



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Análisis y resultados de pacientes COVID-19 ingresados en la Reanimación del Hospital Universitario Cruces.

Variables analíticas y mortalidad

Egilea /Autor:

Ibone Urrutia Peciña

Zuzendaria / Director/a:

Alberto Martínez Ruiz

© 2021, Ibone Urrutia Peciña

Leioan, 2021eko apirilaren 21a / Leioa, 21de abril de 2021

Quisiera agradecer a mis tutores Alberto Martínez y M^a Jesús Maroño el haberme permitido llevar a cabo este trabajo en su Servicio. Así mismo, destacar su predisposición y ayuda a lo largo del proceso. De igual manera, reconocer y agradecer el apoyo de Mikel Rueda con la parte estadística de mi estudio.

ABSTRACT

Antecedentes: La saturación de los centros sanitarios propiciada por la COVID-19 ha creado la necesidad de identificar indicadores pronósticos del curso clínico de los pacientes, que permitan optimizar el uso de los recursos y aplicar estrategias de atención y soporte adecuadas y tempranas que mejoren el pronóstico de los enfermos.

Objetivos: Caracterizar a los pacientes críticos por COVID-19 y determinar los factores de riesgo clínicos y analíticos asociados a mortalidad.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico, que incluyó 54 pacientes críticos por COVID-19 ingresados en la Reanimación del Hospital de Cruces, entre el 20/03/2020 y 13/07/2020. Se exponen las características demográficas, comorbilidad, síntomas previos al ingreso, marcadores de laboratorio y cronología de la enfermedad, realizándose una comparación entre supervivientes y fallecidos.

Resultados: Se registró una mortalidad del 26%. Predominaron los varones (61%) de edad avanzada (67 años, RIQ 58-72) con factores de riesgo cardiovascular (HTA 57%, obesidad 42%, DM 33%, dislipemia 28%). La tríada sintomática característica fue fiebre (89%), disnea (74%) y tos (72%). Se registró linfopenia ($410/\mu\text{L}$, RIQ 220-600), leucocitosis significativamente superior en los fallecidos ($16,4 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ vs. $21,8 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, p-valor 0,024), y valores plaquetares significativamente superiores en los supervivientes ($440 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ vs. $353,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, p-valor 0,030), objetivados como factor protector independiente frente a la mortalidad (OR 0,989, IC 95% 0,980-0,998). Los niveles máximos de PCR, LDH, PCT y bilirrubina durante el ingreso fueron significativamente superiores en los no supervivientes (PCR 218,21 mg/L vs. 317,98 mg/dL, p-valor 0,008; LDH 484,50 U/L vs. 654,50 U/L, p-valor 0,018; PCT 0,625 ng/mL vs. 8,945 ng/mL, p-valor 0,012; bilirrubina 0,8 mg/dL vs 1,8 mg/dL p-valor 0,044). El ingreso en la Unidad tuvo lugar 9 ± 5 días tras el inicio de los síntomas.

Conclusiones: Los pacientes COVID-19 críticos son en su mayoría varones de edad avanzada con FRCV. Los fallecidos presentan menores cifras de plaquetas y mayores de leucocitosis y marcadores inflamatorios. La tasa de éxitos se aproxima al 30%. Se requieren estudios de mayor potencia para hallar biomarcadores predictores de mortalidad.

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Características virológicas de los coronavirus	2
1.2. Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2	4
1.3. Evolución clínica del paciente infectado por SARS-CoV-2	5
2. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	7
2.1. Objetivos	7
2.2. Diseño del estudio	7
3. RESULTADOS	10
3.1. Características demográficas y comorbilidades	10
3.1.1 Edad	10
3.1.2 Índice de masa corporal (IMC)	11
3.1.3 Género	11
3.1.4 Comorbilidades	12
3.2. Clínica previa al ingreso	13
3.3. Hallazgos de laboratorio	14
3.3.1 Hematimetría	14
3.3.2 Parámetros inflamatorios	15
3.3.3 Perfil hepático	16
3.3.4 Perfil renal	17
3.4. Cronología	19
3.5. Mortalidad	20
3.6. Factores de riesgo asociados a la mortalidad. Modelo de regresión logística multivariable.	21
4. DISCUSIÓN	22
5. CONCLUSIONES	30
6. BIBLIOGRAFÍA	31
7. ANEXO I	I

1. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó una serie de casos de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. La presentación clínica de los casos se asemejaba a la de una neumonía de tipo viral con fiebre y tos seca; sin embargo, las imágenes radiológicas diferían de las de una neumonía provocada por virus o bacterias habituales.¹

El día 7 de enero de 2020, las autoridades sanitarias chinas identificaron un nuevo coronavirus como el agente causal de las infecciones. Fue reconocido como miembro del grupo β -CoV y denominado **2019-nCoV** (del inglés: *2019-novel coronavirus*).¹

Progresivamente, las infecciones por el nuevo virus comenzaron a adquirir protagonismo a nivel internacional. Así, el día 13 de enero, se reportó el primer caso fuera de China, en Tailandia. En consecuencia, con el objetivo de evitar la propagación del virus, la OMS ofreció su asesoramiento y guía para el manejo de la infección, esfuerzos a pesar de los cuales el número de infectados aumentó muy rápidamente y se notificaron las primeras muertes.¹

A final de mes, el día 30 de enero, la OMS declaró la enfermedad causada por el nuevo coronavirus como una emergencia de salud pública de preocupación internacional, al haberse reportado ya casos en todas sus regiones.¹

El 11 de febrero, tras poco más de un mes desde el inicio del brote, se anunció que la enfermedad sería llamada **COVID-19**, abreviatura del nombre «*coronavirus disease 2019*» y su agente causal fue denominado **SARS-CoV-2** por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV).¹ En menos de dos meses, las cifras derivadas de la infección por el nuevo coronavirus ascendían a más de 70.000 contagiados y más de 1.800 fallecidos.

Con el paso de los días, el SARS-CoV-2 continuó propagándose sin control de manera global y el número de infectados y muertos se aceleró bruscamente en las semanas posteriores. Consecuentemente, el día 11 de marzo la OMS caracterizó la COVID-19 como **pandemia**.¹ Para esta fecha, el número de casos confirmados notificados a nivel mundial ascendía a 118.629 (80.908 en China), incluidos 4.292 fallecidos. A nivel nacional, las cifras reflejaban 2.002 casos confirmados, entre ellos

47 fallecidos.^{2,3} Por su parte, la Comunidad Autónoma del País Vasco, una de las cuatro comunidades autónomas más afectadas del país al inicio de la pandemia, ya sumaba un total de 322 casos positivos de infección por SARS-CoV-2, siendo Araba la provincia más afectada con 247 casos confirmados (76.71% del total), seguido de Bizkaia con 61 casos (18.94%) y Gipuzkoa con 14 (4,35%).⁴ Asimismo, para esta fecha la infección ya se había cobrado 7 vidas en nuestra comunidad.⁵

Durante los meses de marzo y abril de 2020, España sufrió una de las tasas más altas de enfermos por COVID-19 a nivel mundial, con 213.435 casos acumulados y 24.543 fallecidos a día 30 de abril de 2020.⁶ La carga excesiva de pacientes provocó durante el segundo trimestre del año escasez de recursos tanto materiales como humanos en los centros sanitarios. La cantidad de medicamentos, camas convencionales y de cuidados intensivos, así como personal cualificado para atenderlas resultaron insuficientes para cubrir la demanda generada por pacientes afectados por el nuevo virus. Además, la amplia variación en los síntomas de la enfermedad dificultó la predicción del curso clínico de los pacientes, lo que complicó su clasificación en base al riesgo de gravedad y dificultó el mejor uso de los recursos disponibles.⁷

En momentos de saturación e insuficiencia de recursos sanitarios como el vivido durante esos meses, resulta necesaria la identificación de indicadores pronósticos del curso clínico de los pacientes para poder optimizar los medios disponibles. La predicción de gravedad y mala evolución por COVID-19, permitiría clasificar a los pacientes según pronóstico y prioridad, y aplicar estrategias de atención y soporte adecuadas y tempranas. Esta estratificación resulta especialmente importante en los brotes de enfermedades, donde la categorización eficaz del riesgo de los pacientes puede optimizar la atención médica y reducir el uso innecesario o inadecuado de los recursos sanitarios, obteniendo los resultados más eficientes con los medios disponibles.

1.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS DE LOS CORONAVIRUS

Los coronavirus son un grupo amplio de virus pertenecientes a la familia *Coronaviridae*, del orden de los Nidovirales. Dentro de ellos, distinguimos cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta.

Se trata de virus envueltos, con forma aproximadamente esférica y capacidad pleomórfica moderada, de unos 80-120 nanómetros de diámetro. Como material genético poseen ARN monocatenario no segmentado de polaridad positiva [(+)ssARN], de unas 27-32kb de tamaño, constituyendo el grupo de virus ARN más largo conocido hasta el momento.⁸

Mediante el estudio de su superficie viral, a través de microscopía electrónica, se ha descubierto la existencia de estructuras dispuestas en forma de proyecciones largas constituidas por complejos triméricos de la glicoproteína viral S (Spike). Adicionalmente, se han identificado sobre la superficie otro tipo de proyecciones que, en contraposición a las anteriores, son cortas y están formadas por complejos diméricos de las proteínas hemaglutina-esterasa (HE). Además, la envoltura viral se encuentra reforzada por la glicoproteína de membrana (M), proteína más abundante de la superficie del virión, que se encuentra integrada en la membrana mediante tres dominios transmembranales. Sumado a las anteriores, se describe la proteína de envoltura (E), que se encuentra en menor proporción que las demás, es de menor tamaño y altamente hidrofóbica. Internamente, el virión cuenta con una nucleoproteína (N), que se une al ARN viral en una estructura helicoidal para proteger así su material genético.^{1,9}

Los coronavirus son virus bien conocidos por la profesión veterinaria, ya que afectan a múltiples especies animales y no fue hasta la década de 1960 cuando la científica británica June Almeida descubrió que algunos de ellos también podían infectar a humanos. Tan solo una minoría de coronavirus, perteneciente a los géneros alfa o beta como el SARS-CoV-2, han conseguido atravesar la barrera de especie y afectar al ser humano, ocasionando generalmente afecciones y síntomas respiratorios y gastrointestinales leves, aunque de manera infrecuente también pueden provocar alteraciones hepáticas y neurológicas.^{1,9}

Hasta el momento, se conocen siete tipos de coronavirus que infectan humanos. Son denominados HCoV y cuatro de ellos (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 y HCoV-OC43) son endémicos en todo el mundo y suelen provocar resfriados, constituyendo el 10-30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en

adultos. Los otros tres tipos, de descubrimiento más reciente, son el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2.^{1,9}

Así, el nuevo agente SARS-CoV-2, constituye el séptimo coronavirus con capacidad de infectar a las personas y parece ser un patógeno que, gracias a la evolución natural, ha conseguido adaptarse a nuestra especie e incrementar su virulencia, siendo mucho más transmisible que sus predecesores, el virus productor del Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS-CoV) y el virus causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

El SARS-CoV-2 invade las mucosas, oral, conjuntival y nasal principalmente, propagándose hacia la vía respiratoria y los pulmones como principal órgano diana. A través de la proteína S (Spike) de su superficie, es capaz unirse con el receptor y fusionarse con la membrana celular de las células del huésped. Concretamente, el virus utiliza los receptores ECA2 (enzima convertidora de angiotensina-2) para internalizarse en las células y producir miles de réplicas que afectarán a células en contigüidad y a distancia.¹⁰

El periodo de incubación mediano es de 5,1 días. A los 11,7 días, el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el origen de los síntomas que presentan los pacientes enfermos de COVID-19 se encuentra en la activación del sistema inmunitario innato, tras la que, al igual que en otro tipo de infecciones del tracto respiratorio, se observa una importante liberación de citoquinas y mediadores proinflamatorios, que provocan la activación del centro termorregulador en el hipotálamo, produciendo la fiebre, así como irritación del tracto respiratorio y la consecuente tos.

En el caso de los pacientes enfermos que evolucionan a un estado de gravedad, su respuesta inmune no es capaz de controlar adecuadamente la infección, por lo que el virus logra proliferar y propagarse con mayor eficacia. Los órganos más ricos en receptores ECA2 son los pulmones, el riñón, corazón, hígado¹¹ y SNC, que, según los estudios, son los principales órganos diana del virus. El deterioro de estos

órganos se cree mediado por un estado inflamatorio disregulado provocado por la infección. A esta hiperactivación y liberación masiva de citoquinas y mediadores proinflamatorios se la ha denominado “síndrome de liberación de citoquinas (SLC)”, y se produce cuando una gran cantidad de leucocitos son reclutados y liberan grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, entre ellas, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), las interleuquinas 6 (IL-6) y 10 (IL-10), el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleuquinas 1 (IL-1) y 2 (IL-2), IL-2 receptor e interleuquina 8 (IL-8).¹²

Esta tormenta de citoquinas provoca daño celular directo y disfunción endotelial, dando lugar a episodios de vasculitis y cuadros compatibles con coagulación intravascular diseminada (CID), coagulopatía asociada a sepsis y formación de trombos de fibrina en zonas de circulación terminal, con desarrollo último y progresivo de fallo multiorgánico.

1.3. EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE INFECTADO POR SARS-COV-2

La enfermedad tiene un abanico amplio de representación clínica, y su evolución dependerá del desarrollo de los procesos fisiopatológicos descritos anteriormente. La evolución clínica de los pacientes puede dividirse en tres etapas bien diferenciadas¹³, cuyo mecanismo fisiopatológico es notablemente distinto. Por ello, resulta más importante tomar conciencia de los tiempos desde el inicio de los síntomas, que desde el ingreso en la Unidad o en el Hospital.

1º. Primera fase. Dura aproximadamente 5-7 días. La sintomatología se encuentra en relación con la enfermedad vírica, presentando mayor gravedad cuanto mayor sea la carga viral.

La mayoría de los individuos únicamente desarrolla esta fase. Algunos casos la superan asintomáticos, pero en la mayoría la enfermedad tiene una representación clínica leve, siendo, según la literatura, la fiebre el síntoma más frecuente (88%), seguido de la tos seca (68%), mialgias (40-60%), fatiga (30%), tos productiva

(20%). Menos frecuentemente (<5%) también puede aparecer diarrea, vómitos, anosmia...¹⁴

También en esta primera fase, algunos pacientes desarrollan una neumonía viral con insuficiencia respiratoria que puede requerir de soporte no invasivo o invasivo durante un corto periodo de tiempo.

Tras un periodo variable de duración de síntomas, el cuerpo va generando una respuesta inmunológica adecuada, con desarrollo y producción de inmunoglobulinas.

2°. Segunda fase. Entre los días 7 y 14 desde el inicio de los síntomas, en algunos individuos, cuyas características no están bien definidas aún, se desarrolla un deterioro clínico súbito, con elevación significativa de reactantes de fase aguda, interleucinas y otras moléculas (INF, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF- α ...), y activación celular, especialmente de macrófagos. Tiene lugar la tormenta citoquímica que lleva al desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), asociado o no a otras formas de fallo de órgano como shock, disfunción miocárdica o insuficiencia renal aguda.

3°. Tercera fase. A partir del día 14 de inicio de los síntomas, la respuesta disregulada del individuo provoca la evolución del daño orgánico. A nivel pulmonar aparece edema alveolar con tendencia a la formación de membranas hialinas. Por su parte, el daño endotelial genera un estado protrombótico con formación de microtrombosis. El tejido de diferentes órganos es infiltrado por monocitos y macrófagos, con generación de edema tisular y necrosis.

Con el paso de las semanas, los pacientes entran en fase subaguda o cronicada, y pueden aparecer complicaciones secundarias como polineuropatía, delirio o encefalopatía, sobreinfección, imposibilidad de desconexión de ventilación mecánica entre otros.

2. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

2.1. OBJETIVOS

Los objetivos planteados a la hora de realizar este estudio son:

1. Describir las características clínicas y analíticas de los pacientes que ingresan en cuidados críticos por COVID-19.
2. Comparar las características clínicas y analíticas entre pacientes críticos supervivientes y fallecidos por COVID-19, para tratar de hallar factores predictores de mortalidad.
3. Comparar los resultados observados en la Unidad de Reanimación de Cruces con los obtenidos en otros estudios publicados.

2.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este trabajo fue diseñado como un estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico.

Para su realización se emplearon datos de pacientes COVID-19 críticos ingresados en la Reanimación del Hospital Universitario Cruces (HUC) durante los meses de marzo a julio de 2020. Estos pacientes, a su vez, forman parte de la cohorte SEDAR-ubikare y se encuentran incluidos en un estudio multicéntrico de pacientes críticos COVID-19 en el que participan diversos Hospitales de España y Andorra.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Euskadi (CEIm-E). Se adjunta el documento que lo acredita en el **Anexo 1**.

Los datos de los pacientes fueron seudonimizados previo a su registro, y se solicitó consentimiento informado para la utilización de los mismos (adecuación legalidad RGPD actual).

Población a estudio:

Pacientes que precisaron cuidados críticos como tratamiento de la COVID-19 hospitalizados en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Cruces durante los meses de marzo a julio de 2020. Se realiza un análisis descriptivo y comparativo de los pacientes dados de alta de la Reanimación por mejoría o éxitus.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años sometidos a cuidados críticos y hospitalización como tratamiento de la COVID-19 en la Unidad de Reanimación (cuidados intensivos) del HUC, con ingreso y alta por mejoría o fallecimiento entre el 20/03/2020 y el 13/07/2020, y que aceptaron participar en el registro.

Criterios de exclusión:

Pacientes que expresaran ellos o sus familiares el deseo de no participar en el registro. Se excluyeron también del estudio los pacientes no diagnosticados de infección por SARS-2-CoV-2, pacientes que a fecha fin de estudio (13/07/2020) continúan ingresados en la Reanimación, y los pacientes que no reunían el conjunto mínimo de datos preestablecido para su análisis estadístico.

Método de recogida de datos:

Los datos se recogieron a través de una herramienta informática (Reg COVID19). El acceso a la base de datos se estableció según un acuerdo de colaboración entre los investigadores implicados en el registro.

VARIABLES A ESTUDIO:

Se analizaron características demográficas como la edad y el género, el índice de masa corporal (IMC), las comorbilidades más frecuentes y la sintomatología previa al ingreso en la Unidad de Reanimación. De igual manera, se estudiaron variables analíticas pertenecientes a la hematemetría, parámetros inflamatorios, perfil hepático y renal. Se registró cada variable analítica de manera diaria, hasta un máximo de 55 días para cada paciente. En este trabajo, se escogieron los parámetros analíticos como vía de estudio ya que constituyen una prueba complementaria rutinaria, sencilla y accesible, que de manera objetiva puede reflejar la fisiopatología de la enfermedad. Así mismo, se descartaron ciertas variables, a priori consideradas de interés para el estudio, por irregularidades y escasez en su registro (lactato, hematocrito, IL-6, troponina de alta sensibilidad (troponina-T_{hs}) y la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), relacionado con la insuficiencia cardíaca). Por último, se analizó la cronología de la enfermedad y la mortalidad registrada por COVID-19 en la Unidad de Reanimación.

Análisis estadístico:

Se analizaron los datos de una muestra conformada por 54 pacientes. La valoración estadística de los resultados se realizó con el programa SPSS. Para comprobar la normalidad de los datos, se empleó el Test de Shapiro-Wilk. Consecuentemente, las variables descriptivas se expresan en porcentaje, media y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico (RIQ), de la forma más apropiada para cada caso. Para evaluar la igualdad de varianzas, se utilizó la Prueba de Levene. En consecuencia, la comparación de variables numéricas entre dos grupos se realizó mediante la prueba t de Student o el Test U de Mann-Whitney, según correspondiese. Para la comparación variables categóricas se emplearon el Test Chi cuadrado o el Test de Fisher exacto. Todas las pruebas fueron bilaterales, implementándose el nivel de significación $\alpha = 0.05$. Adicionalmente, para explorar los factores de riesgo asociados a la mortalidad, se calculó un modelo de regresión logística multivariable.

Revisión bibliográfica:

La búsqueda de artículos se realizó a través de las principales bibliotecas virtuales, fundamentalmente PubMed. También se han revisado artículos de las versiones electrónicas de revistas como The New England Journal of Medicine o The Lancet. Así mismo, se consultaron los datos epidemiológicos de la evolución de la pandemia publicados por las autoridades sanitarias del país.

3. RESULTADOS

La muestra total de pacientes COVID-19 críticos analizada fue de 54. De estos, 40 pacientes (74%) fueron dados de alta de la Unidad por mejoría (“Supervivientes”) y 14 fallecieron (26%) a causa de la enfermedad (“No supervivientes”).

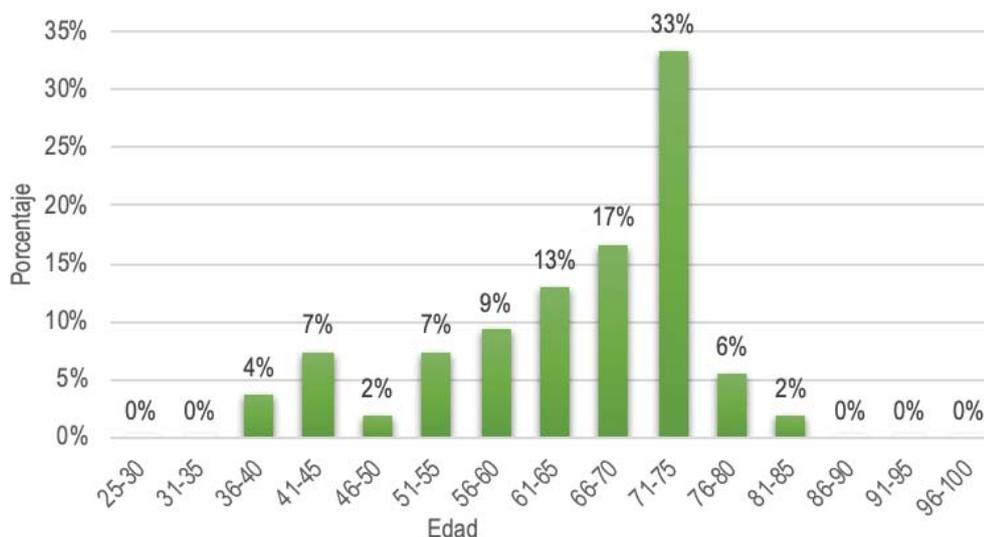
3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDADES

3.1.1 EDAD

La **Figura 1** refleja la distribución de los pacientes en cuanto a la edad. En la muestra, la edad mínima fue 37 años y la máxima 83 años. La mediana de edad del conjunto de la muestra fue de **67 años** (RIQ 58-72). Clasificando a nuestros pacientes en ≥ 67 años (53,7%) y < 67 años (46,3%), no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la mortalidad en ambos grupos (p-valor 0,356).

Entre los hombres, la mediana de edad fue 67 años (RIQ 58-72) y en las mujeres 69 años (RIQ 56-72). Atendiendo al desenlace, entre los supervivientes, la mediana de edad fue de 66,5 años (RIQ 55,5-72), frente a 68 años (RIQ 65,5-72) en los no supervivientes, sin diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor 0,295).

Figura 1. Distribución de los pacientes por edad.



3.1.2 ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

La mediana de índice de masa corporal (IMC) de la muestra fue **29** (RIQ 33-25), clasificado como sobrepeso tipo II. El IMC mínimo fue 22 y el máximo de 43. Tan solo el 17% de la muestra presentó normopeso, el **41% sobrepeso** y el **42%** restante **obesidad**, incluidos tres pacientes con obesidad mórbida.

En el grupo de supervivientes, la mediana de IMC fue 29 (RIQ 26-33) y en el grupo de no supervivientes 28 (RIQ 25-29). No se objetivaron diferencias significativas respecto al IMC entre los supervivientes y los no supervivientes (p-valor 0,512).

Las medidas de tendencia central y dispersión de la edad e índice de masa corporal de los pacientes de la muestra quedan reflejadas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Edad e índice de masa corporal.

	Total Pacientes (n=54)		Supervivientes (n'= 40)		No supervivientes (n"= 14)		P-valor
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Edad	67	(58-72)	66,5	(55,5-72)	68	(65,5-72)	0,295
IMC	29	(25-33)	29	(26-33)	28	(25-29)	0,512

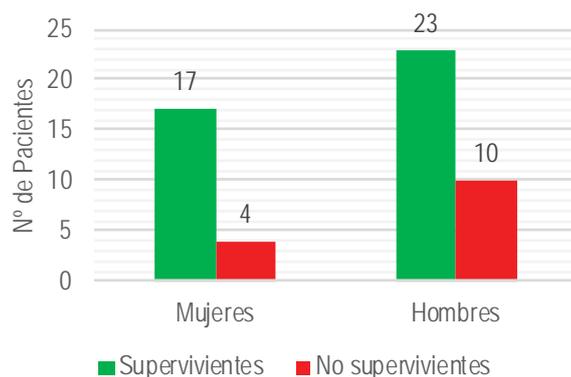
RIQ: Rango intercuartílico.

3.1.3 GÉNERO

En lo que respecta al género de la muestra, **21 pacientes fueron mujeres y 33 hombres**, representando un 39% y 61% del total respectivamente.

Atendiendo al desenlace, falleció el 19% (4/21) de las mujeres y el 30% (10/33) de los hombres de la muestra. Esto queda reflejado en la **Figura 2**. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género entre supervivientes y no supervivientes (p-valor 0,358).

Figura 2. Desenlace según el género.



3.1.4 COMORBILIDADES

Se registró alguna comorbilidad en el **94%** de los pacientes. Las comorbilidades más frecuentes quedan reflejadas en la **Tabla 2**. Como puede apreciarse en ella, la enfermedad más frecuente fue la **hipertensión arterial**, presente en más de la mitad de los pacientes (57%). En segundo lugar en frecuencia encontramos la **obesidad**, registrada en un 42% de los pacientes. En tercer y cuarto puesto están la **diabetes mellitus**, presente en un tercio de los pacientes (33%) y la **dislipemia**, registrada en un 28%. Les siguen por orden de asiduidad el cáncer, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia renal crónica. Tras el análisis estadístico, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y no supervivientes en cuanto a las patologías de base más frecuentes (p-valor >0,05).

Tabla 2. Comorbilidades más frecuentes.

Morbilidad	Total Pacientes (n=54)		Supervivientes (n'= 40)		No supervivientes (n''= 14)		P-valor
	N	% S /Total Pacientes	N	% S/ Total Supervivientes	N	% S/ Total Fallecidos	
HTA ¹	31	57%	24	60%	7	50%	0,515
Obesidad	23	42%	19	48%	4	29%	0,218
Diabetes mellitus	18	33%	13	33%	5	36%	1,000
Dislipemia	15	28%	12	30%	3	21%	0,733
Cáncer	5	9%	2	5%	3	21%	0,103
Cardiopatía isquémica	4	7%	3	8%	1	7%	1,000
Insuficiencia cardíaca	2	4%	0	0%	2	14%	0,640
IRC ²	2	4%	2	5%	0	0%	1,000

¹HTA: Hipertensión arterial²IRC: Insuficiencia renal crónica

3.2. CLÍNICA PREVIA AL INGRESO

Los signos y síntomas más habituales presentados antes del ingreso quedan reflejados en la **Tabla 3**. Como se puede apreciar, los más frecuentes fueron **fiebre** (89%), **disnea** (74%) y **tos** (72%). Seguidos en orden de frecuencia, encontramos malestar general (30%), mialgia (20%) y dolor torácico (13%). Menos habitualmente, se registraron cefalea, vómitos, dolor de garganta, rinorrea y artralgias. Algunos otros signos y síntomas menos frecuentes no recogidos en la tabla fueron diarrea (0,07%), anosmia (0,07%) y astenia (0,06%).

En cuanto al **dolor torácico**, este se presentó en un **5%** en el grupo de supervivientes, frente a un **36%** de los no supervivientes, resultando la **diferencia estadísticamente significativa (p-valor 0,010)**. En el resto de signos y síntomas no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 3. Signos y síntomas previos al ingreso.

Síntoma/Signo	Total Pacientes (n=54)		Supervivientes (n'= 40)		No supervivientes (n"= 14)		P-valor
	N	% S /Total Pacientes	N	% S/ Total Supervivientes	N	% s/ Total Fallecidos	
Fiebre	48	89%	35	88%	13	93%	1,000
Disnea	40	74%	28	70%	12	86%	0,311
Tos	39	72%	29	73%	10	71%	1,000
Malestar general	16	30%	11	28%	5	36%	0,735
Mialgia	11	20%	8	20%	3	21%	1,000
Dolor torácico	7	13%	2	5%	5	36%	0,010
Cefalea	4	7%	4	10%	0	0%	0,563
Vómitos	4	7%	3	8%	1	7%	1,000
Dolor garganta	2	4%	2	5%	0	0%	1,000
Rinorrea	1	2%	0	0%	1	7%	0,259
Artralgias	1	2%	1	3%	0	0%	1,000

Se sombrea en gris los datos estadísticamente significativos.

3.3. HALLAZGOS DE LABORATORIO

Para cada variable se estudiaron los valores al ingreso en la Unidad, así como el peor valor registrado durante el ingreso (máximo o mínimo, según la variable). Estos datos se evidencian en la **Tabla 4** y fueron los que siguen a continuación:

3.3.1 HEMATIMETRÍA

Resultaron estadísticamente significativas las diferencias entre supervivientes y no supervivientes en cuanto al valor máximo de leucocitos registrado durante el ingreso, el valor de plaquetas al ingreso y el valor máximo de plaquetas durante el ingreso (p-valor <0,05). En comparación con los supervivientes, los fallecidos presentaron leucocitosis con cifras más elevadas, así como menores recuentos plaquetares al ingreso y durante el mismo.

- **Leucocitos:** la mediana de leucocitos al ingreso en el grupo de supervivientes fue 7.650 / μ L (RIQ 6.400-10.350), frente a 8.330 / μ L en los no supervivientes (RIQ 4.080-11.630), sin diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor 0,513). Sobre el valor máximo de leucocitos registrado durante el ingreso, el valor medio de ambos grupos reflejó **leucocitosis**, siendo la media en los supervivientes 16.400 / μ L (RIQ 9.470-23.320), frente a 21.790 / μ L (RIQ 12.820-30.750) en los no supervivientes, **objetivándose así valores máximos significativamente superiores en los fallecidos (p-valor 0,024).**
- **Linfocitos:** se registró tendencia a la **linfopenia** en ambos grupos, siendo la mediana al ingreso en los supervivientes de 590 / μ L (RIQ 420-790) y en los no supervivientes 570 / μ L (RIQ 460-650), sin diferencias significativas entre ellos (p-valor 0,251). En cuanto al valor mínimo de linfocitos registrado durante el ingreso, entre los supervivientes la mediana fue 420 / μ L (RIQ 320-580) y en los no supervivientes 380 / μ L (RIQ 170-460), sin hallarse diferencias significativas entre ellos (p-valor 0,107).
- **Plaquetas:** al ingreso, la mediana de plaquetas en el grupo de supervivientes fue 256.000 / μ L (RIQ 165,75-355,00), frente a 182.000 / μ L (RIQ 135.500-253.750) en los no supervivientes, resultando la **diferencia estadísticamente significativa (p-valor 0,004).** En lo que respecta al máximo valor de plaquetas registrado

durante el tiempo de ingreso en la Unidad, entre los supervivientes la mediana fue 440.000 / μ L (RIQ 389.500-578.000) y en los no supervivientes 353.500 / μ L (RIQ 312.750-452.250), resultando también la **diferencia estadísticamente significativa (p-valor 0,030)**.

3.3.2 PARÁMETROS INFLAMATORIOS

Se hallaron valores máximos de PCR, LDH y PCT a lo largo del ingreso significativamente más altos en los no supervivientes.

- Ferritina: el valor mediano de ferritina al ingreso fue 945,50 ng/mL (RIQ 501,50-1.936,50) en los supervivientes, frente a 1.161,00 ng/mL (RIQ 603,25-1.896,25) en los no supervivientes. No se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor 0,612). En lo que respecta al valor máximo registrado a lo largo del ingreso en la Unidad, en el grupo de supervivientes la mediana fue 1.334,00 ng/mL (RIQ 825,00-2.308,75), frente a 1.577,50 ng/mL (RIQ 787,75-3.529,75) en los fallecidos. Tampoco se objetivaron diferencias significativas en cuanto a este valor (p-valor 0,142).
- Dímero-D: la mediana de Dímero-D al ingreso fue 1.085 ng/mL (RIQ 667,50-3.670,00) entre los supervivientes y 1.275 ng/mL (RIQ 1.047,50-2.185,00) en los no supervivientes, sin diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor 0,310). Sobre el valor máximo a lo largo de su estancia en la Unidad, la mediana en los supervivientes fue 5.505,00 ng/mL (RIQ 2.545,00-10.982,50), frente a 10.035 ng/mL (RIQ 8.135-16.385) en los fallecidos, sin objetivarse tampoco diferencias significativas (p-valor 0,187).
- Proteína C reactiva (PCR): al ingreso, la mediana entre los supervivientes fue 97,06 mg/L (RIQ 10,33-169,73) y en los no supervivientes 62,74 mg/L (RIQ 2,92-114,54), sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p-valor 0,565) En cuanto al valor máximo registrado durante el ingreso, la mediana en los supervivientes fue 218,21 mg/L (RIQ 106,80-329,65) y 317,98 mg/L (RIQ 186,09-449,86) en los fallecidos, **resultando la diferencia estadísticamente significativa (p-valor 0,008)**.

- Lactato deshidrogenasa (LDH): la mediana de LDH al ingreso en los supervivientes fue 396,50 U/L (RIQ 343,25-531,50), frente a 423,50 U/L (RIQ 361,75-612,50) en los fallecidos, sin objetivarse diferencias significativas entre ellos (p-valor 0,637). El valor máximo registrado en la estancia fue 484,50 U/L (RIQ 379,75 - 536,50) en los supervivientes y 654,50 U/L (RIQ 465,75-922,25) en los fallecidos, sí resultando la **diferencia estadísticamente significativa (p-valor 0,018)**.
- Procalcitonina (PCT): al ingreso, en los supervivientes la mediana fue 0,155 ng/mL (RIQ 0,060-71,25), frente a 0,135 ng/mL (RIQ 0,083-0,895) en los fallecidos, sin diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor 0,733). La mediana de valores máximos registrados durante el ingreso fue 0,625 ng/mL (RIQ 0,175-2,688) en los pacientes que sobrevivieron, frente a 8,945 ng/mL (RIQ 2,663-21,133) en los no supervivientes, resultando esta **diferencia estadísticamente significativa (p-valor 0,012)**.

3.3.3 PERFIL HEPÁTICO

Se objetivaron valores máximos de bilirrubina durante el ingreso significativamente más altos entre los no supervivientes (p-valor<0,05).

- Bilirrubina: al ingreso, la mediana en los supervivientes fue 0,60 mg/dL (RIQ 0,40-0,825), al igual que en los no supervivientes, con 0,60 mg/dL (RIQ 0,40-0,80). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos (p-valor 0,959). En cuanto a los valores máximos registrados, en los supervivientes la mediana fue 0,80 mg/dL (RIQ 0,60-1,35) y en los no supervivientes 1,80 mg/dL (RIQ 0,95-3,05), resultando la **diferencia estadísticamente significativa (p-valor 0,044)**.
- Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT): al ingreso, el valor mediano entre los supervivientes fue 32,00 U/L (RIQ 19,75-46,25) y en los no supervivientes 27,50 U/L (RIQ 21,25-31,00), sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0,640). Sobre el valor máximo de GPT registrado durante la estancia, en los supervivientes la mediana fue 85,50 U/L (RIQ 63,75-115,00) y

en los fallecidos 110,50 (RIQ 43,00-181,75), sin resultar la diferencia estadísticamente significativa (p-valor 0,316).

3.3.4 PERFIL RENAL

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de urea y creatinina entre los supervivientes y los fallecidos (p-valor >0,05).

- **Urea:** la mediana al ingreso fue 43,50 mg/dL (RIQ 32,00-60,25) en los supervivientes y 41,50 mg/dL (RIQ 34,25-50,00) en los no supervivientes, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p-valor 0,708). Durante el ingreso, la mediana de valor máximo registrado en los supervivientes fue 102,0 mg/dL (RIQ 72,50-178,00), frente a 162,50 mg/dL (RIQ 108,75-271,50) en los fallecidos. Tampoco se hallaron diferencias significativas en cuanto al valor máximo (p-valor 0,209).
- **Creatinina:** en el grupo de supervivientes, la mediana al ingreso fue 0,83 mg/dL (RIQ 0,62-1,01), frente a 0,90 mg/dL (RIQ 0,95- 1,11) en los no supervivientes, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0,625). El valor máximo registrado fue 1,12 mg/dL (RIQ 0,81-1,97) en los supervivientes y 1,99 mg/dL (RIQ 1,54-2,92) en los fallecidos, sin resultar tampoco estadísticamente significativa la diferencia (p-valor 0,053).

Tabla 4. Hallazgos de laboratorio. Valores al ingreso en la Unidad y peores valores registrados durante el ingreso (máximo o mínimo).

Variables analíticas	Total Pacientes (n=54)		Supervivientes (n= 40)		No supervivientes (n"= 14)		P-valor
	Mediana/Media	RIQ/DE	Mediana/Media	RIQ/DE	Mediana/Media	RIQ/DE	
Leucocitos ingreso, *10 ³ /μL	7,90	6,33-10,63	7,65	6,40-10,35	8,33	4,08-11,63	0,513
Leucocitos máximo, *10 ³ /μL	17,91	10,60-25,22	16,40	9,47-23,32	21,79	12,82-30,75	0,024
Linfocitos ingreso, *10 ³ /μL	0,58	0,44-0,79	0,59	0,42-0,79	0,57	0,46-0,65	0,251
Linfocitos mínimo, *10 ³ /μL	0,41	0,22-0,60	0,45	0,23-0,66	0,34	0,16-0,53	0,107
Plaquetas ingreso, *10 ³ /μL	243,50	149,8-314,3	256,00	165,75-355,0	182,00	135,50-253,75	0,004
Plaquetas máximo, *10 ³ /μL	427,50	338,5-530,3	440,00	389,5-578,0	353,50	312,8-452,3	0,030
Ferritina ingreso, ng/mL	945,50	536,5-2.022	945,50	501,5-1936,5	1161,0	603,3-1896,3	0,612
Ferritina máximo, ng/mL	1504,00	794,5-2589,8	1334,00	825,0-2308,8	1577,5	787,8- 3529,8	0,142
Dímero-D ingreso, ng/mL	1180,00	690,0-2575,0	1085,00	667,5-3670,0	1275,0	1047,5-2185,0	0,310
Dímero-D máximo, ng/mL	7185,00	3162,5-11717,5	5505,00	2545-10982,5	10035	8135-16385	0,187
PCR ingreso, mg/L	87,17	2,92-162,33	97,06	10,33-169,73	62,74	2,92-114,54	0,565
PCR máximo, mg/L	251,28	135,14-367,4	218,21	106,8- 329,65	317,98	186,09-449,86	0,008
LDH ingreso, U/L	403,50	345,75-537,5	396,50	343,25-531,5	423,50	361,75-612,5	0,637
LDH máximo, U/L	492,50	408,5-644,3	484,50	379,75-536,5	654,50	465,8 -922,3	0,018
PCT ingreso, ng/mL	0,155	0,073-0,757	0,155	0,060-71,25	0,135	0,083-0,895	0,733
PCT máximo, ng/mL	1,115	0,268-4,500	0,625	0,175- 2,688	8,945	2,663-21,133	0,012
Bilirrubina ingreso, mg/dL	0,6	0,40-0,80	0,60	0,40 – 0,825	0,6	0,40– 0,80	0,959
Bilirrubina máximo, mg/dL	0,90	0,625-1,70	0,80	0,60 – 1,35	1,80	0,95 -3,05	0,044

RIQ: rango intercuartílico, DE: desviación estándar, PCR: Proteína C Reactiva, LDH: Lactato Deshidrogenasa, PCT: Procalcitonina, GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica.

Se expresan los datos en mediana y RIQ o media y DE, según corresponda.

Se sombrea en gris las diferencias estadísticamente significativas.

Continuación Tabla 4. Valores al ingreso en la Unidad y peores valores registrados durante el ingreso (máximo o mínimo).

Variables analíticas	Total Pacientes (n=54)		Supervivientes (n'= 40)		No supervivientes (n"= 14)		P-valor
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
GPT ingreso, U/L	31,00	20,25-46,0	32,00	19,75 - 46,25	27,5	21,25- 31	0,640
GPT máximo, U/L	91,50	55,50-119,75	85,50	63,75-115,0	110,5	43,0-181,8	0,316
Urea ingreso, mg/dL	43,50	34,0-59,75	43,50	32,00 - 60,25	41,50	34,25-50,0	0,708
Urea máximo, mg/dL	116,50	74,75-200,75	102,0	72,5 - 178,0	162,5	109- 271,5	0,209
Creatinina ingreso, mg/dL	0,84	0,66-1,04	0,83	0,62-1,01	0,90	0,95- 1,11	0,625
Creatinina máximo, mg/dL	1,31	0,89-2,18	1,12	0,81- 1,97	1,99	1,54-2,92	0,053

RIQ: rango intercuartílico, GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica.

3.4. CRONOLOGÍA

En la **Tabla 5** se muestra el tiempo en días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la Unidad de Reanimación (cuidados intensivos), así como el tiempo de estancia en ella y el tiempo desde el inicio de la clínica hasta el alta de la Unidad por mejoría o éxito.

En cuanto al plazo de **días desde el inicio de síntomas hasta el ingreso en la Unidad**, no se hallaron diferencias significativas entre supervivientes y no supervivientes (p-valor 0,937). La media de días desde el inicio de la clínica hasta el ingreso fue aproximadamente **9 ± 5 días** en ambos grupos. En el total de la muestra, el mínimo de días desde el inicio de sintomatología hasta el ingreso en cuidados intensivos fue 0 días. Así mismo, el máximo plazo de días desde el comienzo de la clínica hasta el ingreso en la Unidad fue 24 días.

Sobre el **tiempo de estancia en la Unidad**, la mediana de días fue **19** (RIQ 12-39). La estancia mínima fue 1 día y la máxima 101 días. La mediana de estancia en el grupo de supervivientes fue 16 días (RIQ 13-39), frente a 22,5 días (RIQ 10-42) en el grupo de no supervivientes. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p-valor 0,922).

En lo que respecta al plazo de **tiempo desde el inicio de la clínica hasta el alta de la Unidad**, bien por mejoría o fallecimiento, la mediana de días fue **29** (RIQ 21-40). En el grupo de supervivientes, la mediana de tiempo fue también 29 días (RIQ 21-40), y en los no supervivientes 32 días (RIQ 18-46). No se objetivaron diferencias significativas en cuanto al tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el alta de la Unidad entre los pacientes que sobrevivieron y los que no (p-valor 0,583).

Tabla 5. Tiempos de evolución de la enfermedad.

Tiempos de evolución	Total Pacientes (n=54)		Supervivientes (n= 40)		No supervivientes (n= 14)		P-valor
	Media/ Mediana ¹	DE/RIQ ¹	Media/ Mediana	DE/RIQ	Media/ Mediana	DE/RIQ	
Días desde inicio de síntomas a ingreso UCI ^a	9	4 - 14	9	4 - 14	8,5	3 - 14	0,937
Días estancia UCI	19	12 - 39	16	13- 39	22,5	10 - 42	0,922
Días desde inicio de síntomas a alta UCI ^b	29	21 - 40	29	21 - 40	32	18 - 46	0,583

^a Tiempo en días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la Unidad de Reanimación.

^b Tiempo en días desde el inicio de los síntomas hasta el alta de la Unidad por mejoría o fallecimiento.

¹Se expresan los datos en media y DE (desviación estándar) o mediana y RIQ (rango intercuartílico) según corresponda.

3.5. MORTALIDAD

Se produjo el fallecimiento de 14 de los 54 pacientes de la muestra. Así, la tasa de mortalidad registrada fue del **26%**.

Entre los fallecidos, 4 fueron mujeres (29%) y 10 hombres (71%). Por consiguiente, falleció el 19% de las mujeres de la muestra (4 de 21), así como el 30% de los hombres (10 de 33).

3.6. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE.

El modelo de regresión logística multivariante ejecutado para identificar las variables del estudio que mejor definiesen la mortalidad reflejó que el dolor torácico (OR 81, IC 95% 3,5-1.874,1) así como los mayores niveles de bilirrubina durante el ingreso (OR 1,25, IC 95% 1,054-1,478) estuvieron asociados de manera independiente a la mortalidad por COVID-19. De la misma manera, evidenció que el mayor número de plaquetas a lo largo del ingreso fue un factor protector frente a la mortalidad (OR 0,989, IC 95% 0,980-0,998). Las asociaciones estadísticamente significativas arrojadas por el análisis multivariante quedan reflejadas en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Factores de riesgo asociados a la mortalidad. Modelo de regresión logística multivariante.

Variables	B	Error estándar	P-valor	OR	Intervalo de confianza 95%	
					Inferior	Superior
Dolor torácico	4,394	1,603	0,006	80,991	3,500	1.874,108
Plaquetas máximo, *10 ³ /μL	-0,011	0,005	0,020	0,989	0,980	0,998
Bilirrubina máximo, mg/dL	0,222	0,086	0,010	1,248	1,054	1,478

B: coeficiente de regresión, OR: odds ratio, razón de probabilidades.

Variable dependiente: mortalidad.

4. DISCUSIÓN

Es de resaltar la cantidad de artículos publicados en el último año que tratan de caracterizar la enfermedad por SARS-Cov-2 y los pacientes más gravemente afectados por ella. Sin embargo, al ser China el origen de la pandemia y poseer una población tan grande, gran parte de la evidencia está basada en poblaciones asiáticas, cuyas características distan de las nuestras, y podrían condicionar, en cierta medida, el curso de la enfermedad y la caracterización del prototipo de paciente grave afectado por COVID-19. Así mismo, mucha de la literatura publicada hasta el momento se fundamenta en pacientes infectados, algunos hospitalizados, pero sin llegar a ser pacientes críticos que requieran ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Por todo ello, se intentará comparar los resultados de nuestro estudio con aquellos derivados de estudios sobre pacientes nacionales u otras poblaciones consideradas similares y con requerimiento de cuidados intensivos por COVID-19.

En lo que respecta a las características demográficas de los pacientes graves afectados por SARS-CoV-2, en este estudio retrospectivo de cohorte nacional, con muestra de 54 pacientes críticos COVID-19 ingresados en la Reanimación del HUC durante la primera ola de la pandemia, se halló una **mayoría de pacientes varones** (61%) **de edad avanzada** (mediana 67 años), datos en consonancia con los estudios publicados hasta la fecha.^{15,16,17,18} Entre otros estudios, Grasselli et al.¹⁵ presentan una serie de 1.591 casos de pacientes ingresados en UCI en la región de Lombardía, Italia, durante los primeros meses del año 2020, que refleja una mediana de edad de 63 años (RIQ 56-70) y un predominio del género masculino (82%), datos similares a nuestra muestra. Así mismo, en su estudio reflejan que los pacientes de mayor edad (≥ 64 años) presentan mayor mortalidad que los más jóvenes (< 64 años). Sin embargo, en nuestra población, la edad se distribuye de manera homogénea entre supervivientes y no supervivientes, estando ambos grupos compuestos en su mayoría por pacientes de edad avanzada, y no encontramos diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre pacientes con edad ≥ 67 años y los de edad < 67 años (p-valor 0,356). Siguiendo con la edad, Ferrando et al.¹⁶, en su estudio multicéntrico que incluye 633 pacientes COVID-19 críticos ingresados en UCIs de treinta Hospitales

de España y Andorra, entre los que están incluidos algunos de los pacientes de nuestro estudio, refleja una mediana de edad de 64 años (RIQ 56-72), similar a nuestra muestra, pero, sin embargo, sí objetiva edades significativamente mayores en los pacientes fallecidos, siendo la mediana de edad de los supervivientes 62 años (RIQ 53-71) y 68 años (RIQ 62-73) en los no supervivientes (p -valor $<10^{-9}$). De hecho, tras el análisis multivariable, que incluía factores de riesgo basales para mortalidad en UCI (edad, escalas de SOFA y APACHE II, tratamiento corticoideo y antiplaquetario, disnea, comorbilidades, constantes y valores analíticos), tan solo la edad y APACHE II permanecieron como factores predictivos de mortalidad en UCI de manera independiente. Respecto al género, en este estudio también objetivan una predominancia del género masculino, que supone un 67% de su muestra, sin diferencias significativas entre supervivientes y fallecidos. Por ende, aunque nuestros datos generales sobre edad y género concuerdan con otras publicaciones, la ausencia de significación estadística en la comparativa de la edad entre supervivientes y fallecidos de nuestra población, podría deberse al pequeño tamaño muestral que poseemos y la baja potencia estadística del test derivada de ello. De esta manera, si tuviésemos registro de un mayor número de pacientes, es posible que hallásemos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de los supervivientes y fallecidos.

Sobre las comorbilidades más frecuentemente registradas, destacan patologías habituales en la población general de edad avanzada de nuestro medio. Así, en nuestra muestra predominan la hipertensión arterial (57%), obesidad (42%), diabetes mellitus (33%) y dislipemia (28%), datos que concuerdan también con la evidencia publicada hasta la fecha^{15,16,17,18,19}. En este sentido, Grasselli et al.¹⁵ hallan como comorbilidades más habituales en su población de pacientes críticos COVID-19 la hipertensión (49%), enfermedad cardiovascular (cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca) (21%), dislipemia (18%) y diabetes mellitus (17%). En nuestra cohorte, la cardiomiopatía no fue registrada, sí la cardiopatía isquémica (7%) y la insuficiencia cardíaca (4%). Por ello, al desconocer los datos de cardiomiopatía en nuestra muestra y el porcentaje de insuficiencia cardíaca en el estudio de Grasselli et al.¹⁵, esta diferencia en cuanto a la enfermedad cardíaca no sería valorable. Siguiendo esta misma línea, González-Castro et al.¹⁸ en su estudio sobre 63 pacientes críticos por

COVID-19 ingresados en la UCI del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, refleja también como patologías de base más habituales la hipertensión (48%), dislipemia (25%), diabetes mellitus (21%) y obesidad (16%). De igual manera, Ferrando et al.¹⁶ reflejan una predominancia de la hipertensión arterial (49,6%), diabetes mellitus (22,78%), dislipemia (13,75%) y, en contraposición a nuestro estudio, ellos sí hallan diferencias significativas en cuanto a la mayor presencia de estas patologías en el grupo de fallecidos. Así mismo, en su estudio evidencian de manera significativa una mayor frecuencia en el grupo de fallecidos de patologías menos frecuentes como la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca crónica y procesos neoplásicos, diferencias tampoco halladas en nuestro trabajo. Sin embargo, tras el análisis multivariable en su estudio, ninguna comorbilidad resultó ser un factor predictivo independiente de mortalidad.

Sobre la obesidad, segunda comorbilidad más frecuente en nuestra cohorte, Grasselli et al.¹⁵ no arrojan datos y Ferrando et al.¹⁶, aunque no describen el porcentaje de obesidad en su muestra, sí reflejan un IMC mediano de 28,3 (RIQ 25,5-32,2), clasificado como sobrepeso tipo II, muy similar al IMC mediano de nuestra muestra (29, RIQ 33-25).

Concluyendo, en concordancia con la evidencia actual, las **comorbilidades relacionadas con el riesgo cardiovascular parecen ser las predominantes en los pacientes críticos por COVID-19 y se describen con mayor frecuencia en los pacientes fallecidos que en los supervivientes.**

En lo que respecta a la sintomatología y signos previos al ingreso en la Unidad de Reanimación, en nuestra muestra predominaron la fiebre (89%), disnea (74%) y tos (72%), que guardan relación con la fisiopatología de la infección y la entrada del virus a través de las vías respiratorias. Seguidamente, aunque con una frecuencia considerablemente menor, se registraron síntomas menos específicos como malestar general (30%), mialgia (20%) y dolor torácico (13%). Este último resultó ser el único síntoma significativamente más frecuente en los pacientes fallecidos de nuestra muestra, además, asociado de manera independiente a la mortalidad como reflejó la regresión logística multivariante. De acuerdo con nuestro registro, Bhatraju et al.²⁰, reflejan como signos y síntomas más frecuentes previos al ingreso en UCI la tos

(88%), disnea (88%), taquipnea (83%) y fiebre (50%). De igual manera, Ferrando et al.¹⁶ señalan la fiebre (83%), disnea (72%) y tos (60%) como los tres síntomas predominantes previos al ingreso, sin hallar, al igual que en nuestro estudio, diferencias significativas en cuanto a supervivientes y fallecidos.

El dolor torácico, significativamente más frecuente entre los fallecidos de nuestra cohorte, resulta un síntoma muy inespecífico y subjetivo, cuya procedencia puede ser muy diversa, cardíaca, pulmonar, osteomuscular... Por ello, al no estar recogidas sus características ni origen, consideramos de escaso valor pronóstico su relación con la mortalidad. Además, como revela el análisis multivariante, el intervalo de confianza para su razón de probabilidades (OR: odds ratio) resulta enormemente amplio e impreciso, hecho debido al pequeño tamaño muestral que posee nuestro estudio y que condiciona la potencia de nuestros análisis. Adicionalmente, apoyamos la decisión de tomar con prudencia la asociación del dolor torácico a la mortalidad en el estudio multicéntrico nacional de Ferrando et al.¹⁶, donde el dolor torácico se presenta globalmente en un porcentaje similar a nuestra muestra, 8% y 13% respectivamente, y no resulta estadísticamente más frecuente en los fallecidos.

En conclusión, podríamos señalar que los **signos y síntomas previos al ingreso en UCI más frecuentes son la fiebre, disnea y tos**, presentes en la mayoría de los pacientes que requieren ingreso en cuidados intensivos, aunque no relacionados con mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, la fiebre y tos también se encuentran con frecuencia en pacientes con cuadros leves por SARS-CoV-2, por lo que es la disnea el síntoma diferencial más habitual, así como el más grave. Además, si asocia déficit de oxigenación de la sangre, resulta el motivo de ingreso hospitalario por COVID-19 más frecuente, incluso pudiendo requerir cuidados intensivos.

En este trabajo, se escogieron los parámetros analíticos como vía de estudio ya que constituyen una prueba complementaria rutinaria, sencilla y accesible, que de manera objetiva puede reflejar la fisiopatología de la enfermedad. Así, sobre los hallazgos de laboratorio, los datos registrados en nuestro estudio evidenciaron el desarrollo de leucocitosis a lo largo del ingreso, con valores significativamente más altos en los supervivientes. Así mismo, se describió linfopenia, tanto al ingreso como durante el mismo, con valores similares entre supervivientes y fallecidos. Los valores medianos

de plaquetas se mantuvieron en rango de normalidad, sin embargo, resultaron significativamente inferiores al ingreso y durante este en los pacientes fallecidos. Adicionalmente, el análisis multivariante realizado en nuestro estudio reflejó que los valores plaquetares más altos durante el ingreso resultaron un factor protector independiente respecto a la mortalidad.

La **leucocitosis, linfopenia y descenso plaquetar** son hallazgos ya descritos en otros artículos publicados sobre enfermos COVID-19.²⁴ Así, Ferrando et al.¹⁶ recogen en su estudio los valores al ingreso en UCI, evidenciando linfopenia y recuentos plaquetares inferiores en los fallecidos, sin hallar diferencias estadísticamente significativas respecto a los supervivientes. Por su parte, Malik et al.²¹, en su metaanálisis sobre la relación entre diversos biomarcadores y pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19 en diferentes países del mundo, reflejan que los pacientes con linfopenia tienen hasta 3,4 veces más riesgo de mala evolución que los pacientes con linfocitos en rango de normalidad, y asocian la trombocitopenia con el doble de riesgo de mala evolución. Así mismo, Zheng et al.²² en su revisión sistemática y metaanálisis, asocian de manera significativa recuentos de leucocitos más altos en los fallecidos.

Sobre los parámetros inflamatorios estudiados (ferritina, dímero-D, PCR, LDH y PCT), estos fueron, generalmente, más altos en el grupo de fallecidos tanto al ingreso como durante la estancia en la Unidad, aunque solo **resultaron significativamente mayores los niveles máximos de PCR, LDH y PCT detectados durante el ingreso**. Sin embargo, tras la realización del análisis multivariante, ninguno pudo asociarse de manera independiente a la mortalidad. Debido a la fisiopatología inflamatoria de la enfermedad, se consideraron los biomarcadores descritos por su accesible determinación hospitalaria y papel más o menos destacado como biomarcadores metabólicos e inmunológicos, con capacidad de expresar la magnitud de la inflamación y lesión celular. De igual manera, Sirvent et al.²³ estudiaron estos mismos marcadores en 168 pacientes críticos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) moderado o grave por COVID-19, y evidenciaron en los fallecidos niveles significativamente superiores de PCR, LDH, no así de PCT, dímero-D ni ferritina. Además, objetivaron que la LDH fue un factor predictivo independiente de mortalidad, posiblemente relacionado con la lesión celular del tejido pulmonar y

otros órganos. En su caso, también estudiaron la troponina cardíaca hipersensible (troponina-T_{hs}), probablemente relacionada con la afectación miocárdica de la enfermedad, y objetivaron niveles significativamente más altos en los fallecidos, llegando a asociar de manera significativa los niveles >12ng/dL al ingreso con una menor supervivencia. De igual manera, Ferrando et al.¹⁶ objetivan niveles significativamente superiores de troponina y NT-proBNP en los pacientes fallecidos. En nuestro caso, se desestimaron para el estudio los marcadores de daño cardíaco por escaso e irregular registro en los pacientes de nuestra muestra.

Además de los marcadores cardíacos, sobre los parámetros inflamatorios, Ferrando et al.¹⁶ también hallan valores de ferritina, dímero-D, LDH y PCT al ingreso significativamente superiores en los pacientes fallecidos, sin embargo, ninguno de ellos predijo de manera independiente la mortalidad en su estudio.

De igual manera, diversos estudios de cohorte china^{24,25}, como el de Zhou et al.²⁴ fueron capaces de asociar niveles significativamente más elevados de troponina-T_{hs}, LDH, ferritina, dímero-D en los no supervivientes durante el ingreso, e incluso objetivaron que niveles de dímero-D superiores a 1.000 ng/mL al ingreso estaban asociados de manera independiente con mayor riesgo de mortalidad. Así mismo, también evidenciaron valores más elevados de IL-6 en los fallecidos. En nuestro trabajo, el análisis de IL-6 se descartó por escasez de registro en la muestra.

Concluyendo todo lo anterior, y con el conocimiento de la fisiopatología inflamatoria de la enfermedad, resulta evidente el papel de los mediadores inflamatorios en esta infección. Sin embargo, **se requieren estudios adicionales que determinen definitivamente qué parámetros son los más asociados a la mortalidad, en qué momento cronológico de la enfermedad resultan más predictores y a partir de qué valores deben tenerse en consideración.**

Sobre el perfil hepático, objetivamos valores máximos de bilirrubina durante el ingreso significativamente más altos en los no supervivientes, pero con discreta elevación respecto a los valores normales. Adicionalmente, el análisis multivariante determinó que, en nuestra muestra, los valores elevados de bilirrubina predijeron de manera independiente la mortalidad. En lo que respecta a las transaminasas, se estudió la GPT, hallándose valores ligeramente elevados, pero sin encontrar

diferencias relevantes entre supervivientes y fallecidos. De igual manera, Ferrando et al.¹⁶ tampoco hallan valores de bilirrubina y transaminasas muy por encima del rango de normalidad al ingreso de los pacientes, ni diferencias significativas sobre la mortalidad. En contraposición, Zhou et al.²⁴ sí asocian de manera significativa niveles de GPT por encima de la normalidad a la mortalidad. Por su parte, Du et al.²⁶ objetivan valores de GPT significativamente mayores en los fallecidos, pero sin exceder el rango de normalidad. Consecuentemente, aunque el hígado es uno de los señalados como órgano diana de esta enfermedad, no parece que la evidencia actual señale a los parámetros de función hepática como buenos predictores de gravedad o mortalidad.

Sobre la función renal, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos en cuanto a los valores de urea y creatinina. Los valores medianos de creatinina se mantuvieron prácticamente en rangos de normalidad y los de urea fueron normales al inicio, elevándose por encima de la normalidad durante el ingreso. En cuanto a la afectación renal, Ferrando et al.¹⁶ hallan valores de creatinina y urea al ingreso significativamente superiores en los fallecidos, aunque no se objetivan como factores predictores de mortalidad de manera independiente. Por su parte, Malik et al.²¹ asociaron valores de creatinina superiores a la normalidad con hasta 5 veces mayor riesgo de gravedad o mortalidad. De igual manera, Zhou et al.²⁴ también relacionan de manera significativa los valores de creatinina por encima del rango de normalidad con mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, ninguno puede objetivar los valores altos de creatinina como factores predictivos independientes de mortalidad.

Como reflejan Ferrando et al.¹⁶ en su estudio, la insuficiencia renal aguda fue una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes críticos en nuestro entorno y estuvo asociada a mayor riesgo de mortalidad.¹⁶ Además, su aparición fue temprana, diagnosticada en torno al 3^{er} día de ingreso en UCI. Por ello, hallar significación en los marcadores de función renal sería interesante en vista a su utilización como predictores del deterioro de los pacientes de manera relativamente precoz.

En lo que respecta a la cronología de la enfermedad, la media de tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el ingreso en UCI fue 9 días, sin diferencias

significativas entre supervivientes y no supervivientes. Este hecho concuerda con la fisiopatología de la infección descrita en el apartado de Introducción del trabajo (*ver página 6*), donde se revelan los tiempos de evolución de la enfermedad. Allí se detalla cómo es tras el plazo de una semana de evolución de la sintomatología, cuando ciertos individuos, de características todavía no bien definidas, comienzan a deteriorarse clínicamente. En concordancia con esto, Grasselli et al.²⁷ reflejan una mediana de 10 días desde el comienzo de la clínica hasta el ingreso en UCI y Zhou et al.²⁴ una mediana de 12 días, sin hallar diferencias en cuanto a supervivientes y fallecidos.

Sobre el tiempo de estancia en UCI, en nuestra muestra la mediana fue 19 días, sin diferencias entre ambos grupos. En este sentido, Grasselli et al.²⁷ registran una mediana de 12 días de ingreso. Por su parte, Zhou et al.²⁴ reflejan una estancia marcadamente más breve que la nuestra, con una mediana de 8 días, sin diferencias tampoco entre grupos. En su estudio, Ferrando et al.¹⁶ objetivan una mediana de 12 días, similar en supervivientes y fallecidos, y González-Castro et al.¹⁸ una media de 15 días. Tras la comparativa, el mayor tiempo de estancia registrado en nuestra Unidad podría deberse a la relativa menor saturación de las Unidades de Cuidados Críticos en nuestro Hospital, en comparación con lo vivido en otras regiones de nuestro país y el extranjero. Así, la mayor capacidad de atención a pacientes críticos en nuestro centro, sumado a la ausencia de Unidad de Cuidados Intermedios, podrían haber permitido y propiciado una mayor estancia de nuestro pacientes en la Unidad de Reanimación, a fin de mantener un control más estricto sobre ellos durante el mayor tiempo posible.

En nuestra muestra, el periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el alta de la Unidad, bien por mejoría o éxitus, fue 29 días, sin diferencias significativas entre supervivientes y fallecidos. En lo que a este plazo de tiempo respecta, Zhou et al.²⁴ registran una media de 21 días, y objetivan un plazo de tiempo significativamente mayor en los fallecidos. Así mismo, Ferrando et al.¹⁶ registran una mediana de 24 días desde el inicio de la clínica hasta el alta por mejoría o muerte, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Por último, sobre la mortalidad por COVID-19 en UCI, en nuestro estudio se registró una tasa de fallecimiento del 26%, cifra, en general, inferior a la objetivada en otras unidades. Así, Ferrando et al.¹⁶ describen una mortalidad del 31%, que relatan como similar a la registrada en casos de SDRA no producido por COVID-19¹⁶. Por su parte, Zhou et al.²⁴ reportan una mortalidad del 28% y, González-Castro et al.¹⁸, reflejan la tasa más baja con un 22%. Estas altas tasas de fallecimiento contrastan con las cifras de mortalidad habituales de la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Cruces, donde el porcentaje usual de muertes es del 5%.

Reconocemos diversas limitaciones en nuestro trabajo, ya que se trata de un estudio retrospectivo realizado sobre pacientes críticos pertenecientes a una única Unidad de Reanimación. Además, el tamaño de la muestra empleada es pequeño, lo que condiciona una baja potencia estadística en los análisis. Así mismo, para la valoración de los parámetros analíticos no se tuvieron en consideración las complicaciones desarrolladas durante el ingreso, ni los tratamientos ni medidas de soporte administrados, que pudieron ser heterogéneos a lo largo de este, debido a la condición de enfermedad de nueva aparición, sin tratamiento efectivo establecido y con la evidencia al respecto en constante cambio.

5. CONCLUSIONES

Este estudio pone de manifiesto que los pacientes COVID-19 críticos son predominantemente varones de edad avanzada con factores de riesgo cardiovascular. La tríada sintomática característica de estos pacientes es fiebre, disnea y tos, y el deterioro clínico tiene lugar al inicio de la segunda semana desde el comienzo de los síntomas. Son constantes en la enfermedad grave la leucocitosis y linfopenia, así como el descenso plaquetar y la elevación de diversos parámetros inflamatorios. La mortalidad en pacientes críticos se aproxima al 30%.

Se evidencia la necesidad de realizar estudios de mayor potencia sobre pacientes críticos COVID-19, que permitan caracterizar a los pacientes más graves, así como hallar indicadores pronósticos para poder implementar estrategias de atención y soporte adecuadas y tempranas, que mejoren el pronóstico de los enfermos.

6. BIBLIOGRAFÍA

(1) Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. Medicina de Familia SEMERGEN. agosto de 2020;46:65-77.

(2) Ministerio de Ciencia e Innovación, Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de COVID-19 en España [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2020 [Citado 20 de enero de 2021]. Informe Nro.: 8. Recuperado a partir de: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20Nº%208_11marzo2020_ISCIII.pdf

(3) Departamento de Seguridad Nacional. Informe de situación COVID-19 a 11 de marzo 2020 [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2020. [Citado 20 de enero de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-11-marzo-2020>

(4) Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Informes con la actualización de datos sobre la evolución del nuevo coronavirus COVID-19. Análisis 18/03/2020 [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Gobierno Vasco; 2020. [Citado 20 de enero de 2021]. Recuperado a partir de: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletin_coronavirus/es_def/adjuntos/18_marzo_Boletin.pdf

(5) Evolución del coronavirus (COVID-19) en Euskadi [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Salud del Gobierno Vasco; [consulta 15/03/2021]. Disponible en: https://opendata.euskadi.eus/contenidos/ds_informes_estudios/covid_19_2020/opendata/datos-asistenciales.xlsx

(6) Departamento de Seguridad Nacional. Informe de situación COVID-19 a 30 de abril 2020 [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2020. [Citado 20 de enero de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-30-abril-2020>

- (7) Torres-Macho J, Ryan P, Valencia J, Pérez-Butragueño M, Jiménez E, Fontán-Vela M, et al. The PANDEMYC Score. An Easily Applicable and Interpretable Model for Predicting Mortality Associated With COVID-19. *JCM*. 23 de septiembre de 2020;9(10):3066.
- (8) Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. En: *Advances in Virus Research* [Internet]. Elsevier; 2006 [citado 22 de abril de 2021]. p. 193-292. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352706660053>
- (9) Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. diciembre de 2019;16(1):69.
- (10) Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Gallagher T, editor. *J Virol*. 29 de enero de 2020;94(7):e00127-20.
- (11) Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. mayo de 2020;40(5):998-1004.
- (12) Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. mayo de 2020;45(3):230-2.
- (13) Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. mayo de 2020;39(5):405-7.
- (14) Ministerio de Sanidad, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2021[Citado 25 de enero de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
- (15) Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1574.

- (16) 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. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. octubre de 2020;67(8):425-37.
- (17) Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
- (18) González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernández A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. Primera y segunda oleada de enfermedad por coronavirus-19: un estudio comparativo en pacientes hospitalizados en una UCI de un hospital universitario de tercer nivel. *Medicina Intensiva*. marzo de 2021;S0210569121000292.
- (19) Yu Y, Xu D, Fu S, Zhang J, Yang X, Xu L, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care*. diciembre de 2020;24(1):219.
- (20) Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 21 de mayo de 2020;382(21):2012-22.
- (21) Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ EBM*. 15 de septiembre de 2020;bmjebm-2020-111536.
- (22) Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*. agosto de 2020;81(2):e16-25.
- (23) Sirvent JM, Baro A, Morales M, Sebastian P, Saiz X. Biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. *Medicina Intensiva*. noviembre de 2020;S021056912030334X.

- (24) 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. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10229):1054-62.
- (25) Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. junio de 2020;18(6):1324-9.
- (26) Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. mayo de 2020;55(5):2000524.
- (27) 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*. 1 de octubre de 2020;180(10):1345.

7. ANEXO I

Se adjunta el informe emitido por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Euskadi (CEIm-E).