



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Comorbilidad y factores pronósticos al ingreso en una cohorte COVID-19 de un hospital general



F. Martos Pérez^{a,*}, J. Luque del Pino^a, N. Jiménez García^a, E. Mora Ruiz^b,
C. Asencio Méndez^a, J.M. García Jiménez^b, F. Navarro Romero^a y M.V. Núñez Rodríguez^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Recibido el 13 de mayo de 2020; aceptado el 24 de mayo de 2020

Disponible en Internet el 26 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Factores pronósticos;
Cardiopatía

Resumen

Antecedentes y objetivo: Describir el perfil clínico, la comorbilidad y los factores pronósticos de mortalidad intrahospitalaria en una cohorte COVID-19 de un hospital general.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con COVID-19 ingresados desde el 26 de febrero, y dados de alta o fallecidos hasta el 29 de abril de 2020; estudio descriptivo y análisis de factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria.

Resultados: De los pacientes ingresados (N = 101), se analizaron 96: 79 (82%) dados de alta por curación y 17 (18%) fallecidos. En 92 casos (92,5%) se confirmó COVID-19 por reacción en cadena de la polimerasa a SARS-CoV-2. La edad media fue de 63 años, y el 66% eran varones. La comorbilidad previa más frecuente fue hipertensión arterial (40%), diabetes mellitus (16%) y cardiopatía (14%). Los pacientes que fallecieron tenían significativamente más edad (media 77 vs. 60 años), hipertensión arterial (71% vs. 33%), cardiopatía previa (47% vs. 6%), y niveles más elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) (662 vs. 335 UI/L) y proteína C reactiva (PCR) (193 vs. 121 mg/L) al ingreso. En el análisis multivariante, se asociaron significativamente a mayor riesgo de muerte la presencia de cardiopatía (IC 95% OR 2,58-67,07), los niveles de LDH \geq 345 UI/L (IC 95% OR 1,52-46,00), y la edad \geq 65 años (IC 95% OR 1,23-44,62).

Conclusiones: El antecedente de cardiopatía, los niveles de LDH \geq 345 UI/L al ingreso y una edad \geq 65 años se asocian a una mayor mortalidad durante el ingreso por COVID-19. Hay que validar este modelo pronóstico en cohortes prospectivas.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pacomartos1@gmail.com (F. Martos Pérez).

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
 COVID-19;
 Prognostic factors;
 Cardiopathy

Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital**Abstract**

Antecedents and objective: To describe clinical features, comorbidity, and prognostic factors associated with in-hospital mortality in a cohort of COVID-19 admitted to a general hospital.

Material and methods: Retrospective cohort study of patients with COVID-19 admitted from 26th February, who had been discharged or died, up to 29th April, 2020. A descriptive study and an analysis of factors associated with intrahospital mortality were performed.

Results: Out of the 101 patients, 96 were analysed. Of these, 79 (82%) recovered and were discharged, and 17 (18%) died in the hospital. Diagnosis of COVID-19 was confirmed by polymerase chain reaction to SARS-CoV-2 in 92 (92.5%). The mean age was 63 years, and 66% were male. The most frequent comorbidities were hypertension (40%), diabetes mellitus (16%) and cardiopathy (14%). Patients who died were older (mean 77 vs 60 years), had higher prevalence of hypertension (71% vs 33%), and cardiopathy (47% vs 6%), and higher levels of lactate dehydrogenase (LDH) and reactive C protein (mean 662 vs 335 UI/L, and 193 vs 121 mg/L respectively) on admission. In a multivariate analysis the variables significantly associated to mortality were the presence of cardiopathy (CI 95% OR 2,58-67,07), levels of LDH \geq 345 IU/L (CI 95% OR 1,52-46,00), and age \geq 65 years (CI 95% OR 1,23-44,62).

Conclusions: The presence of cardiopathy, levels of LDH \geq 345 IU/L and age \geq 65 years are associated with a higher risk of death during hospital stay for COVID-19. This model should be validated in prospective cohorts.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

En diciembre de 2019 aparecieron en Wuhan (China) los primeros casos de neumonía originados por una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2), denominándose la nueva enfermedad COVID-19. El 31 de enero de 2020 se registró el primero caso importado en España y el 26 de febrero el primer contagio local. El 11 de marzo fue declarada la pandemia por la Organización Mundial de la Salud.

A fecha de 10 de mayo de 2020, se han comunicado en el mundo 3.986.119 casos, de los que 278.814 han fallecido¹; en este momento, España es el segundo país del mundo con más casos notificados: 224.390 casos confirmados por reacción en cadena de la polimerasa a SARS-CoV-2 (PCR-CoV-2), con 26.621 fallecidos y 136.166 infecciones resueltas².

Desde el inicio de la pandemia se han ido incorporando recomendaciones terapéuticas basadas en estudios con muchas limitaciones de tamaño y diseño. Aún no existen tratamientos específicos con base científica sólida, y el manejo de los pacientes se sustenta en el tratamiento de soporte, especialmente la oxigenación, y en cambiantes protocolos farmacoterapéuticos, con la recomendación de incluir a los pacientes en ensayos clínicos siempre que sea posible.

En ausencia de un tratamiento efectivo, el conocimiento de las características de los pacientes que puedan predecir una peor evolución desde el mismo momento del ingreso puede ser útil para identificar a aquellos que deberían ingresar, o en los que hay que intensificar las medidas de soporte o iniciar precozmente los tratamientos recomendados. Por ello planteamos en este estudio describir los primeros casos

de COVID-19 ingresados en un hospital general, y analizar las características al ingreso asociadas a la mortalidad intrahospitalaria.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó a los pacientes ingresados de forma consecutiva en el Hospital Costa del Sol de Marbella (Málaga) por COVID-19, desde el primer caso (26/02/2020), que hubieran sido dados de alta por curación o que hubieran fallecido hasta el 29 de abril de 2020. El diagnóstico exigió la positividad de PCR-CoV-2 en muestras respiratorias de nasofaringe, esputo, o broncoaspirado, y/o la presencia de serología positiva y un cuadro clínico compatible.

Se obtuvo muestra nasofaríngea y de esputo siempre que el paciente pudiera expectorar. Cuando la PCR-CoV-2 era negativa en ambas y persistía la sospecha clínica se valoró la repetición de la toma de muestras y/o la realización de broncoscopia y toma de muestras respiratorias profundas. Se detectó la presencia de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias mediante protocolos de reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa (RT-PCR) de 2 proveedores (VIASURE SARS-CoV-2 de CerTest Biotec y LightMix Modular SARS-CoV —COVID19—, Roche). Las muestras con cycle threshold (Ct) entre 38 y 40 se repitieron por otra técnica de RT-PCR. Se detectaron anticuerpos IgG e IgM en suero mediante inmunocromatografía en fase sólida (COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette, Zhejiang Orient Gene Biotech Co.LTD).

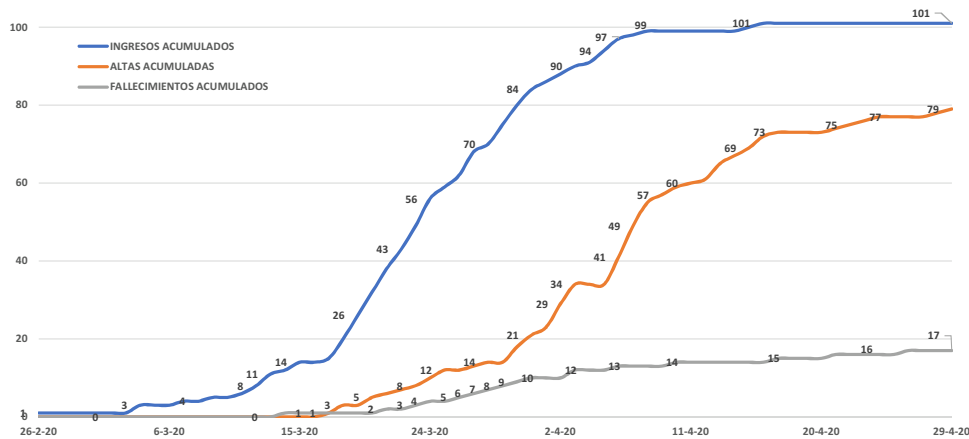


Figura 1 Número acumulado de ingresos, altas y fallecimientos durante el período de estudio.

El centro es un hospital de especialidades de 387 camas; su población de referencia es de 410.022 habitantes, con 12 puestos en la unidad de cuidados intensivos (UCI), ampliados a 31 con la ocupación de otras áreas hospitalarias.

No se protocolizó la recogida de consentimiento informado ya que la información utilizada es exclusivamente de la historia clínica, considerándose un riesgo innecesario tanto la firma como su posterior archivo, al tratarse de población infectada, además de considerarse los resultados de interés de salud pública. Todos los datos recogidos fueron registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales).

Desde el primer ingreso por COVID-19, el 26 de febrero de 2020, se incluyeron todos los ingresos por COVID-19 en una base de datos prospectiva, con variables demográficas, antecedentes médicos y datos clínicos y analíticos al ingreso. Durante la estancia hospitalaria se registraron datos clínicos, radiológicos y analíticos evolutivos.

Entre las características basales registradas se incluyeron: edad, sexo, comorbilidad, tabaquismo, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y polimedicación (definida como uso de más de 5 fármacos). Se registraron variables sobre la presentación clínica inicial (síntomas, SatO₂ basal, variables analíticas y radiológicas). Realizamos un análisis descriptivo con variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE), y cualitativas como número absoluto y porcentaje.

Se llevó a cabo un análisis bivalente para detectar diferencias entre supervivientes y fallecidos. Se utilizó t de Student para las variables continuas y χ^2 o test exacto de Fisher para las variables categóricas. Se realizó un modelo de regresión logística multivalente tomando como variable resultado la muerte intrahospitalaria, e incluyendo aquellas variables con significación estadística en el análisis crudo (dicotomizando las variables cuantitativas utilizando como criterio la mediana para facilitar la interpretación del modelo). Se utilizó como criterio de entrada $p < 0,05$ y salida $p > 0,1$, con método adelante según razón de verosimilitud. Se evaluó la varianza a través de R cuadrado de Nagelkerke y la bondad de ajuste a través de la prueba de Hosmer y Lemeshow, describiendo las odds ratio con sus respectivos

intervalos de confianza al 95%. En los análisis estadísticos, se estableció el nivel de significación en $p < 0,05$. Se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS versión 15.

Resultados

Durante el período de estudio ingresaron 101 pacientes por COVID-19 en el Hospital Costa del Sol. A fecha de 29 de abril habían sido dados de alta o habían fallecido 96 de ellos, constituyendo el grupo de estudio. Los otros 5 pacientes fueron excluidos por continuar ingresados (fig. 1). Al cierre del estudio los casos de COVID-19 en el área de cobertura hospitalaria ascendían a 395, con 21 fallecimientos (tasa de incidencia de 96,34 y de mortalidad de 5,12 por 100.000 habitantes, respectivamente), con una letalidad del 5,31%.

En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes y los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio al ingreso. La edad media fue 63 años y el 66% eran varones. El 38% no presentaba ninguna comorbilidad y el 60% ningún hábito tóxico. Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía. Casi la cuarta parte de los pacientes estaba en tratamiento con IECA o ARAII, y el 29% estaba polimedicado.

Al ingreso, la duración media del cuadro clínico fue de 8,85 días (rango 1-27), inferior a las 2 o las 3 semanas en el 50% y 91,3%, respectivamente. Los síntomas más frecuentemente referidos fueron: fiebre (83%), tos seca (71%), astenia (65%) y disnea (54%). La SatO₂ basal fue inferior al 90% en el 22%. La radiografía de tórax fue normal en el 9,4%; el 19% presentó patrón multilobar, y el 49% patrón multilobar extenso (definido como afectación unilateral de más de un 50% o bilateral de más de un 25%). Se realizó TAC de tórax a 7 pacientes y ecografía pulmonar a 12 pacientes. Al ingreso el recuento linfocitario medio fue bajo y los niveles medios de dímero D, PCR y LDH eran elevados. Se dispuso de niveles de ferritina en solo 62 casos, y de interleucina-6, en 42 casos, con una media (DE) de concentración de 1.037 ng/mL (DE: 1.002) y 73,1 pg/mL (DE: 191,5), respectivamente.

El diagnóstico de COVID-19 se estableció por PCR-CoV-2 en 92 pacientes (95,8%). Los 4 pacientes con PCR-CoV-2 negativa tuvieron serología positiva a SARS-CoV-2, IgG e IgM simultáneas en los 4 casos. La PCR-CoV-2 en muestra

Tabla 1 Características basales al ingreso analizadas por subgrupos según evolución clínica: supervivientes y muertes

	Población 96 (100%)	Supervivientes 79 (82%)	Muertes 17 (18%)	Valor p
Sexo				
Hombre	63 (66%)	50 (63%)	13 (77%)	0,403 ^b
Mujer	33 (44%)	29 (37%)	4 (23%)	
Edad (años)				
Media (DE)	63 (17)	60 (16)	77 (11)	< 0,001 ^c
< 60	33 (34%)	32 (40%)	1 (6%)	0,005 ^b
≥ 60	63 (66%)	47 (60%)	16 (94%)	0,005 ^b
Origen				
España (Málaga)	43 (44%)	31 (39%)	12 (70%)	0,072 ^a
España (otra provincia)	24 (25%)	21 (27%)	3 (18%)	
Extranjero (CE)	13 (14%)	11 (14%)	2 (12%)	
Extranjero (No CE)	16 (17%)	16 (20%)	0 (0%)	
Comorbilidad				
Ninguna	36 (38%)	34 (43%)	1 (6%)	0,002 ^b
Hipertensión	38 (40%)	26 (33%)	12 (71%)	0,006 ^a
DM tipo 2	15 (16%)	13 (17%)	2 (13%)	0,516 ^b
Cardiopatía	13 (14%)	5 (6%)	8 (47%)	< 0,001 ^b
Asma	11 (12%)	10 (13%)	1 (6%)	0,683 ^b
EPOC	6 (6%)	4 (5%)	2 (12%)	0,287 ^b
SAOS	4 (4%)	3 (4%)	1 (6%)	0,548 ^b
ECV	6 (6%)	2 (3%)	4 (24%)	0,008 ^b
ERC	6 (6%)	3 (4%)	3 (19%)	0,058 ^b
Neoplasia activa	3 (3%)	2 (3%)	1 (6%)	0,447 ^b
Polifarmacia (> 5 fármacos)	28 (29%)	17 (23%)	11 (69%)	0,001 ^b
IECA/ARAI	22 (22%)	12 (15%)	10 (59%)	< 0,001 ^b
SatO₂ basal (%)				
Media (DE)	90 (10)	92 (8)	83 (13)	< 0,001 ^c
< 90%	21 (22%)	12 (15%)	9 (53%)	0,002 ^b
≥ 90%	75 (78%)	67 (85%)	8 (47%)	0,002 ^b
Duración del cuadro				
Media (DE)	8,8 (5,19)	8,8 (5,1)	9,3(5,6)	0,734
Síntomas al ingreso				
Fiebre	80 (83%)	68 (86%)	12 (75%)	0,412 ^a
Tos seca	68 (71%)	57 (72%)	11 (69%)	0,768 ^b
Astenia	62 (65%)	53 (67%)	9 (56%)	0,405 ^b
Disnea	52 (54%)	42 (53%)	10 (63%)	0,587 ^b
Diarrea	29 (30%)	23 (29%)	6 (38%)	0,557 ^b
Expectoración	18 (19%)	16 (20%)	2 (13%)	0,728 ^b
Náuseas/vómitos	17 (18%)	15 (19%)	2 (13%)	0,728 ^b
Otros ^d	22 (23%)	11 (14%)	0 (0%)	0,201 ^b
Laboratorio: media (DE)				
Leucocitos totales (×10 ³ /μL)	8 (4,5)	7,6 (3,6)	10,3 (7,2)	0,146 ^c
Linfocitos abs, (×10 ³ /μL)	1,1 (0,5)	1,1 (0,5)	0,9 (0,6)	0,382 ^c
Hemoglobina (g/dL)	13,8 (1,8)	14 (1,8)	13,3 (1,8)	0,163 ^c
Plaquetas (×10 ³ /μL)	243 (100)	237 (88)	269 (138)	0,226 ^c
Dímero D (×10 ³ ng/mL)	2,4 (4,0)	2,1(3,8)	3,8 (4,8)	0,130 ^c
FG (mL/min)	65,7 (22,5)	68,7 (20,5)	49,9 (25,3)	0,001 ^c
PCR (mg/L)	134 (99)	121 (91)	193 (115)	0,006 ^c
LDH (UI/L)	404 (268)	355 (160)	662 (504)	0,041 ^c
Radiología simple de tórax				
Normal	9 (9%)	8 (10%)	1 (6%)	0,586 ^a
Patrón multilobar	49 (51%)	43 (54%)	6 (35%)	0,122 ^b
Patrón multilobar extenso ^e	18 (19%)	11 (14%)	7 (41%)	0,016 ^b
Otros	20 (21%)	17 (22%)	3 (18%)	0,506 ^b

ARAI: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CE: Comunidad Europea; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular por CKD-EPI; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; SAOS: síndrome de la apnea obstructiva del sueño; SatO₂: saturación de oxígeno.

^a Chi cuadrado de Pearson.

^b Test de Fisher.

^c T de Student.

^d Otros: cefalea, anosmia/disgeusia u odinofagia.

^e Definido como unilateral > 50% campo pulmonar o bilateral > 25% de ambos campos pulmonares.

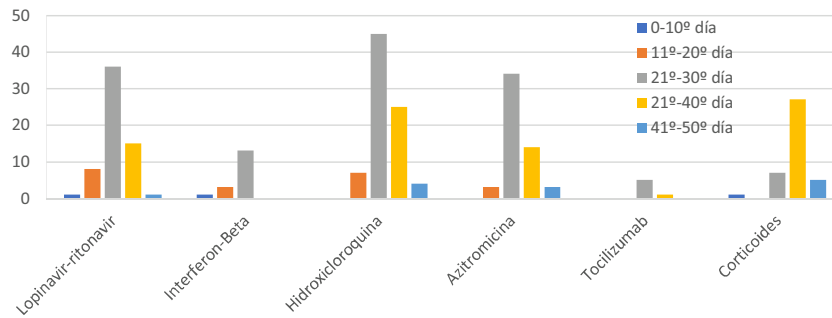


Figura 2 Distribución de la prescripción de medicación durante los días del período de estudio.

nasofaríngea fue positiva en 81 de 94 casos (86,2%) y en esputo, en 34 de 79 (43,03%). Se realizaron 4 broncoscopias, resultando positivas en todas la PCR-CoV-2 del broncoaspirado. De los 13 pacientes con PCR-CoV-2 nasofaríngea negativa, 8 tuvieron PCR-CoV-2 positiva en esputo, uno en broncoaspirado, y 4 serología positiva (IgG e IgM simultáneas). Los 2 pacientes a los que no se tomó muestra nasofaríngea presentaron PCR-CoV-2 positiva en esputo.

Las combinaciones de fármacos utilizados fueron cambiando durante el estudio por la aparición de nuevos protocolos (fig. 2). El fármaco más utilizado fue la hidroxicloroquina (85,4%), seguido de lopinavir/ritonavir (61,5%), azitromicina (58,3%), interferón beta-1B (IFNβ) (17,7%) y tocilizumab (6,3%). El 39,6% de los pacientes recibió corticoides a dosis equivalentes ≥ 80 mg/día de metilprednisolona. La combinación más frecuente fue la de hidroxicloroquina con azitromicina y lopinavir-ritonavir (31, en 11 de ellos combinados a IFNβ), seguida de hidroxicloroquina con azitromicina en 24 casos y lopinavir/ritonavir con hidroxicloroquina en 26. La mediana de duración fue: hidroxicloroquina 8 días, lopinavir/ritonavir 10 días, azitromicina 5 días, IFNβ 9 días, y corticoides 9 días. No se produjeron arritmias significativas.

Precisaron oxigenoterapia de alto flujo 13 pacientes (13,5%), ventilación mecánica no invasiva un paciente y ventilación mecánica invasiva 18 (18,75%), con una duración media de ésta de 13 días.

De los 96 pacientes, 79 (82,3%) fueron dados de alta, considerados curados. Los otros 17 (17,7%) fallecieron transcurridos una media de 7,88 días de estancia (entre 1 y 33 días). La causa más frecuente de muerte fue el distrés respiratorio en 14 pacientes (82,3%), seguido de fallo multiorgánico en 2 (11,8%) y sepsis en uno (5,9%). No se identificaron eventos isquémicos cardíacos agudos ni arritmias. La estancia media global fue de 11 días y la de los supervivientes, de 12,03 días. Precisaron ingreso en UCI 18 pacientes (18,7%), falleciendo 4 (22,2%). De forma simultánea llegaron a estar en UCI hasta 15 pacientes con COVID-19. En la unidad de cuidados intermedios (creada *ad-hoc* como área para administración de oxígeno a alto flujo o ventilación mecánica no invasiva) ingresaron 13 pacientes (13,5%): 3 se trasladaron a UCI y, de los otros 10, fallecieron 4. Dos pacientes fallecieron en el área de Urgencias. La mortalidad combinada UCI-unidad de cuidados intermedios fue del 25,8%.

En el análisis bivariante no se detectó asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y género. La edad,

la polifarmacia y el tratamiento previo con IECA o ARAII fueron significativamente más frecuentes en los fallecidos. En solo el 6% de estos no se detectaron comorbilidades, frente al 43% en los supervivientes ($p = 0,004$). Los fallecidos tenían significativamente mayor frecuencia de hipertensión, enfermedad cerebrovascular, y cardiopatía, peor SatO_2 media basal, menores niveles de filtrado glomerular y concentraciones medias más elevadas de PCR y LDH. No se detectó relación significativa entre el recuento linfocitario medio ni la concentración media de dímero D y la mortalidad. El patrón radiográfico multilobar extenso fue significativamente más frecuente en los fallecidos (tabla 1).

En el modelo multivariante se incluyeron las variables con significación estadística en el análisis crudo. Las variables continuas fueron dicotomizadas por el valor de la mediana. Se ajustaron como factores de riesgo independientes de mortalidad la presencia de cardiopatía con una OR de 13,162 (IC 95%: 2,583-67,073), unos niveles de LDH iguales o superiores a 345 UI/L con una OR de 8,364 (IC 95%: 1,521-46,005), y la edad mayor o igual a 65 años con una OR de 7,418 (IC 95%: 1,233-44,628). El modelo mostró un correcto ajuste ($p = 0,994$) y una varianza explicada (R2 de Nagelkerke) del 43,5% (tabla 2).

Discusión

El inicio de la pandemia de COVID-19 ha supuesto la mayor sobrecarga aguda no planificada en la historia del Sistema Nacional de Salud. Ha obligado a los hospitales a reorganizar espacios y tareas, y a anular o demorar la mayoría de las actividades programadas. La elevada proporción de pacientes graves ha sobrepasado la capacidad de la mayoría de los hospitales. En este contexto, y sin experiencia previa con la enfermedad, es esencial conocer qué factores pronósticos permiten identificar precozmente a los pacientes con riesgo de mala evolución.

Nuestro estudio demuestra que la edad, la presencia de cardiopatía y los niveles de LDH al ingreso se asocian a un riesgo elevado de muerte y explican una proporción elevada de los fallecidos.

En la extensa literatura generada ya sobre COVID-19, se han identificado factores pronósticos de mala evolución y mortalidad. Una revisión de estudios pronósticos demostró que la mayoría presentan limitaciones metodológicas³: excluyen una proporción significativa de pacientes que no alcanzan el evento resultado (muerte o alta), recogen

Tabla 2 Modelo final de regresión logística predictivo de la mortalidad durante el ingreso, incluyendo la parte de la varianza de la variable dependiente explicada por cada variable (R2 de Nagelkerke)

Orden	Variable	β	Significación	Odds ratio	IC 95,0%		R2 Nagelkerke
					Inferior	Superior	
1	Cardiopatía						0,254
	Ausencia	2,577	0,002	1,000			
2	Presencia			13,162	2,583	67,073	0,09
	LDH (UI/L)						
3	< 345	2,124	0,015	1,000			0,091
	\geq 345			8,364	1,521	46,005	
	Edad (años)						
	< 65	2,004	0,029	1,000			
	\geq 65			7,418	1,233	44,628	

variables en distintos momentos⁴, se basan en información del TAC de tórax (no siempre disponible al ingreso)^{5,6}, o incluyen variables de difícil obtención⁷.

Desde las primeras series publicadas se evidenció que la edad avanzada y la comorbilidad conllevan mayor riesgo de mortalidad⁸⁻¹⁰. Un estudio en Wuhan encontró que la edad avanzada, puntuaciones elevadas de la escala SOFA y un dímero D elevado eran factores de riesgo de mortalidad¹¹. Otra serie de Wuhan encontró relación entre mortalidad y la comorbilidad, infección secundaria y reactantes elevados¹². Otros parámetros relacionados con el riesgo de muerte han sido niveles elevados de PCR⁹ o LDH^{4,10,13}, recuentos linfocitarios^{4,10} o plaquetarios¹⁴ bajos y baja SatO₂ al ingreso¹⁰.

En nuestra cohorte confirmamos que la edad es un factor de riesgo muy poderoso. Aunque, al ingreso hospitalario, los niveles de dímero D estaban más elevados y la SatO₂ más baja en los pacientes que fallecieron, la diferencia no alcanzó la significación estadística. Sí se identificó el valor de LDH como una variable significativa. Los primeros estudios publicados constataron que las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la enfermedad eran la hipertensión arterial, la diabetes y la cardiopatía¹¹. La enfermedad cardiovascular se asocia especialmente a un incremento de la mortalidad¹⁵.

Como ha ocurrido en todas las series publicadas, en nuestros pacientes la causa más frecuente de muerte ha sido el síndrome de distrés respiratorio agudo. El daño miocárdico, con insuficiencia cardíaca y arritmias secundarias se han asociado a un aumento de mortalidad por COVID-19¹⁶, aunque en nuestra serie no hubo muertes por causa cardíaca.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. Nuestra serie es altamente representativa, ya que incluye 17 de los 21 fallecimientos totales (80,9%) ocurridos en el área de cobertura del hospital durante el período de estudio. Los datos fueron recogidos de forma prospectiva consecutiva, excluyendo solo 5 de los 101 pacientes por continuar ingresados. La mortalidad fue baja y no puede achacarse a que se ingresaran pacientes leves, ya que de los 290 pacientes con PCR-CoV-2 positiva atendidos en el hospital solo ingresaron el 34,4%, y el 29,2% precisó ingreso en UCI o en la unidad de cuidados intermedios, similar al 30% recientemente comunicado en una serie norteamericana¹⁷ e inferior a las primeras series

publicadas en China⁴. La tasa de mortalidad en UCI también fue similar a otras reportadas previamente^{18,19} y muy inferior al 61,5% comunicado en una de las primeras series publicadas al inicio de la epidemia²⁰.

La tasa de mortalidad de nuestro estudio es muy inferior a las primeras series publicadas en Wuhan¹¹ y similar a series chinas y americanas más recientes^{15,16,21}, aunque nuestros pacientes tenían una edad media más avanzada. Finalmente, pese al escaso número de fallecimientos que tuvimos, el modelo obtenido explica una amplia varianza (43,5%) de la mortalidad intrahospitalaria.

Una de las principales limitaciones para establecer relaciones causales entre nuestras variables y la mortalidad, común a otras series publicadas, es la heterogeneidad de tratamientos empleados, consecuencia de la evolución de las recomendaciones. Por otro lado, es probable que próximamente un mejor acceso al diagnóstico y la aparición de tratamientos específicos efectivos pueda cambiar el perfil de la enfermedad favoreciendo el diagnóstico precoz y una mejor estratificación pronóstica.

Conclusiones

Nuestro modelo demuestra que el antecedente de cardiopatía, niveles de LDH \geq 345 UI/L al ingreso y una edad \geq 65 años se asocian a una mayor mortalidad durante el ingreso por COVID-19. Sin embargo, este modelo debería validarse en otras cohortes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los doctores María Luisa Hortas Nieto y Fernando Fernández Sánchez, que contribuyeron a la realización del estudio; a Francisco Rivas Ruiz, por el apoyo en el análisis estadístico; a Javier García Alegría y María Dolores Martín Escalante, por la revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Informe sobre el reporte de casos de COVID-19. [Internet]. ECDC; 2020 abr [consultado 10 May 2020]. Disponible en: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html>
- Actualización n. 101. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 10.05.2020 (datos consolidados a las 21:00 horas del 09.05.2020) [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España; 2020 abr [consultado 29 Abr 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion.101_COVID-19.pdf
- Wynants L, van Calster B, Bonten M, Collins GS, Debray T, de Vos M, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1328>.
- Yan L, Zhang H-T, Xiao Y, Wang M, Sun C, Liang J, et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.27.20028027>.
- Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*. 2020;15:e0230548, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>.
- Bai X, Fang C, Zhou Y, Bai S, Liu Z, Chen Q, et al. Predicting COVID-19 malignant progression with AI techniques. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.20.20037325>.
- Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, 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*. 2020;55, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>, pii:2000524.
- Wang DW, Hu B, Hu C, Zhu FF, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Lu J, Hu S, Fan R, Liu Z, Yin X, Wang Q, et al. ACP risk grade: a simple mortality index for patients with confirmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 disease (COVID-19) during the early stage of outbreak in Wuhan, China. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.20.20025510>.
- Xie J, Hungerford D, Chen H, Abrams ST, Li S, Wang G, et al. Development and external validation of a prognostic multivariable model on admission for hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.28.20045997>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A tool to early predict severe 2019-novel coronavirus pneumonia (covid-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 2020;16:ciaa443, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.17.20037515>.
- Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020;31:490–6, <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *JAMA Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.7202>.
- 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*. 2020;323:1574–81, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, Monti G, Fominskiy E, Colombo S, et al. Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy. *Crit Care Resusc*. 2020 [en prensa]. PMID: 32353223.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, Patel PR, Rossow J, da Silva J, et al. Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19 - Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:545–50, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6918e1>.