	No	5.317 (34,5%)	490 (17,5%)	4.827 (38,3%)	2,937 (2,647-3,259)
	Sí	10.084 (65,5%)	2.316 (82,5%)	7.768 (61,7%)	
Ventilación no invasiva	No	14.630 (95,0%)	2.451 (87,3%)	12.179 (96,7%)	4,240 (3,657-4,917)
	Sí	771 (5,0%)	355 (12,7%)	416 (3,3%)	
Ventilación mecánica	No	14.657 (95,2%)	2.484 (88,5%)	12.173 (96,6%)	3,739 (3,214-4,350)
	Sí	744 (4,8%)	322 (11,5%)	422 (3,4%)	
Lopinavir/Ritonavir	No	7.027 (45%)	1.353 (47,2%)	5.674 (44,5%)	0,894 (0,824-0,969)
	Sí	8.601 (55%)	1.511 (52,8%)	7.090 (55,5%)	
Remdesivir	No	15.596 (99,8%)	2.863 (100,0%)	12.733 (99,8%)	0,143 (0,020-1,051)
	Sí	32 (0,2%)	1 (0,0%)	31 (0,2%)	
Interferón beta	No	14.415 (92,2%)	2.484 (86,7%)	11.931 (93,5%)	2,191 (1,926-2,492)
	Sí	1.213 (7,8%)	380 (13,3%)	833 (6,5%)	
Hidroxicloroquina	No	2.925 (18,7%)	697 (24,3%)	2.228 (17,5%)	0,657 (0,597-0,724)
	Sí	12.703 (81,3%)	2.167 (75,7%)	10.536 (82,5%)	
Cloroquina	No	15.101 (96,6%)	2.758 (96,3%)	12.343 (96,7%)	1,127 (0,907-1,400)
	Sí	527 (3,4%)	106 (3,7%)	421 (3,3%)	
Otros antivirales <sup>†</sup>	No	15.462 (98,9%)	2.825 (98,6%)	12.637 (99,0%)	1,374 (0,957-1,971)
	Sí	166 (1,1%)	39 (1,4%)	127 (1,0%)	
Tocilizumab	No	14.917 (95,5%)	2.695 (94,1%)	12.222 (95,8%)	1,414 (1,184-1,689)
	Sí	711 (4,5%)	169 (5,9%)	542 (4,2%)	
Inmunosupresores <sup>‡</sup>	No	15.559 (99,6%)	2.851 (99,5%)	12.708 (99,6%)	1,035 (0,565-1,894)
	Sí	69 (0,4%)	13 (0,5%)	56 (0,4%)	
Anakinra	No	15.598 (99,8%)	2.854 (99,7%)	12.744 (99,8%)	2,233 (1,044-4,775)
	Sí	30 (0,2%)	10 (0,3%)	20 (0,2%)	
Azitromicina	No	6.932 (44,4%)	1.374 (48,0%)	5.558 (43,5%)	0,836 (0,771-0,907)
	Sí	8.696 (55,6%)	1.490 (52,0%)	7.206 (56,5%)	
Antimicrobiano	No	4.892 (31,3%)	607 (21,2%)	4.285 (33,6%)	1,879 (1,706-2,070)
	Sí	10.736 (68,7%)	2.257 (78,8%)	8.479 (66,4%)	
HBPM prof	No	3.986 (25,5%)	824 (28,8%)	3.162 (24,8%)	0,815 (0,745-0,892)
	Sí	11.642 (74,5%)	2.040 (71,2%)	9.602 (75,2%)	
HBPM tto	No	13.062 (83,6%)	2.152 (75,1%)	10.910 (85,5%)	1,947 (1,765-2,147)
	Sí	2.566 (16,4%)	712 (24,9%)	1.854 (14,5%)	
Corticoides	No	13.012 (83,3%)	2.041 (71,3%)	10.971 (86,0%)	2,497 (2,243-2,713)
	Sí	2.616 (16,7%)	823 (28,7%)	1.793 (14,0%)	
Bolo de corticoide	No	14.503 (92,8%)	2.517 (87,9%)	11.986 (93,9%)	2,124 (1,858-2,428)
	Sí	1.125 (7,2%)	347 (12,1%)	778 (6,1%)	

\*Oxigenoterapia alto y bajo flujo; <sup>†</sup>Otros antivirales: darunavir/cobicistat; darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat/tenofovir/emtricitavina y fosamprenavir; <sup>‡</sup>: Inmunosupresores: ciclosporina y tacrolimus. HBPM tto: heparina de bajo peso molecular a dosis de tratamiento; HBPM prof: heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas; IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio.

ingreso los siguientes: hidroxycloquina (81,3%), heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas (74,5%), antimicrobianos (68,7%), de los cuales el más frecuente fue azitromicina (en el 55,6% del total de pacientes), lopinavir/ritonavir (55,0%) y corticoides (16,7%).

En las tablas 1 a 3 se muestra el resultado del análisis bivariante de la relación de cada una de las variables con la mortalidad a los 42 días. En la tabla 4 se recogen los resultados del análisis multivariante. Así, en cuanto a las características demográficas y clínicas basales, se observó que proceder de una residencia (OR 1,938; IC95%: 1,686-2,227), mayor frecuencia respiratoria (OR 1,511; IC95%: 1,330-1,717), tener diabetes (OR 1,221; IC95%: 1,089-1,368), insuficiencia cardíaca (OR 1,477; IC95%: 1,256-1,736) y gravedad de neumonía media (OR 1,738; IC95%: 1,492-2,025) o alta (OR 2,940; IC95%: 2,746-3,491) se asociaron a una mayor mortalidad. Por el contrario, ser mujer (OR 0,769; IC95%: 0,684-0,863), tener una

menor edad (18-29 años: OR 0,097; IC95%: 0,039-0,24; 30-64 años OR 0,162; IC95%: 0,136-0,194; 65-79 años: OR 0,428; IC95%: 0,379-0,483), tener asma (OR 0,770; IC95%: 0,618-0,961) y ser profesional sanitario (OR 0,433; IC95%: 0,238-0,787) se asociaron a una menor mortalidad. Como puede verse en la tabla 4, las alteraciones basales en diversos valores analíticos (leucocitos, linfocitos, plaquetas, AST, LDH, procalcitonina, CPK, dímero-D, hemoglobina, proteína C reactiva y creatinina) se asociaron a una mayor mortalidad, con valores entre una OR 1,200 (IC95% 1,040-1,384) para un dímero D entre 500-3.000 ng/ml y una OR 2,175 (IC95% 1,601-2,954) para una AST > 100 U/l. Se asociaron a una reducción de mortalidad un recuento de plaquetas > 450 x 10<sup>3</sup> plaquetas/mm<sup>3</sup> (OR 0,593; IC95% 0,391-0,897), así como un valor de ALT entre 40-80 U/l (OR 0,726; IC95% 0,617-0,854) y > 80 U/l (OR 0,490; IC95% 0,373-0,643) y valores de creatinina

**Tabla 4.** Factores asociados a la mortalidad a los 42 días en pacientes ingresados por COVID-19 con análisis multivariante

Factores			Factores		
		OR (IC95%)			OR (IC95%)
Edad	> 80 años		ALT (U/l)	< 40	
	18-29 años	0,097 (0,039-0,240)		40-80	0,726 (0,617-0,854)
	30-64 años	0,162 (0,136-0,194)		≥ 80	0,490 (0,373-0,643)
	65-79 años	0,428 (0,379-0,483)		Perdido	0,859 (0,713-1,036)
Sexo	Hombre		LDH (U/l)	< 280	
	Mujer	0,769 (0,684-0,863)		280-360	1,264 (1,072-1,490)
Estancia en residencia	No			≥ 360	1,629 (1,403-1,892)
	Sí	1,938 (1,686-2,227)		Perdido	1,451 (1,221-1,725)
	Perdido	1,65 (1,252-2,175)	Procalcitonina (ng/ml)	< 0,5	
Profesional sanitario	No			> 0,5	1,844 (1,557-2,183)
	Sí	0,433 (0,238-0,787)		Perdido	1,275 (1,136-1,431)
	Perdido	0,712 (0,536-0,945)	CPK (U/l)	< 32	
Gravedad de la neumonía (CURB-65)	Bajo			32-294	1,135 (0,875-1,473)
	Medio	1,738 (1,492-2,025)		≥ 294	1,581 (1,161-2,153)
	Alto	2,940 (2,476-3,491)		Perdido	1,271 (0,982-1,645)
	Perdido	1,98 (1,678-2,338)	Dímero D (ng/ml)	< 500	
Saturación oxígeno (%)	> 96			500-3.000	1,200 (1,040-1,384)
	93-96	1,021 (0,84-1,242)		> 3.000	1,543 (1,263-1,885)
	88-93	1,559 (1,294-1,879)		Perdido	2,167 (1,817-2,584)
	< 88	1,751 (1,452-2,111)	Hemoglobina (g/dl)	11,6-17	
Perdido	1,187 (0,91-1,549)	< 11,6		1,45 (1,261-1,668)	
Frecuencia respiratoria*	No			≥ 17	1,194 (0,846-1,685)
	Sí	1,511 (1,330-1,717)		Perdido	1,297 (1,001-1,680)
	Perdido	1,08 (0,935-1,248)	Proteína C reactiva (mg/l)	< 20	
Diabetes mellitus	No			20-60	1,140 (0,965-1,348)
	Sí	1,221 (1,089-1,368)		60-120	1,166 (0,987-1,376)
	Perdido	0,467 (0,253-0,864)		> 120	1,235 (1,053-1,450)
Asma	No		Perdido	1,335 (1,004-1,773)	
	Sí	0,770 (0,618-0,961)	Creatinina (mg/dl)	0,5-0,9	
	Perdido	1,182 (0,842-1,659)		< 0,5	0,676 (0,468-0,976)
Insuficiencia cardíaca	No			> 0,9	0,951 (0,659-1,373)
	Sí	1,477 (1,256-1,736)	Perdido	0,563 (0,305-1,039)	
	Perdido	1,255 (0,869-1,813)	Ventilación no invasiva	No	
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	4-11			Sí	2,877 (2,378-3,480)
	< 4	1,102 (0,929-1,308)	Ventilación mecánica	No	
	> 11	1,328 (1,146-1,540)		Sí	3,471 (2,825-4,266)
	Perdido	0,126 (0,038-0,419)	Oxigenoterapia**	No	
Linfocitos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1-4			Sí	1,987 (1,739-2,271)
	> 4	1,241 (0,910-1,691)	HBPM prof	No	
	< 1	1,338 (1,194-1,499)		Sí	0,836 (0,741-0,942)
	Perdido	2,211 (1,127-4,334)	Hidroxicloroquina	No	
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	130-450			Sí	0,707 (0,615-0,813)
	> 450	0,593 (0,391-0,897)	Corticoides	No	
	< 130	1,571 (1,372-1,798)		Sí	1,425 (1,248-1,627)
	Perdido	0,819 (0,337-1,987)	Lopinavir/Ritonavir	No	
AST (U/l)	< 50			Sí	1,158 (1,033-1,300)
	50-100	1,349 (1,137-1,601)	Interferón beta	No	
	≥ 100	2,175 (1,601-2,954)		Sí	1,507 (1,266-1,794)
	Perdido	1,237 (1,086-1,409)	Tocilizumab	No	
Bolo de corticoides	< 50			Sí	0,761 (0,603-0,960)
	50-100	1,349 (1,137-1,601)	Azitromicina	No	
	≥ 100	2,175 (1,601-2,954)		Sí	0,870 (0,779-0,970)
	Perdido	1,237 (1,086-1,409)	Perdido	1,421 (1,179-1,712)	

\*Frecuencia respiratoria > 24 rpm. \*\*Oxigenoterapia alto y bajo flujo.

ALT: transaminasa alanina aminotransferasa; AST: transaminasa aspartato aminotransferasa; CPK: creatina-quinasa; HBPM prof: heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas; IC95%: intervalo de confianza al 95%; LDH: lactato deshidrogenasa; OR: odds ratio.

< 0,5 mg/dl (OR 0,676; IC95% 0,468-0,976). Por último, en cuanto a los tratamientos instaurados en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario, el soporte respiratorio se mostró asociado a una mayor mortalidad, tanto la oxigenoterapia (OR 1,987; IC95%: 1,739-2,271), como la ventilación no invasiva (OR 2,877; IC95%: 2,348-3,480) y la ventilación mecánica (OR 3,471; IC95%: 2,825-4,266). La farmacoterapia con interferón beta (OR 1,507; IC95%: 1,266-1,794), corticoides, tanto pautados (OR 1,425; IC95%: 1,248-1,627) como en bolos (OR 1,421; IC95%: 1,179-1,712), y lopinavir/ritonavir (OR 1,158; IC95%: 1,033-1,300) se asociaron a una mayor mortalidad; por el contrario, se asociaron a una menor mortalidad los tratamientos con hidroxiquina (OR 0,707; IC95%: 0,615-0,813), tocilizumab (OR 0,761; IC95%: 0,603-0,960), heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas (OR 0,836; IC95%: 0,741-0,942) y azitromicina (OR 0,870; IC95%: 0,779-0,970).

## Discusión

Este artículo analiza la asociación entre la mortalidad a 42 días y un amplio número de variables clínicas, demográficas y de parámetros analíticos recogidos al ingreso hospitalario de pacientes con COVID-19. El estudio de los factores asociados a la mortalidad permite un mejor conocimiento de esta enfermedad y una mejor estratificación de los pacientes para la gestión clínica de los recursos dedicados a su tratamiento. El empleo de la mortalidad a 42 días como variable de resultado va más allá de la mortalidad hospitalaria, y recoge la posible mortalidad tras el alta. El Registro Español de Resultados de la Farmacoterapia frente a la COVID-19 de la SEFH presenta un alto número de pacientes incluidos, el 80% de ellos recogidos en marzo de 2020 (primera ola), lo que ofrece cierta homogeneidad en cuanto a la casuística, e incluye un elevado número de centros hospitalarios representativos de todo el territorio nacional. Por simplificación logística, se limitó el número de pacientes incluidos por centro a 200, lo cual puede inducir a una sobrerrepresentación de hospitales pequeños; mientras que en los hospitales grandes podrían incluirse sólo los primeros pacientes, siendo probablemente menor el nivel de experiencia y evidencia sobre los tratamientos. Buscando reducir el sesgo de esta selección, en todos los hospitales con más de 200 pacientes con hospitalización por COVID-19 que participaron en el registro se realizó un muestreo aleatorio. Además, el trabajo presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta para la interpretación de los resultados. Al tratarse de un estudio observacional y la recopilación retrospectiva en algunos datos, es posible que las asociaciones descritas entre cada variable y la mortalidad esté afectada por sesgos o factores de confusión. Este diseño no es adecuado para comprobar el efecto de los tratamientos. Por una parte, al tratarse de los inicios de la pandemia, existía una clara falta de evidencia en la elección de los tratamientos, y la mayor parte de los pacientes recibieron múltiples tratamientos a lo largo de su hospitalización. Por otra parte, al incluirse en el análisis la farmacoterapia como una característica basal más, se prefijó un tiempo de 48 horas desde el ingreso para determinar qué paciente había recibido un tratamiento. Esto dificulta la interpretación del resultado del análisis multivariante sobre la farmacoterapia, ya que los pacientes que no recibieron un tratamiento determinado en las primeras 48 horas del ingreso pudieron recibirlo más adelante. En el momento en que estos lo reciben, cabe la posibilidad de que su estado de salud final se modifique, lo que introduce una fuente de sesgo difícil de eliminar.

Al inicio de la pandemia, la escasa evidencia llevó a que el principal tratamiento para la COVID-19 en nuestra cohorte fuese la hidroxiquina, empleada en más del 80% de los pacientes<sup>6</sup>. Esto explica la contradicción con la evidencia disponible actualmente, donde varias revisiones sistemáticas no han encontrado un beneficio sobre la mortalidad<sup>7,8</sup> y sí un aumento de eventos adversos. Actualmente, dexametasona es el tratamiento de referencia en pacientes con necesidad de soporte respiratorio<sup>9,10</sup>, que fueron el 75,3% de los pacientes analizados en este registro. Aun así, sólo el 16,7% recibió tratamiento con corticoides en las primeras 48 horas. En el análisis desarrollado, aquellos pacientes que recibieron corticoterapia tras las primeras 48 horas fueron clasificados en el análisis como pacientes no tratados con corticoterapia. En cambio, y a la luz de la evidencia, resulta verosímil que estos pacientes obtuvieron un beneficio de la corticoterapia y, sin embargo, en el análisis estadístico al recaer en el grupo que no recibió corticoterapia genere una información contradictoria respecto a los resultados de RECOVERY<sup>11</sup>. Adicionalmente, también resulta probable que aquellos que recibieron corticoides fueran los

más graves, implicando un sesgo de selección<sup>12</sup>. Evidencia posterior ha puesto de manifiesto que el uso de corticoides está indicado en pacientes con estado grave y crítico<sup>10,13</sup>, no ofreciendo beneficio en casos leves y moderados<sup>14</sup>. El otro tratamiento que hasta la fecha ha mostrado algún efecto sobre la reducción de la mortalidad es tocilizumab<sup>15</sup>. Según los datos de nuestro registro, fue administrado dentro de las primeras 48 horas a un 4,5% de los pacientes. El análisis bivariable inicial mostró una OR 1,414 (IC95% 1,184-1,689), mientras que el análisis ajustado por el resto de variables mostró un cambio en la asociación de tocilizumab, mostrando un efecto protector sobre la mortalidad a 42 días, con una OR 0,768 (IC95% 0,609-0,969). Esto es consistente con los resultados de ambos estudios<sup>15</sup>, y podrían ser el reflejo de su uso en pacientes con COVID-19 progresivo (proteína C reactiva  $\geq$  75 mg/l y Sat O<sub>2</sub> < 92%) o en pacientes en estado crítico dentro de las primeras 48 horas de ingreso.

Tras ajustar en el modelo multivariante, padecer diabetes y ser hombre se mostraron como factores asociados a la mortalidad. Según la literatura científica, esta asociación puede estar determinada por el aumento en expresión de la enzima convertidora de angiotensina-peptidasa 2 (ECA2), que es la puerta de entrada del virus SARS-CoV-2<sup>16</sup>. Concretamente, en la hiperglucemia debida a la diabetes, la entrada del virus en las células inmunes se podría ver favorecida al estar aumentada la expresión de ECA2<sup>17</sup>, mientras que aquellos pacientes con asma presentan una menor expresión de esta enzima<sup>18</sup>. En cuanto a las diferencias según el sexo, además de las diferencias anatómicas, hormonales y de estilos de vida, ya contrastadas en la epidemia SARS del 2003<sup>19</sup>, parece que también existen diferencias en la respuesta del sistema inmune que hace a los hombres más vulnerables a la infección por COVID-19<sup>20</sup>.

En cuanto a la asociación con los parámetros analíticos de nuestro análisis, es bien sabido que, en el control de la infección viral, los linfocitos desempeñan un papel esencial en la respuesta inflamatoria y en la homeostasis. Así, la linfopenia debida a la destrucción de linfocitos (particularmente linfocitos T) y el agotamiento causado por la invasión del virus, se muestra con consistencia como un factor de mal pronóstico<sup>21,22</sup>. Los hallazgos de nuestro estudio coinciden con otros parámetros clínicos descritos en la literatura científica que se muestran asociados a una mayor gravedad y mortalidad de la COVID-19, como la elevación de LDH, proteína C reactiva, procalcitonina, CPK, plaquetas y dímero D<sup>23,24</sup>.

Un resultado esperable fue el aumento de mortalidad en pacientes que requirieron oxígeno suministrado externamente (oxigenoterapia, ventilación no invasiva o ventilación mecánica) para mantener una saturación adecuada, así como en pacientes con mayor puntuación en la escala CURB-65. Estos hallazgos son consistentes con factores identificados previamente<sup>25,26</sup>.

En cuanto al seguimiento de la mortalidad hasta 42 días, desarrollado para valorar un posible incremento de mortalidad residual tras el alta, supone un seguimiento de mayor madurez en comparación con otros estudios observacionales<sup>5,27,28</sup> y ensayos clínicos<sup>11,29</sup>, que tienen como variable principal la mortalidad a los 28 días. En nuestro estudio, la mortalidad tras el alta hospitalaria fue de un 0,7%, lo que incrementó la mortalidad de un 17,5% a un 18,2%. Esto supone una evidencia de la necesidad de un seguimiento a más largo plazo, y podría suponer un elemento de interés a la hora de valorar la madurez en el seguimiento de los resultados de los diferentes estudios que puedan desarrollarse en COVID-19.

Los resultados del Registro Español de Resultados de la Farmacoterapia frente a la COVID-19 de la SEFH, con una representación amplia de la población que requirió ingreso hospitalario por COVID-19 durante la primera ola, y con un seguimiento prolongado de la mortalidad, ponen de manifiesto la posible utilidad pronóstica de algunos valores basales analíticos, así como de algunas características de la presentación clínica que puede ayudar a mejorar el manejo de una enfermedad.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

A María del Carmen Valcárcel Cabrera, de la Escuela Andaluza de Salud Pública, y a todas aquellas personas que han cumplimentado el registro RERFAR (Anexo 1).

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Protocolo

El protocolo fue publicado en la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Disponible en: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=34344>

## Presentación en congresos

Los resultados preliminares de este artículo fueron presentados en el XXXIX Reunión anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) – XVI congreso de la Asociación Portuguesa de Epidemiología – IX congreso SESPAS. LEÓN, 7-10 DE SEPTIEMBRE DE 2021.

## Aportación a la literatura científica

El impacto económico y social de la pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 no tiene precedentes, causando un elevado número de defunciones. Este estudio recoge los resultados del Registro Español de Resultados de la Farmacoterapia frente a la COVID-19 incluyendo más de 15.000 pacientes ingresados. Los resultados son consistentes con otros estudios que muestran la asociación de determinados valores basales analíticos y sociodemográficos con la mortalidad por COVID-19.

### Anexo 1. Profesionales que han contribuido al estudio

Centro	Colaborador
Agencia Sanitaria Pública de Poniente	JUAN ENRIQUE MARTÍNEZ DE LA PLATA, ALBA MARTOS ROSA
ALTHAIA Hospital Sant Joan de Deu	M. ANTONIA PLANAS FONT, ANTONIA BALET DUAT, PILAR ALONSO CASTELL, QUERALT MORENO GIL, CRISTINA PÉREZ RECHE, NURIA SALA VILAJOSANA
Badalona Servei Asistencial	NIEVES MURO PEREA, RAMÓN GARCÍA PARICIO, M. CARMEN PÉREZ NAVARRO, ANDREA CORDERI SIERRA, BEGOÑA PASCUAL ARCE
Clínica IMQ Zorrotzaurre	MERCEDES ECHEVERRÍA ROCA, CRISTINA GARAY SARRIA
Complejo Hospitalario de Badajoz	CARMEN REDONDO GALÁN, M. DOLORES RIVAS RODRÍGUEZ, MARÍA FERRIS VILLANUEVA, SUSANA MARTÍN CLAVO, LUIS MANUEL BRAVO GARCÍA-CUEVAS, JUAN FRANCISCO RANGEL MAYORAL
Complejo Hospitalario de Cáceres	PALOMA BARRIGA RODRÍGUEZ
Complejo Hospitalario de Canarias	CRISTINA ROMERO DELGADO, JONATHAN GONZÁLEZ GARCÍA
Complejo Hospitalario de Navarra	CRISTINA MAGRO VÁZQUEZ, RAMÓN SAN MIGUEL ELCANO, FERRÁN CAPDEVILA BASTONS, LEIRE ULACIA EPELDE, ESTHER LACALLE FABO, SONIA ASENJO SEGOVIA, ANA LAMAS PILLO, GUILLERMO PINILLA LEBRERO, JUAN JOSÉ BELOQUI LIZASO, AMAYA ARRONDO VELASCO, REGINA JUANBELTZ ZURBANO, ANDREA RODRÍGUEZ ESQUIROZ, DANIEL FRESAN RESTITUTO, MARÍA CALVO ALBELOA, PAULA ALDAVE COBOS, ISABEL ORTEGA BELIO, ÁLVARO AGULLO FENOLL, LORENA NOVAJARQUE SALA, DIANA TEJADA MARÍN
Complejo Hospitalario de Orense	ARON MISA GARCÍA, LUCÍA GRANDIO LEIVAS, MARÍA DOMÍNGUEZ GUERRA, AUREA MARÍA GÓMEZ MÁRQUEZ, BELÉN PADRÓN RODRÍGUEZ, LAURA CASADO VÁZQUEZ, MARÍA PERFECTA FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, VIRGINIA LOIS ÁLVAREZ, FRANCISCO TOJA CAMBA, LUCÍA CID CONDE, M. DEL CARMEN LÓPEZ DOLDAN
Complejo Hospitalario de Santiago	ANA CASTRO BALADO, MARÍA TERESA RODRÍGUEZ JATO, IRIA VARELA REY, MANUEL BUSTO IGLESIAS, HELENA ESTEBAN CARTELLE, JAIME GONZÁLEZ LÓPEZ, JOSÉ SEIJAS AMIGO, BEGOÑA CARDESO PAREDES, LAURA GARCÍA QUINTANILLA
Complejo Hospitalario de Toledo	SILVIA GONZÁLEZ SUÁREZ, ANA DOMÍNGUEZ BARAHONA, ANA ROSA RUBIO SALVADOR, MANUEL ALBERTO TOLEDO AVIA
Complejo Hospitalario Pontevedra	PATRICIA IGLESIAS NEIRO, M. ROSARIO OLIVERA FERNÁNDEZ, FRANCISCA FERNÁNDEZ RIBEIRO, ANA BALLESTER VIEITEZ, FERNANDO BUSTELO PAZ, LARA GONZÁLEZ FREIRE, CLAUDIA BARCA DIEZ, ROSA M. GIMÉNEZ CANDELA, SILVIA BOULLOSA LALE, CARLOS CRESPO DIZ
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	ISABEL LAURA CAMPANO PÉREZ, M. JOSÉ MAURIZ MONTERO, SARA GONZÁLEZ PIÑEIRO, TERESA M. CALLEJA CHUCLA, M. TERESA RABUÑAL ÁLVAREZ, M. SANDRA ALBIÑANA PÉREZ, PURIFICACIÓN CID SILVA, MARTA CALVIN LAMAS
Consorti Sanitari l'Ainoia	JUAN JOSÉ SERRAIS BENAVENTE, ALEXANDRA RETAMERO DELGADO, VIRGINIA CHARQUES TRALLERO, DANIEL FERRÁNDEZ MARTÍ, MARCEL LA CAMPS FERRER
Fundació Hospital Esperit Sant	ANTONIO BOIX MONTAÑÉS, EVA FERNÁNDEZ CAÑABATE, MIRIAM MAROTO HERNANDO, MARCOS LÓPEZ NOVELLE, NURIA MISERACHS ARANDA
Hospital Alto Deba	SAIOA DOMINGO ECHABURU, AINHOA URRUTIA LOSADA, LOREA ARTECHE EGUIZÁBAL
Hospital Alto Guadalquivir	M. AURORA ZAMORA ARDOY, MARÍA DOLORES ALVARADO FERNÁNDEZ, LORENZO VILALOBOS TORRES
Hospital Álvaro Cunqueiro	NOEMÍ MARTÍNEZ LÓPEZ DE CASTRO, M. PILAR ASCUNCE SALDAÑA, INÉS CASTRO NÚÑEZ, CRISTINA VÁZQUEZ LÓPEZ, AIDA LÓPEZ LÓPEZ, CARMEN GALLASTEGUI OTERO, BELÉN LEBOREIRO ENRÍQUEZ, CECILIA ARROYO CONDE, SONIA GONZÁLEZ COSTAS, CRISTINA CASANOVA MARTÍNEZ, ELENA YAIZA ROMERO VENTOSA, KARINA LORENZO LORENZO, ANA REGUEIRA ARCAZ, EVA CAMPELO SÁNCHEZ, LUIS OTERO MILLÁN, DAVID ROBLES TORRES, NEREA GARCÍA BELOSO, MIRIAM ÁLVAREZ PAYERO, NATIVIDAD LAGO RIVERO, MARISOL SAMARTÍN UCHA, M. DEL MAR LÓPEZ-GIL OTERO
Hospital Arganda del Rey	SILVIA BUENDÍA BRAVO, ANA MARÍA IGLESIAS BOLAÑOS, CRISTINA CAPILLA MONTES, OLAIA SERNA ROMERO
Hospital Arnau de Vilanova	LUCÍA RUBIO ALONSO, ELISA PASCUAL JIMÉNEZ, MARTA BELLO CRESPO, MIGUEL ÁNGEL RAMOS GIL, MÓNICA MONTERO HERNÁNDEZ, MARTA GILBERT SOTOCA, IRENE MANGUES BAFALLUY, JUDIT RIUS PERERA, PILAR TABERNER BONASTRE, SONIA GEA NAVARRETE, SANTIAGO MONTESINOS ORTI, FCO. IGNACIO TORRES BONDIA, ALVAR SANTIUSTE ROMÁN, JUAN CARLOS PÉREZ PONS, ARTURO MORALES PORTILLO

**Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio**

Centro	Colaborador
Hospital Arquitecto Marcide	EVA FRAGA BUENO, ISAURA RODRÍGUEZ PENIN, ALBA MARÍA FERNÁNDEZ VARELA, M. ISAURA PEDREIRA VÁZQUEZ, IRIA RODRÍGUEZ LEGAZPI, TANIA GONZÁLEZ FURELOS
Hospital Can Misses	FERNANDO BECERRIL MORENO
Hospital Carlos Haya	TERESA CHINCHILLA ALARCÓN, ANDRES PINTADO ÁLVAREZ, LUCÍA YUNQUERA ROMERO, JUAN JOSÉ ALCARAZ SÁNCHEZ, ROCÍO ASENSI DÍEZ, ANTONIO JESÚS IBÁÑEZ ASPIZUA, CRISTINA FERNÁNDEZ CUERVA
Hospital Central de Asturias	ARÁNZAZU ARIAS MARTÍNEZ, CRISTINA CALZÓN BLANCO, ÁNGELA PIERAS LÓPEZ
Hospital Central de la Cruz Roja	ENC. PILAR TEJADA GONZÁLEZ, RAQUEL FUENTES IRIGOYEN, OLGA TORNERO TORRES, PABLO MONTEJANO HERVÁS
Hospital Clinic	NURIA SOCORO YUSTE, SÁNIA RUIZ BOY, MONTSERRAT RODRÍGUEZ REYES
Hospital Clínico de San Carlos	GONZALO HERNANDO LLORENTE, CRISTINA GONZÁLEZ MARTÍN, AINHOA ARENAZA PEÑA, MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ CABEZAS, SUSANA HERNÁNDEZ TAPIAS, NURIA FERNÁNDEZ PIÑEIRO, JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ SESMERO, MARTA SAENZ DE TEJADA LÓPEZ, CRISTINA GONZÁLEZ PÉREZ, M. PAZ PACHECO RAMOS, ROCÍO MANZANO LORENZO, MARÍA MOLINERO MUÑOZ, JOSÉ CARLOS TALLÓN MARTÍNEZ, ANA GARCÍA SACRISTÁN, M. DOLORES ZAMORA BARRIOS
Hospital Clínico de Valencia	DIEGO V. CANO BLANQUER, MERCEDES JIMÉNEZ HEREDIA, ÁLVARO GÓMEZ PERALES, PILAR PONCE ORTEGA, CARMEN CARRIÓN CARRIÓN
Hospital Comarcal de Blanes	JULIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ, EVA M. MARTÍNEZ BERNABÉ, PAULA PENA VILLANUEVA
Hospital Comarcal de Inca	MARÍA JAUME GAYA
Hospital Comarcal de Melilla	SALVADOR ANTONIO SERNA JUAN, LAILA DANI BEN ABDEL-LAH
Hospital Costa del Sol	MANUELA MORENO SANTA MARÍA, MARTA EGUILUZ SOLANA, MARTA MIRANDA MAGAÑA, ELENA ÁLVARO SANZ, BEGOÑA TORTAJADA GOITIA
Hospital de Barbanza	HECTOR JOSÉ MOZO PEÑALVER, ESTHER ESPINO PAISAN
Hospital de Basurto	JULIA FERNÁNDEZ URÍA, MILAGROS ÁLVAREZ LAVIN, ANA VICTORIA AGUIRREZÁBAL ARREDONDO, MONTSERRAT ALONSO DÍEZ, ELENA RUIZ DE VELASCO ARTAZA, ÍKER ELGUEZABAL ELGUEZABAL, ELISABET OÑATE MUZAS, UNAI BLÁZQUEZ URTIZBEREA, ELISABETE ARDANZA ARAMBURU, CLARA VILA GALLEGO, AMAIA LLONA ARMADA, MAITE VARA URRUCHUA, ANA REVUELTA AMALLO, ERDOTZA GARATE GOITIA, SARA VALLINAS HIDALGO, NAIARA MIRIAM PARDO SANTOS
Hospital de Bellvitge	ÁNGELA ALCALA SOTO, DOLORES COMAS SUGRAÑES, CLARA RIBERA PUIG, SARA OTERO TORRES, MONTSERRAT COLLS GONZÁLEZ, MIRIAM CASELLAS GIBERT, NURIA PADULLES ZAMORA, ARIADNA PADULLES ZAMORA, POL CLERIES ROVIRA, EUGENIA SANTACANA JUNCOSA, SARA COBO SACRISTÁN, MIRIAM MUÑOZ BOLAÑO, MÓNICA GONZÁLEZ LAGUNA, LORENA SANTULARIO VERDÉ, MAR RONDA SERRAT, ANA SUÁREZ-LLEDO GRANDE, MÓNICA ESTOPIÑA ANTOLI, ELISABET LEIVA BADOSA
Hospital de Cabueñes	GRACIA MARÍA MODROÑO RIAÑO, IRIA MARÍA YAÑEZ GONZÁLEZ, CRISTINA MARTÍNEZ-MÉGICA BARBOSA
Hospital de Ciudad Real	MARTA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Hospital de Cruces	IDOIA BILBAO MESEGUER, MONIKE DE MIGUEL CASCON, AINARA CAMPINO VILLEGAS, BEATRIZ BAZA MARTÍNEZ, SAIOA SAUTUA LARREATEGI, MARTA LURI FERNÁNDEZ DE MANZANOS, MIKEL CASTAÑO LÓPEZ, LEOCADIO RAFAEL LÓPEZ GIMÉNEZ
Hospital de Elche	ANA CRISTINA MURCIA LÓPEZ, CARMEN MATOSES CHIRIVELLA, LETICIA SORIANO IRIGARAY
Hospital de Elda	FRANCISCO MENDOZA OTERO, MARINA REAL PANISELLO, CARMEN HERNÁNDEZ PRATS, MARÍA AMAT DÍAZ, EVA M LEGIDO PERDICES, NURIA BUJALDON QUEREJETA, M CARMEN RODRÍGUEZ SAMPER, MARÍA REMEDIOS CANDELA BOIX, AMPARO TALENS BOLOS
Hospital de Fuenlabrada	EVA M. GARCÍA REBOLLEDO, ARANCHA POU ALONSO, CRISTINA BRAVO LÁZARO, CAROLINA MARIÑO MARTÍNEZ
Hospital de Getafe	CRISTINA MARTÍN BLAS, IRENE CAVADA CARRANZA, ROCÍO VÁZQUEZ SÁNCHEZ, PAULA LÓPEZ MÉNDEZ, MARÍA EUGENIA MARTÍNEZ NUÑEZ, MARIAM HUAZI VEGA, ALBERTO ONTENIENTE GONZÁLEZ, TERESA MOLINA GARCÍA
Hospital del Henares	MIRIAM HEREDIA BENITO, FEDERICO TUTAU GÓMEZ, MARTA GALLEGO ÚBEDA, GERMÁN BLANCO SÁNCHEZ, M. ÁNGELES CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA, BEATRIZ MONJE GARCÍA, MARÍA TOVAR POZO
Hospital de Hondarribia	IDOIA MICHELENA HERNÁNDEZ, M. CARMEN ARIZ ARNEDO
Hospital de Jaén	M. TRINIDAD VÍLchez MEDINA, M. JOSÉ BARBERO HERNÁNDEZ, JUAN JEREZ ROJAS, RAQUEL CLARAMUNT GARCÍA, YLENIA JIMÉNEZ LÓPEZ, CARMEN LUCÍA MUÑOZ CID, MARÍA ISABEL SIERRA TORRES, CAROLINA ALARCÓN PAYER, NATALIA GARCÍA GÓMEZ, M. PILAR LÓPEZ LÓPEZ, ENCARNACIÓN PÉREZ CANO, ANA MARÍA LÓPEZ LÓPEZ, JUAN FCO. MARÍN POZO
Hospital de la Ribera	CELIA APARICIO RUBIO, ANA PELUFO PELLICER, GEMA SARRIO MONTES, EMILIO MONTEAGUDO SANTOLAYA, LAURA CEBRIÁN LARA, PAULA GARCÍA LLOPIS, GONZALO ANTONINO DE LA CÁMARA, ROSA MARÍA COLOM MORENO, MANUEL PRIETO CASTELLO, EVA HERNÁNDEZ LORENTE
Hospital de La Vega Lorenzo Guirao	INMACULADA SÁNCHEZ MARTÍNEZ, FRANCISCO VALIENTE BORREGO, MARÍA MUROS ORTEGA
Hospital de Mataró	LAIA PÉREZ CORDÓN, MARC BITLLOCH OBIOLS, JAVIER DELGADO RODRÍGUEZ, LLUIS CAMPINS BERNADAS

**Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio**

Centro	Colaborador
Hospital de Mendaro	NAROA GÓMEZ TUERO, AINHOA ASENSIO BERMEJO, LIBE MORAZA GARCÍA, OLGA VALBUENA PASCUAL, MARTA ESTEBAN SÁNCHEZ
Hospital de Pozoblanco	ISABEL VIGUERA GUERRA
Hospital de Sant Pau	GEMMA GARRIDO ALEJOS, REBECA PELEGRÍN CRUZ, DAVID MEDINA CATALÁN, PAU RIERA ARMENGOL, ADRIAN PLAZA DÍAZ, LUCÍA VALLEZ VALERO, IRENE CONEJO MARÍN, ANNA DE DIOS LÓPEZ, LAURA VILLAMARÍN VALLEJO, NURIA JORBA BERTRÁN, LAURA GRAS MARTÍN, NÚRIA MAS MALAGARRIGA, BEATRIZ LUCAS ALCAHUIZ, EDURNE FERNÁNDEZ DE GAMARRA MARTÍNEZ, JESÚS RUIZ RAMOS, LAIA LÓPEZ VINARDELL, JAN THOMAS DE POURCQ, NOE GARIN ESCRIBA
Hospital de Terrassa	MIREIA FUSTER BARRERA, M. CARMEN SOLERA ARMENGOL, MANUELA GONZÁLEZ NAVARRO, MARIONA ROCA ANDREU, GEMMA MARTÍNEZ GONZALVO, MARTA HERNÁNDEZ GRISO
Hospital de Tomelloso	FRANCISCO FERRER SOLER, ALEJANDRO RODRÍGUEZ DELGADO, PIEDAD LÓPEZ SÁNCHEZ
Hospital de Torrecárdenas	BEATRIZ TAUSTE HERNÁNDEZ, SUSANA CIFUENTES CABELLO
Hospital de Urduliz	ESTÍBALIZ PÉREZ DÍEZ, EGUZKIÑE IBARRA GARCÍA, OLATZ IBARRA BARRUETA
Hospital de Villarrobledo	PABLO PÉREZ HUERTAS, NURIA MONTEAGUDO MARTÍNEZ, ANA ISABEL FERNÁNDEZ MARCHANTE, EVA GARCÍA MARTÍNEZ
Hospital de Zumárraga	ISABEL FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, ELENA OLLOQUIEGUI BIURRARENA, ARANTZA ZURUTUZA LÓPEZ, JOSÉ LUIS SALSAMENDI PÉREZ
Hospital del Tajo	SUSANA LORENZO GIMÉNEZ, LUIS ANTONIO PEDRAZA CEZÓN, ANA ANDRÉS ROSADO
Hospital Doctor Peset	CARLOS BRAVO CRESPO, JUAN PABLO ORDOVÁS BAINES, ORETO RUIZ MILLO, AZAHAR SANCHO ARTES, CARLOS CORTES SÁNCHEZ, SARA GIMÉNEZ GINER, JAVIER POLO DURÁN, PILAR CAMPILLOS ALONSO, MERCEDES ALMELA TEJEDO, ANA CRISTINA CERCOS LLETI, BEGOÑA PORTA OITRA, MARTA HERMENEGILDO CAUDEVILLA, ANA SENDRA GARCÍA, ANTONI LLOPIS ALEMANY, ÁNGEL MARCOS FENDIAN, JOSÉ LUIS SÁNCHEZ GONZÁLEZ, MÓNICA CLIMENTE MARTI
Hospital Dos de Maig	M. TERESA BARRERA PUIGDOLLERS, OLGA CARRASCOSA PIQUER
Hospital El Bierzo	JULIO VALDUEZA BENEITEZ, MARÍA NOGUEROL CAL, SUSANA VÁZQUEZ TROCHE, MARÍA ENCINA GARCÍA MAYO, BIBIANA LÓPEZ VIRTANEN
Hospital El Pilar	DANIEL SERRANO BARRENA
Hospital FREMAP de Majadahonda	AIXA FERNÁNDEZ ESTALELLA
Hospital Fundación Alcorcón	JOSÉ JAVIER MARTÍNEZ SIMÓN, SARA ÁLVAREZ ATIENZA, MONTSERRAT PÉREZ ENCINAS, MARÍA DOMÍNGUEZ BACHILLER, ÁLVARO PRIETO CALLEJERO, PAULA ROLDÁN NAVARRO, ISABEL PLO SECO, ANA M. GÓMEZ PEDRERO, PIEDAD TORO CHICO, ANA MARÍA MARTÍN DE ROSALES CABRERA, ESTEFANÍA ZHAN ZHOU, PATRICIA SANMARTÍN FENOLLERA, LUCÍA CARRASCO PIERNAVIEJA, SIRA SANZ MÁRQUEZ, IRENE SALVADOR LLANA, IVÁN OTERINO MOREIRA
Hospital Fundación de Calahorra	AMELIA APARICIO FERNÁNDEZ
Hospital Fundación Jiménez Díaz	FRANCISCO JAVIER BECARES MARTÍNEZ, CARLOS DE GOROSTIZA FRÍAS, MACARENA BONILLA PORRAS
Hospital Fundación Puigvert	RAQUEL LÓPEZ MARTÍNEZ, NERIA SOLA FABRE, MARTA MULLERA MARTÍ
Hospital G. Álava sede Txagorritxu	ANE LARRABEITI ECHEVARRÍA, VICTORIA GOITIA RUBIO
Hospital Galdakao-Usansolo	ANA M. DE JUAN ARROYO, M. JOSÉ MARTÍNEZ BENGOCHEA, MIRIAM BUSTOS MARTÍNEZ, ANA IGLESIAS LAMBARRI, FRANCISCO JAVIER GOIKOLEA URIARTE, JAVIER PERAL AGUIRREGOITIA, AMAIA SANTOS IBÁÑEZ, GARAZI MIRON ELORRIAGA, MILAGROS COBAS BELSO, LARA MENÉNDEZ LIENDO, OHIANA MORA ATORRASAGASTI, ANE GÓMEZ DE SEGURA SAROBE, ITZIAR IBARRONDO LARRAMENDI, MAIALEN PALACIOS FILARDO, ITZIAR PALACIOS ZABALZA
Hospital García Orcogoyen	SHEILA MARTÍNEZ ITURRIAGA, ADRIANA BERMEJO BRAVO
Hospital General de Albacete	CRISTINA DEL POZO CARLAVILLA, ISABEL ACEBAL GÓMEZ, ISMAEL PÉREZ ALPUENTE, SERGIO PLATA PANIAGUA, MARÍA ROSA GARRIGUES SEBASTIÁ, ESTHER DOMINGO CHIVA, ANA VALLADOLID WALSH, MANUEL CLEMENTE ANDÚJAR, JOSÉ LUIS SÁNCHEZ SERRANO, MARÍA ROSA ORTIZ NAVARRO, SONIA RUIZ SÁNCHEZ, FRANCISCA SÁNCHEZ RUBIO, MARCA DÍAZ RANGEL, JUAN MANUEL COLLADO SANZ, BELÉN SERNA SERRANO, REBECA ALDAZ FRANCÉS, M. VICTORIA LERMA GAUDE, CRISTINA GARCÍA GÓMEZ, LUCÍA VICTORIO GARCÍA
Hospital General de Alicante	AMPARO BURGOS SAN JOSÉ, IVÁN BELTRA PICO, SANDRA BERNABÉU CASTELLÁ, CLAUDIA COLOMER AGUILAR, GERÓNIMA RIERA SENDRA, MARCOS DÍAZ GONZÁLEZ, JAVIER LÓPEZ-NIETO SEMPERE, ÁNGELA PASCUAL CARRASCO, DANIEL MARTÍNEZ-CABALLERO MARTÍNEZ, ISABEL ESPADAS GARCÍA, SEIRA CLIMENT BALLESTER, ANA MARÍA RAMÍREZ LÓPEZ, PATRICIO MAS SERRANO
Hospital General de Almansa	ROCÍO PARDO SÁNCHEZ, ANA RAMÍREZ CORCOLES, FRANCISCO TOMÁS PAGÁN NÚÑEZ, JOSÉ MARCO DEL RÍO
Hospital General de Castellón	SERGIO GARCÍA MUÑOZ, JULIA BODEGA AZUARA, M. DOLORES BELLES MEDALL, RAÚL FERRANDO PIQUERES, ESTHER VICENTE ESCRIG, JOSÉ EDO PEÑARROCHA, AARON PUPLA BARTOLL, MARÍA FORTANET GARCÍA, SILVIA CONDE GINER, TERESA CEBOLLA BELTRÁN, FCO. JAVIER MAIQUES LLACER, VIRGINIA BOZO RIBELLES, MARÍA SANTOS SAN SEGUNDO
Hospital General de Catalunya	PILAR MARCOS PASCUA

## Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio

Centro	Colaborador
Hospital General de Granollers	MARÍA ÁNGELES PÉREZ QUIROS, NURIA ALMENDROS ABAD, ALBA SOSA PONS, LAURA BORRÁS TRÍAS, MOHAMED SUFIAN AL-DIRRA TAHA, CARLOS SEGUI SOLANES, NURIA RUDI SOLA, ROSA RODRÍGUEZ MAURIZ
Hospital General de Segovia	LAURA ENRÍQUEZ OLIVAR, ALMUDENA AMORÓS PAREDES, MARTA CARMEN VIDAL IGLESIAS, TERESA RICO GUTIÉRREZ, MARÍA MORENO GARCÍA, LAURA MARÍN VENTURA, YOANA PÉREZ ROBRES, FRANCISCO RUIZ MOLINA, RAQUEL COLOMA PERAL
Hospital General de Valencia	ROBERTO MACÍA ECHEVARRÍAS, RAQUEL LAGUÍA SÁNCHEZ, ADOLFO MAGRANER MARTÍNEZ, EZEQUIEL MARTÍ BONMATI, M. ISABEL GIL GÓMEZ, PILAR BLASCO SEGURA, JAVIER MILARA PAYA, MARTA ZARAGOZA GONZÁLEZ, ALEJANDRO BERNALTE SESÉ, ANA MOYA GIL, JOAN SANFELIU GARCÍA, M. PILAR ORTEGA GARCÍA, SARA CARRASCOSA GARCÍA, PABLO PÉREZ VILLALÓN, ROBERTO PÉREZ GARCÍA, RAQUEL DEL RÍO SAN CRISTÓBAL, IRENE TOLEDO GUASP
Hospital General Universitario Santa Lucía	CRISTINA GONZÁLEZ PÉREZ-CRESPO, ELENA CONESA NICOLÁS, BÁRBARA FERNÁNDEZ LOBATO, AMELIA MARÍA CHICA MARCHAL, SARA NÚÑEZ BRACAMONTE, CELIA JUEZ SANTAMARÍA, CARMEN GARCÍA MATILLAS, MÓNICA MARTÍNEZ PENELLA
Hospital German Trias i Pujol	CARLES QUIÑONES RIBAS, ANNA MORALES TRIADO, MARLENE ÁLVAREZ MARTINS, LIDIA CARABIAS ANE, GLORIA CARDONA PEITX, ADRIÁN VILARIÑO SEIJAS, LAURA LAGUNA MARMOL
Hospital Gómez Ulla	JOSÉ RODRÍGUEZ ZARAUZ, ANTONIO DE JESÚS FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, PILAR PRATS OLIVÁN, VICENTE PALOMO MARTÍNEZ, ANA ACUÑA VEGA, LAURA PEDRAZA NIETO, PALOMA SÁNCHEZ LÓPEZ, PAULA GRANDA LOBATO, M. JESÚS MÉNDEZ FERNÁNDEZ
Hospital Gregorio Marañón	ESTHER CHAMORRO DE VEGA, SILVIA MANRIQUE RODRÍGUEZ, CARMEN GUADALUPE RODRÍGUEZ GONZÁLEZ
Hospital Infanta Cristina	M. DEL PILAR BAUTISTA SANZ, LUIS E. DEL HOYO GIL, RAQUEL MORENO DÍAZ, CAROLINA APEZTEGUIA FERNÁNDEZ, ELENA MATILLA GARCÍA
Hospital Infanta Elena	JULIA ESTAIRE GUTIÉRREZ, CRISTINA PALOMO PALOMO, MARÍA MERCEDES ROMERO ALONSO, DULCE GUERRA ESTÉVEZ
Hospital Infanta Leonor	ISMAEL ESCOBAR RODRÍGUEZ, ANA SUCH DÍAZ
Hospital Infanta Sofía	ELENA LÓPEZ ASPIROZ, YOLANDA LARRUBIA MARFIL, BELÉN GARCÍA DE SANTIAGO, CRISTINA GARCÍA YUBERO, ESTELA GARCÍA MARTÍN, LAURA PORTILLO HORCAJADA, ALICIA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, JESÚS LLORENTE GUTIÉRREZ, JUAN PABLO BARRO ORDOVÁS
Hospital Internacional Xanit	INMACULADA MARTÍNEZ-BROCAL OGAYAR, INMACULADA REYES TORRES
Hospital Jerez de la Frontera	CARMEN MARÍA CUADROS MARTÍNEZ, TRIANA GONZÁLEZ-CARRASCOSA VEGA, CRISTINA PUIVECINO MORENO, ALBERTO VARAS PÉREZ, VICTORIA VÁZQUEZ VELA, MARÍA DEL VALLE SÁNCHEZ-MATAMOROS PIAZZA, JESÚS FRANCISCO SIERRA SÁNCHEZ
Hospital Josep Trueta	ANNA DORDA BENITO, ANA PÉREZ PLASENCIA, QUERALT LÓPEZ NOGUERA, CRISTINA DÍEZ VALLEJO, ANNA FAYET PÉREZ
Hospital Juan Ramón Jiménez	M. DE LAS AGUAS ROBUSTILLO CORTÉS, ELOÍSA MÁRQUEZ FERNÁNDEZ, SALVADOR GRUTZMANCHER SAIZ, M. TERESA GARRIDO MARTÍNEZ, OLALLA MONTERO PÉREZ, ANA PELÁEZ BEJARANO, ISABEL MARÍA CARRIÓN MADROÑAL, IGNACIO GARCÍA GIMÉNEZ
Hospital La Fe	SILVIA VALERO GARCÍA, PALOMA ESCOBAR CAVA, M. JESÚS CUÉLLAR MONREAL, TOMÁS PALANQUES PASTOR, M. NIEVES VILA CLERIGUES, EVA ROMA SÁNCHEZ, M. JOSÉ RUIZ CALDES, CARMEN BORRELL GARCÍA, EDUARDO LÓPEZ BRIZ, JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS, MARÍA JOSÉ COMPANYY ALBIR, EMILIO MONTE BOQUET, M. AMPARO VÁZQUEZ POLO, CONCEPCIÓN BORRÁS ALMENAR, MARTA CORREA BALLESTER, LAURA LORENTE FERNÁNDEZ, MARÍA CENTELLES ORIA, INMACULADA BELTRÁN GARCÍA, OCTAVIO BALLESTA LÓPEZ, RUBÉN IGLESIAS GÓMEZ, JUAN EDUARDO MEGÍAS VERICAT, EDUARDO GUERRERO HURTADO, MARÍA MARTÍN CEREZUELA, ANTONIO SOLANA ALTABELLA, ELISA ZAMORA FERRER, MIREYA FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ANA ALEJANDRA GARCÍA ROBLES, M. JOSÉ FERNÁNDEZ MEGIA, M. VICENTA TARAZONA CASANY, M. REMEDIOS MARQUÉS MIÑANA, ALEJANDRA FERRADA GASCÓ, HUGO RIBES ARTERO, ASUNCIÓN ALBERT MARI, MARÍA TORDERA BAVIERA, ISABEL FONT NOGUERA
Hospital La Inmaculada	M. DEL CARMEN SÁNCHEZ MULERO, EVA ROMÁN MÁRQUEZ
Hospital La Luz	M. JOSÉ VICARIO ZUBIZARRETA
Hospital La Mancha Centro	CLARA NOTARIO DONGIL, ALEJANDRO MARCOS DE LA TORRE, MARÍA TERESA GÓMEZ LLUCH
Hospital La Paz	MARTA MORENO PALOMINO, FRANCISCO MORENO RAMOS, JAVIER ÁLVAREZ CRIADO, NURIA BLÁZQUEZ RAMOS, CRISTINA JIMÉNEZ NUÑEZ, ANA BELÉN ARANCÓN PARDO
Hospital La Princesa	SILVIA RUIZ GARCÍA, MARÍA PÉREZ ABANADES, M. DESAMPARADOS IBÁÑEZ ZURRIAGA
Hospital Lozano Blesa	RAQUEL GRACIA PIQUER, MERCEDES ARENERE MENDOZA, JOSÉ MANUEL VINUESA HERNANDO, MARÍA GALINDO ALLUEVA
Hospital Lucus Agustí	ANA MARÍA LÓPEZ-VIZCAÍNO CASTRO, PALOMA CASTELLANO COPA, JAIME GULIN DÁVILA, ALFONSO MARTÍNEZ PORTELA
Hospital Marqués de Valdecilla	TERESA GIMÉNEZ PODERÓS, DAVID GÓMEZ GÓMEZ
Hospital Mateu Orfila	GABRIEL MERCADAL ORFILA, CARLA LIÑANA GRANELL
Hospital Miguel Servet	ÁNGEL ESCOLANO PUEYO, ANDREA CASAJÚS NAVASAL, MIRIAM MERCHANT ANDREU, RAFAEL HUARTE LACUNZA, JOSÉ MANUEL REAL CAMPAÑA, OIHANA PASCUAL MARTÍNEZ, NATALIA DE LA LLAMA CELIS, ITZIAR LARRO DE LECIÑENA

**Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio**

Centro	Colaborador
Hospital Monte Naranco	MARÍA ANTONIA CANDAS VILLAR, CARMEN CARRILES FERNÁNDEZ, MARÍA ASUNCION GONZÁLEZ GONZÁLEZ
Hospital Morales Meseguer	SHEILA CLAVIJOS BAUTISTA, M. DOLORES NAJERA PÉREZ, TAIDA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Hospital Mutua de Tarrasa	JORGE NICOLÁS PICO, LAURA MARÍA MARTÍNEZ LÓPEZ
Hospital Nacional de Paraplégicos	ALBA SALGUERO OLID
Hospital Niño Jesús	ISABEL GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, MARGARITA CUERVAS-MONS VENDRELL, M. DEL PILAR GARCÍA RODRÍGUEZ, PILAR RANZ ORTEGA, DOLORES PILAR ITURGOYEN FUENTES, SILVIA MARTÍN PRADO, M. TERESA POZAS DEL RÍO
Hospital Nuestra Señora del Prado	M. CARMEN IRANZU APERTE, FRANCISCO JAVIER JULIÁ LUNA, BEATRIZ GONZÁLEZ JOGA, CARLOTA ROMERO MARTÍN, PEDRO GÓMEZ ESPINOSA, BEATRIZ CASAMAYOR LÁZARO, CLARA PIQUERAS ROMERO, ANTONIA BERROCAL JAVATO, BEATRIZ DE LA CALLE RIAGUAS, LOURDES GÓMEZ RODRÍGUEZ, BEATRIZ GARCÍA ESTEBAN
Hospital Plató	MIREIA MENSA VENDRELL, MELISA BARRANTES GONZÁLEZ
Hospital Príncipe de Asturias	GEMA BALDOMINOS UTRILLA, CRISTINA SAN ANDRÉS CORRAL, MIGUEL SERRANO GARCÍA, BÁRBARA ÚBEDA RUIZ, ALBERTO LEBRERO GARCÍA, ISABEL MARÍA SÁNCHEZ NAVARRO, MARÍA FERNÁNDEZ-PACHECO GARCÍA-VALDECASAS, NEREA FERNÁNDEZ ARBERAS, KEVIN CUERVO ESCRIBANO, BEATRIZ BERMEJO LORERO, INÉS FERNÁNDEZ CEBRECO, CRISTINA ESCRIGAS FERNÁNDEZ, DIANA PÉREZ PÉREZ, ANA GINES PALOMARES, ROSARIO SANTOLAYA PERRIN
Hospital Provincial de Toledo	PABLO AGUADO BARROSO, RAÚL LÓPEZ ÁLVAREZ
Hospital Público de Verín	MARÍA PEREIRA VÁZQUEZ, M. ÁNGELES FARALDO VALLES
Hospital Puerta de Hierro	AMELIA SÁNCHEZ GUERRERO, INÉS GUMIEL BAENA, JUAN IGNACIO ALCARAZ LÓPEZ, CARLA LOZANO LLANO, LAURA DELGADO TÉLLEZ DE CEPEDA, BELÉN MENCHEN VISO, ELVIRA SANTIAGO PRIETO, ADRIÁN REPILADO ÁLVAREZ, MARÍA DOLORES GARCÍA CEREZUELA, RAQUEL SANABRIAS FERNÁNDEZ DE SEVILLA, MARTA MANSO MANRIQUE, ELENA GARCÍA SANZ, RAQUEL DE SANTIAGO ÁLVAREZ, VIRGINIA SAAVEDRA QUIRÓS, SILVIA MARÍA SANZ RODRÍGUEZ, CARLOS HERNÁNDEZ TERCIADO, MARINA CALVO SALVADOR
Hospital Puerta del Mar	MARÍA JOSÉ FERNÁNDEZ ANGUITA, INMACULADA MOYANO PRIETO, MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ MATEOS, ROSA M. RAMOS GUERRERO, CRISTINA GARCÍA FERNÁNDEZ, CLAUDIA RODRÍGUEZ MORETA, ANA GANFORNIÑA ANDRADES, M. DEL CARMEN JIMÉNEZ DE JUAN, VICTORIA MANZANO MARTÍN, MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ BAUTISTA, CARLOS SANTOS RODRÍGUEZ, ROSA SEISDEDOS ELCUAZ, ROCÍO BULO CONCELLON, MARÍNA CORRALES PAZ, INMACULADA LOMARES MANZANO, M. JOSÉ HUERTAS FERNÁNDEZ
Hospital Puerta del Sur	ROCÍO GÁZQUEZ PÉREZ
Hospital Puerto Real	CARMEN MARTÍNEZ DÍAZ, JUAN MANUEL BORRERO RUBIO, FCO. JAVIER SALMERÓN NAVAS, ESTER BARREIRO FERNÁNDEZ, JORGE DÍAZ NAVARRO, ESMERALDA RÍOS SÁNCHEZ, CRISTINA MORENO RAMOS, EMILIO JESÚS ALEGRE DEL REY, SILVIA FÉNIX CABALLERO, MARCELO DOMÍNGUEZ CANTERO, MARÍA DEL PILAR BRICEÑO CASADO
Hospital Punta Europa	JOSÉ RAMÓN ÁVILA ÁLVAREZ, JAVIER ROMERO PUERTO
Hospital Quirón Madrid	MARGARITA REMÍREZ DE ESPARZA OTERO, CARMEN ROJO ÁLVAREZ-BUYLLA
Hospital Quirón Marbella	OLIVIA URQUÍZAR RODRÍGUEZ
Hospital Ramón y Cajal	JORGE FERNÁNDEZ FRADEJAS, LORENA GARCÍA BASAS, HILARIO MARTÍNEZ BARROS, MIRIAM MARTÍN RUFO, BEATRIZ ESTEBAN CARTELE, ROSARIO PINTOR RECUENCO, NOELIA VICENTE OLIVEROS, MARINA RODRÍGUEZ MARÍN, JAVIER SAEZ DE LA FUENTE
Hospital Reina Sofía, Córdoba	MANUEL JESÚS CÁRDENAS ARANZANA, JORGE HERNÁNDEZ PARADA, MANUEL CARRASCO GOMARIZ
Hospital Reina Sofía, Murcia	ELENA PILAR URBIETA SANZ, IGNACIO SALAR VALVERDE, MAYTE GIL CANDEL, IRIS MUÑOZ GARCÍA, ALBA MARTÍNEZ SOTO
Hospital San Cecilio	ADELA MADRID PAREDES, CELIA GÓMEZ PEÑA, RUTH UBAGO PÉREZ, RAQUEL ÁLVAREZ SÁNCHEZ, ROCÍO MORÓN ROMERO, MARÍA NUÑEZ NUÑEZ, PATRICIA M. RODRÍGUEZ GÓMEZ
Hospital San José	JULIA HERNÁNDEZ MARTÍN
Hospital San Juan de Dios, Zaragoza	NATALIA LIZAMA GÓMEZ, ALEJANDRO SASTRE HERES
Hospital San Juan de la Cruz	TERESA RUIZ-RICO RUIZ-MORÓN, M. ESTHER DURÁN SÁNCHEZ, BELÉN OYA ÁLVAREZ DE MORALES, ROSA MARÍA LUNA REINA
Hospital San Pedro	RAQUEL MARÍN GORRICO, CARLOS SAINZ DE ROZAS APARICIO, JACOBO SOILAN SACO, JARA GALLARDO ANCIANO, JESICA NUÑEZ RODRÍGUEZ, GUILLERMO RAMÍREZ VILARIÑO, YARED GONZÁLEZ PÉREZ
Hospital Sant Jaume Calella	SUSANNA TERRE OHME, DOLORS RUIZ POZA, NURIA SABATÉ FRÍAS
Hospital Sant Joan	M. ÁNGELES BERNABÉU MARTÍNEZ, M. TERESA AZNAR SALIENTE, M. DOLORES CAMACHO ROMERA, LAURA BARRAJÓN PÉREZ, MARCOS PLANELLES CASTRO, ROSA M. PROVENCIO ARRANZ, MARTANO ZAYAS SORIANO, ANA HERNÁNDEZ GUIO, JUAN CAMPILLO LÓPEZ, MANUEL BONETE SÁNCHEZ

## Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio

Centro	Colaborador
Hospital Sant Joan de Deu, Martorell	BEATRIZ ZURITA ALONSO, YLENIA CAMPOS BAETA, MARTA MARTÍ NAVARRO, PABLO ANTONIO MORATN GARCÍA, ISABEL CARO ARAGONÉS
Hospital Son Lätzer	GONZALO GONZÁLEZ MORCILLO, BEATRIZ CALDERÓN HERNANZ, MARÍA MAGDALENA PARERA PASCUAL, AINA OLIVER NOGUERA, FRANCESC COMPANY BEZARES, LUIS PÉREZ DE AMEZAGA TOMÁS, ALEJANDRA MANDILEGO GARCÍA, FRANCISCA RAMIS RIERA, MONTSERRAT VILANOVA BOITO, ÁLVARO MEDINA GUERRERO, JUAN MANUEL RODRÍGUEZ CAMACHO, NORA IZKO GARTZIA
Hospital Santa Caterina	MISAEI RODRÍGUEZ GOICOECHEA, FATIMA ARTIME RODRÍGUEZ-HERMIDA, CRISTINA TORO BLANCH
Hospital Santa Cristina	M. PILAR FLOX BENÍTEZ, BERTA MONTERO PASTOR, IRATXE MARQUÍNEZ ALONSO, M. JESÚS LÓPEZ MUÑOZ
Hospital Santos Reyes	BEATRIZ OCA LUIS, CARLOS CARDABA PÉREZ, VIRGINIA BENITO IBÁÑEZ
Hospital SCIAS Barcelona	ANA FIERRO BANZO, ANA AYESTARÁN ALTUNA
Hospital Son Espases	ANA ARETIO POUSA, ICIAR MARTÍNEZ LÓPEZ, MARTA ORTIZ GONZÁLEZ, LEONOR PERIAÑEZ PARRAGA, EDER RODRÍGUEZ CAMPOS, MANUEL FRANCISCO PÉREZ ALMAGRO, MARÍA GÓMEZ ZAMORA, CLARA ESTAUN MARTÍNEZ, AMAIA ALCORTA LORENZO
Hospital Universitario de Guadalajara	ALICIA LÁZARO LÓPEZ, M. ELENA CARRETERO ALBIÑANA, M. CARMEN MOLINA ALCÁNTARA, M. ISABEL IBARRA LORENTE, LORENA RUIZ GONZÁLEZ, ELVIRA MARTÍNEZ RUIZ, MARÍA LAVANDEIRA PÉREZ, ANA M. HORTA HERNÁNDEZ, INÉS MENDOZA ACOSTA, JOSÉ ÁNGEL GILA AZAÑEDO, EVA MARTÍN ALCALDE, PAULA DE JUAN-GARCÍA TORRES, SILVIA CUERDA CORONEL, JOSÉ MANUEL PAREDERO, GEMA CASARRUBIOS LÁZARO, ISABEL PÉREZ RODRÍGUEZ, ÁNGEL MANUEL YUSTE GUTIÉRREZ, CLARA DEAN BARAHONA, MARÍA TERESA PÉREZ MAROTO, PATRICIA TARDAGUILA MOLINA, MARÍA BLANCO CRESPO
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII	ALEJANDRO SANJUÁN BELDA, M. ÁNGELES ROCH VENTURA, MARÍA MENDOZA AGUILERA, LAURA CANADELL VILARRASA, SONIA JORNET MONTAÑA, MARTA MARTÍN MARQUES, MARÍA VUELTA ARCE, PILAR LÓPEZ BROSETA, JORGE DEL ESTAL JIMÉNEZ, ERIKA ESTEVE PITARCH
Hospital Universitari Sagrat Cor	PAULA MONTOLIU ALCÓN, LEONOR SÁNCHEZ DORREGO, M. LETICIA GALOFRÉ MESTRE, JUAN GONZÁLEZ VALDIVIESO, MARÍA ALEJANDRA RUIZ GÓMEZ, MARÍA DE TEMPLE PLA
Hospital Universitari Sant Joan de Reus	M. PILAR SALVADOR COLLADO, MONTSERRAT BOJ BORBONES, CARLOS MOLINA CASABÁN, ANA GÓMEZ GENER
Hospital Universitario de Donostia	KORO ANDUEZA GRANADOS, GARBIÑE LIZEAGA CUNDIN, TANIA GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, JUNE LANDA ALBERDI, ANE ROS OLASO, DAVID GARCÍA ECHEVERRÍA, JAVIER BOO RODRÍGUEZ
Hospital Universitario de Móstoles	PILAR SAN MIGUEL TORVISCO, BLANCA BERTRÁN DE LIS BARTOLOMÉ, GRACIA PICAZO SANCHIZ, EMILIA PATRICIA GÓMEZ CABALLERO, ESTRELLA MAROTO GARCÍA, M. DEL CARMEN MORIEL SÁNCHEZ, CRISTINA CALDERÓN ACEDOS, JORGE SOLÍS OLIVARES, BEATRIZ RUBIO CEBRIÁN, MARÍA JOSÉ VÁZQUEZ CASTILLO, IRENE MORONA MINGUEZ, LAURA CORRALES PÉREZ, NOELIA GARRIDO PEÑO, MIRIAM ISABEL BERNIAS DOMÍNGUEZ, MIREYA MAÑES SEVILLA, IRENE SOLLANO SANCHO, INES SOTO BASELGA
Hospital Universitario de Torrevieja	CELIA GARCÍA-MOLINA SAEZ, AURELIO CABELLO MURIEL, M. TERESA ORVIZ SUÁREZ, RAMÓN GARCÍA GARCÍA
Hospital Universitario del Vinalopó	ÁNGEL ANTONIO RASO RASO, ELISA ALONSO SERRANO, LUCÍA OJEA CARDENAS, ALMUDENA ALCALÁ SANZ, ALEJANDRO JOVER BOTELLA
Hospital Universitario San Agustín	ANA FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, LORENA BECERRA INGERTO, JAVIER FRA YÁÑEZ, CECILIA MARTÍN CARRO, CLAUDIA ORALLO LUNA, ROSANA RAMOS APARICIO, ISABEL ZAPICO GARCÍA
Hospital Vall d'Hebron	CARLOS JAVIER PARRAMÓN TEIXIDO, AURORA FERNÁNDEZ POLO, INÉS JIMÉNEZ LOZANO, MARTA MIARONS FONT, ALBA PAU PARRA
Hospital Vega Baja	FRANCISCO JOSÉ RODRÍGUEZ LUCENA, RODRIGO BONILLA PEÑARRUBIA, CARLOS DEVESA GARCÍA, ANA CANDELA FAJARDO
Hospital Virgen de Altagracia	TOMÁS SÁNCHEZ CASANUEVA, ROCÍO RUIZ MARTÍN DE LA TORRE, ANDRES SÁNCHEZ RUIZ
Hospital Virgen de la Arrixaca	VICENTE AROCAS CASAÑ, ANA PAREJA RODRÍGUEZ DE VERA, M. JOSÉ BLÁZQUEZ ÁLVAREZ, BEATRIZ GARRIDO CORRO, PABLO DE LA CRUZ MURIE
Hospital Virgen de la Victoria	NURIA MARTÍNEZ CASANOVA, ELENA SÁNCHEZ YÁÑEZ
Hospital Virgen de Valme	ANTONIO GUTIÉRREZ PIZARRAYA, MERCEDES GALVÁN BANQUERI, REYES SERRANO GIMÉNEZ, ESTHER MÁRQUEZ SAAVEDRA, ROCÍO DÍAZ ACEDO
Hospital Virgen del Rocío	FRANCISCO JOSÉ ARAUJO RODRÍGUEZ, MARÍA DOLORES VEGA COCA, M. ANTONIA PÉREZ MORENO, SANDRA FLORES MORENO
Hospital Virgen del Valle	ENCARNACIÓN RODRÍGUEZ JIMÉNEZ, MANUELA MARTÍNEZ CAMACHO
Hospital Virgen Macarena	CRISTINA CASTILLO MARTÍN, NATALIA MARTÍN FERNÁNDEZ, SANTIAGO SANDOVAL FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, MARGARITA E. BELTRÁN GARCÍA, JAIME CORDERO RAMOS, RAQUEL CASTILLEJO GARCÍA, VICENTE MERINO BOHÓRQUEZ, LUISA RENDON DE LOPE, ARIANA MARTÍNEZ SUÁREZ
Hospital Virxe da Xunqueira	MARÍA JESÚS GARCÍA VERDE, JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ SÁNCHEZ
Hospital Vithas Castellón	BEATRIZ RODRÍGUEZ LLANSOLA, TERESA AGUILELLA VICENTE, MARÍA JESÚS ZAMORA GIMENO
Hospital Vithas Valencia Consuelo	ANA CARMEN RAMOS GARCÍA

### Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio

Centro	Colaborador
Institut Català d'Oncologia	JENNIFER ESTEBAN GONZÁLEZ, M. CONSUELO JORDÁN DE LUNA, CARMEN MUÑOZ SÁNCHEZ, CRISTINA FERNÁNDEZ LÓPEZ, MARÍA PERAYRE BADIA, M. EMILIA MIQUEL ZURITA, MONTSERRAT REY SALIDO, EDUARD FORT CASAMARTINA, SANDRA FONTANALS MARTÍNEZ, TONI LOZANO ANDREU, JAVIER MARTÍNEZ BENAVIDES
Hospital Infanta Elena, Valdemoro	ROSALÍA FERNÁNDEZ CABALLERO, CLARA HERRANZ MUÑOZ, ARACELI HENARES LÓPEZ, VIRGINIA COLLADOS ARROYO

## Bibliografía

- Berekaa MM. Insights into the COVID-19 pandemic: Origin, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic interventions. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2021;13:117-39. DOI: 10.2741/874
- Klopfenstein T, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine Mal Infect*. 2020;50(5):436-9. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.006
- Herrera-Lasso Regás V, Dordal Culla MT, Lleonart Bellfill R. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(10):448-53. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.06.019
- Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma W, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377
- Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103208
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):480-94. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003
- Yang TH, Chou CY, Yang YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Yang TY, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of hydroxychloroquine in treating COVID-19 patients. *J Chin Med Assoc*. 2021;84(2):233-41. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000425
- Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, Moursi A, et al. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci Rep*. 2020;10(1):22139. DOI: 10.1038/s41598-020-77748-x
- Rodríguez-Moliner A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Rodríguez Gullello EA, Collado Pérez I, et al. Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19: Cohort study. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(1):7-12.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;384:693-704. DOI: 10.1016/j.medcl.2020.08.003
- Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Delgado-Rodríguez M, Iborra J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41. DOI: 10.1136/jech.2003.008466
- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-66. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
- Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):20935. DOI: 10.1038/s41598-020-78054-2
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* 2021;64:36-47. <https://doi.org/10.1159/000512592>. DOI: 10.1159/000512592
- Silverio A, Di Maio M, Citro R, Esposito L, Iuliano G, Bellino M, et al. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):23. DOI: 10.1186/s12872-020-01816-3
- Mendes NF, Jara CP, Mansour E, Araújo EP, Velloso LA. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):5. DOI: 10.1186/s13223-020-00509-y
- Leung GM, Hedley AJ, Ho LM, Chau P, Wong IOL, Thach TQ, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med*. 2004;141(9):662-73. DOI: 10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00006
- Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra J, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044640
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:131-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.086
- Lee J, Park SS, Kim TY, Lee DG, Kim DW. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):471. DOI: 10.3390/cancers13030471
- Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1-14. DOI: 10.1177/1753466620937175
- Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):1-10. DOI: 10.1186/s40001-020-00432-3
- Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, Von Wernitz Teleki A, et al. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(4):267-73. DOI: 10.37201/req/060.2020
- Rivera-Izquierdo M, Del Carmen Valero-Ubierna M, Del Amo JL, Fernández-García MA, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235107. DOI: 10.1371/journal.pone.0235107
- Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9(6). DOI: 10.3390/jcm9061733
- 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
- Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- Spanish Registry of treatment efficacy against SARS-CoV-2 COVID-19. [Consultado 17/01/2021]. Disponible en: Spanish Registry of treatment efficacy against SARS-CoV-2 COVID-19