



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE FACULTAD DE
MEDICINA

MÁSTER UNIVERSITARIO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD
INTERNACIONAL

TRABAJO FIN DE MÁSTER

”MARCADORES TEMPRANOS DE MAL PRONÓSTICO EN
PACIENTES INGRESADOS CON INFECCIÓN POR SARS-
COV-2: ESTUDIO PROSPECTIVO”

Miguel Hernández

Autor: Carlos Báguena Pérez-Crespo

Tutor académico: Enrique Bernal Morell.

Curso académico 2020 - 2021

Índice

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	8
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS	8
<i>Objetivo principal</i>	8
<i>Objetivos secundarios</i>	8
METODOLOGIA	9
Diseño	9
Población a estudio	9
Criterios de inclusión	10
Criterios de exclusión	10
Variables a estudio	10
Fuente y recogida de datos.....	12
Análisis de datos.....	13
Dificultades y limitaciones	13
ASPECTOS ÉTICOS	14
Disposiciones legales vigentes	14
Información al paciente	14
RESULTADOS	15
Descripción de la población a estudio.....	15
Análisis de variables relacionadas con ingreso en UCI los primeros 28 días de inicio de los síntomas.....	16
Análisis de variables relacionadas con mortalidad en los primeros 60 días de inicio de los síntomas.....	21
Análisis de Curvas ROC y área bajo la curva (AUC) para los biomarcadores relacionadas con la mortalidad	26
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31
ANEXOS	36
ANEXO I. ANALÍTICA DE INGRESO.	36
ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO BIOBANCO IMIB	37
ANEXO III: PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS	39

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la capacidad de diferentes parámetros clínicos y analíticos obtenidos al momento del ingreso hospitalario como predictores de mal pronóstico (ingreso en UCI y mortalidad) en pacientes ingresados por COVID-19.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes que ingresaron procedentes del servicio de urgencias con confirmación de infección por SARS-CoV-2 durante un periodo de 4 meses. A todos se les realizó una determinación analítica, así como se recogieron datos clínicos de comorbilidad, presentación clínica y gravedad a su llegada. Se realizó análisis de supervivencia y regresión, así como estudio de área bajo la curva para determinar las asociaciones entre las variables estudiadas y los objetivos.

Resultados: Se reclutaron 173 pacientes. Durante la hospitalización, 50 (28,9 %) ingresaron en UCI dentro de los primeros 28 días desde el inicio de los síntomas, y 21 (12,1 %) fallecieron dentro de los primeros 60 días desde el inicio de los síntomas. La edad entre 60 a 80 años (HR=13,15, p=0,012), la puntuación en la escala SOFA (HR=1,13, p=0,006) y la disnea previa (HR=3,30, p=0,007) se asociaron con ingreso en UCI. En cambio, el sexo femenino (HR=0,482, p=0,049), los niveles de albúmina (HR=0,355, p=0,022) fueron protectores.

La escala SOFA (HR=1,474, p=0,003), la creatinina (HR=1,252, p=0,041) y la proadrenomodulina (HR=1,198, p=0,036) se asociaron con mortalidad. En cambio, la edad menor de 60 años (HR=0,085, p=0,026) y el calcio (HR=0,438, p=0,045) fueron protectores.

Conclusiones: La edad y la escala SOFA se asociaron de forma independiente con empeoramiento clínico en los pacientes ingresados por COVID19. La existencia de hipoalbuminemia, hipocalcemia o insuficiencia renal al ingreso se asociaron con peor pronóstico.

La proadrenomodulina fue el biomarcador con mayor poder discriminativo para predecir mortalidad a 60 días (AUC= 0,852).

PALABRAS CLAVE

“COVID-19”; “biomarcadores”; “gravedad”; “complicaciones”; “Proadrenomodulina”.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the capacity of different clinical and analytical parameters obtained at the time of hospital admission as predictors of poor prognosis (admission to the ICU and mortality) in patients admitted for COVID-19.

Material and methods: Prospective observational study that included patients admitted from the emergency department with confirmation of SARS-CoV-2 infection over a period of 4 months. All of them underwent an analytical determination, as well as clinical data of comorbidity, clinical presentation and severity upon arrival. Survival and regression analysis was performed, as well as a study of the area under the curve to determine the associations between the variables studied and the objectives.

Results: 173 patients were recruited. During hospitalization, 50 (28.9%) were admitted to the ICU within the first 28 days from the onset of symptoms, and 21 (12.1%) died within the first 60 days from the onset of symptoms.

The age between 60 and 80 years (HR = 13.15, p = 0.012), the score on the SOFA scale (HR = 1.13, p = 0.006) and previous dyspnea (HR = 3.30, p = 0.007) were associated with admission to the ICU. On the other hand, the female sex (HR = 0.482, p = 0.049), the albumin levels (HR = 0.355, p = 0.022) were protective.

The SOFA scale (HR = 1.474, p = 0.003), creatinine (HR = 1.252, p = 0.041) and proadrenomodulin (HR = 1.198, p = 0.036) were associated with mortality. On the other hand, age under 60 years (HR = 0.085, p = 0.026) and calcium (HR = 0.438, p = 0.045) were protective.

Conclusions: Age and the SOFA scale were the variables that were independently associated with clinical worsening in patients admitted for COVID19.

Proadrenomodulin is the biomarker with the highest discriminative power to predict mortality at 60 days (AUC = 0.852), being creatinine (AUC = 0.770) and calcium (AUC = 0.332) the other parameters with discriminative power.

KEYWORDS

“COVID-19”; “biomarkers”; “severity”; “complications”; “Proadrenomodulin”

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus SARS-CoV-2, declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020, ha provocado en el último año numerosos cambios a nivel económico y social que todavía persisten a día de hoy a pesar de la movilización de recursos científicos para tratar de combatir al virus.

La gran capacidad de transmisión del virus, unida a una morbimortalidad importante en personas de mayor edad ha provocado que, hasta la fecha, se hayan registrado más de 180 millones de casos en el mundo, con casi 4 millones de fallecidos. En España ha supuesto 3.8 millones de casos con más de 80 mil personas fallecidas [1].

La enfermedad ocasionada por la infección del SARS-CoV-2 se denominó COVID-19, y se caracteriza por presentar un periodo de incubación mediano de 5,1 días (IC 95% 4,5 a 5,8) [2], similar al de otros coronavirus [3], con un periodo latente (tiempo desde la infección al inicio de la contagiosidad) algo menor, por lo que la transmisión de la infección comenzaba entre 1 y 2 días antes del inicio de los síntomas. A los 12 días, el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado algún síntoma. La afectación predominantemente ocurre a nivel pulmonar, aunque se han descrito compromisos de prácticamente todos los órganos [4].

La gravedad con la que puede afectar la COVID-19 varía desde casos completamente asintomáticos (diferentes estudios estiman entre un 20-50% de los casos) y neumonías leves hasta neumonías graves y síndromes de distrés respiratorio agudo.

Dentro del curso clínico de la enfermedad se han establecido tres fases diferenciadas en relación con la gravedad de la enfermedad y el tiempo transcurrido desde la infección [5]: una primera fase temprana o viral, donde predomina la fiebre, tos y linfopenia; una segunda fase (subdividida en dos fases a su vez) que comienza alrededor del séptimo día de contagio donde el sistema inmune del paciente inicia una respuesta inflamatoria a nivel pulmonar principalmente y que, se asocia clínicamente a disnea y disminución de la saturación de oxígeno (objetivada por la relación PaO_2/FiO_2 , que tiene en cuenta la presión de oxígeno en la gasometría arterial y la FiO_2 del paciente en ese momento), donde además, podemos ver infiltrados pulmonares bilaterales y alteraciones analíticas como elevación de enzimas hepáticas; y por último, una tercera fase denominada

hiperinflamatoria, en la cual los pacientes desarrollan una respuesta inmune desmesurada y que asocia las complicaciones más graves de la COVID19.

La clasificación de la enfermedad en diferentes estadios ha permitido establecer estrategias terapéuticas en cada uno de ellos, siempre con el objetivo de tratar de evitar alcanzar la fase 3 o hiperinflamatoria, puesto que es la que se relaciona con una mortalidad más elevada y una morbilidad importante en aquellos pacientes que sobreviven.

Este subgrupo de pacientes se caracteriza por la activación y liberación de factores proinflamatorios y mediadores celulares implicados en fenómenos inflamatorios, como Il-6, Proteína C reactiva (PCR), Dímero D o Ferritina, cuya elevación durante el ingreso se ha relacionado con un empeoramiento clínico y la necesidad de terapias más agresivas (aumento de dosis de corticoides, uso de antagonistas de Il-6, escalada en terapias de oxigenación) ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos y fallecimientos. A nivel fisiológico, el aumento de estos parámetros supone la activación de diferentes cascadas inflamatorias que tienen como consecuencia la aparición de procesos de vasculitis, los cuales ocasionan el daño tisular responsable, entre otros, del edema y síndrome de distrés respiratorio agudo en el pulmón, así como de las diferentes manifestaciones endoteliales responsables de fenómenos isquémicos, trombóticos y embólicos.

De hecho, algunos de estos marcadores biológicos como la Proteína C reactiva, bioquímicos como la LDH o hematológicos el Dímero D ya se han relacionado en diferentes estudios con un pronóstico desfavorable [6]. Otros como el *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) y su producto inactivo (proBNP), que en los últimos años se han relacionado con un peor pronóstico en la sepsis, parece estar también relacionados con la mortalidad en pacientes con COVID19 [7].

A pesar de ellos, existen todavía muchos marcadores potencialmente útiles poco estudiados en pacientes con SARS-CoV-2, como la proadrenomodulina. Este péptido (MR-ProADM) es el precursor estable de la adrenomodulina, una hormona implicada en acciones de modulación inmune, vascular y metabólica y con una semivida muy corta, que ya ha sido evaluado en múltiples procesos infecciosos como sepsis [8, 9], neumonías adquiridas en la comunidad [10], o gripe [11], siendo un predictor precoz de

la gravedad y mala evolución de estos pacientes. Es por eso que, dado los buenos resultados como predictor de mortalidad temprana y evolución hacia mal pronóstico en diferentes enfermedades infecciosas incluimos este biomarcador dentro del estudio

Además, si nos fijamos en otros síndromes infecciosos, existen escalas que permiten determinar, ya desde el momento del diagnóstico, el riesgo de complicaciones asociadas a la misma. Así, por ejemplo, la escala CURB 65 que se emplea en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) estima la mortalidad a los 30 días del diagnóstico, determinando el manejo que se puede realizar de la misma (ambulatorio, hospitalización o UCI) [12]. Otro ejemplo, también en NAC es la escala FINE o PSI [13], la cual a partir de 20 variables permite establecer 5 categorías en función de las cuales se recomienda un manejo domiciliario u hospitalario.

Por otro lado, en la última conferencia de consenso sobre la sepsis [14], entre la *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) se estableció que la disfunción orgánica aguda que define la sepsis, y que está causada por una respuesta inflamatoria deletérea frente a una infección, se definía como un incremento mayor o igual a 2 puntos en el *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA). Incluso dentro de las unidades de cuidados intensivos existen escalas como el APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) y el SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) utilizadas con una combinación de parámetros obtenidos en las primeras 24 horas de ingreso que permite evaluar la probabilidad de muerte derivada del episodio que le provoca el ingreso.

Actualmente se han relacionado factores de riesgo para un peor pronóstico general al adquirir la infección como puede ser la edad, el sexo masculino o el presentar diferentes comorbilidades [15], pero no existe ningún marcador que nos anticipe, de inicio, que pacientes tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones clínicas relacionadas con la enfermedad durante el ingreso.

Dada la gravedad de las consecuencias de una mala evolución en los pacientes con COVID-19 y el mal pronóstico que supone el desarrollar la fase hiperinflamatoria y la falta de marcadores tempranos de mala progresión decidimos iniciar un estudio en los pacientes COVID ingresados en nuestro centro para tratar de definir si algunas de las determinaciones clínicas o analíticas que presentan al ingreso se relaciona con el desarrollo de una enfermedad más grave.

JUSTIFICACIÓN

Según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), en España durante la pandemia por COVID19 un 7,3 % de los pacientes infectados han requerido ingreso hospitalario, y de entre los casos hospitalizados, un 9,9% han requerido ingreso en UCI y un 19,9% han fallecido.

Las complicaciones que provocan estos desenlaces son, por lo general, secundarias a los procesos inflamatorios que se desencadenan como consecuencia de la infección, y en ellos parece existir un componente de daño a nivel endotelial cuya manera indirecta de medición es a través de la ProADM. Por ese motivo, y con la intención de valorar si este biomarcador presenta utilidad, así como otros parámetros analíticos o clínicos determinado al ingreso para predecir dicha progresión, se ha diseñado el estudio.

HIPÓTESIS

La determinación de variables clínicas (escala SOFA, CURB 65, PaO₂/FiO₂) y analíticas (PCR, Ferritina, Dímero D, Proadrenomodulina) al ingreso permite reconocer precozmente a los pacientes con COVID-19 que van a presentar una evolución desfavorable.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Evaluar la capacidad de diferentes parámetros clínicos y analíticos obtenidos en el momento de la hospitalización como predictores de ingreso en la UCI o muerte en pacientes con neumonía asociada a COVID-19.

Objetivos secundarios

- Determinar si algunos de los diferentes síntomas que presentan los pacientes previos a la hospitalización se relaciona con un mayor riesgo de ingreso en UCI o de mortalidad.
- Analizar qué parámetro tiene mayor poder discriminativo en relación con el riesgo de ingresar en UCI y mortalidad.

- Evaluar si la pro-adrenomedulina, un marcador de disfunción endotelial se asocia con mayor riesgo de ingresar en UCI o mortalidad.

METODOLOGIA

Diseño

Estudio observacional de cohorte prospectivo en el que se incluyen, de forma consecutiva, los pacientes que ingresan en la planta de Medicina Interna procedentes del servicio de urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS) de Murcia, con confirmación de infección por SARS-CoV-2 por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o test de antígeno durante un periodo de 4 meses (agosto a noviembre 2020) y que cumplían criterios de inclusión y no de exclusión.

A todos ellos se les realizó una determinación analítica (ANEXO I) con marcadores bioquímicos, inflamatorios (interleukina-6, Proteína C reactiva, PCT, pro-BNP), hematológicos, de coagulación (Dímero D, Tiempo de protrombina) y de disfunción endotelial (pro-ADM) a su llegada al Servicio de Urgencias.

Se obtuvo la información el día del ingreso. Se recogieron datos sobre el día de inicio de los síntomas y qué síntomas habían presentado hasta acudir a urgencias, asimismo, se realizó un seguimiento durante el ingreso, estableciendo como marcadores pronósticos finales a estudio el ingreso en UCI durante los 28 días posteriores al inicio de los síntomas o el fallecimiento dentro de los 60 días posteriores al inicio de los síntomas.

Población a estudio

Pacientes que ingresan desde el servicio de urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia durante el periodo determinado (4 meses), con un resultado positivo de la PCR o el test de antígeno para SARS-CoV-2. Para la selección se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo.

Criterios de inclusión

- Edad igual o mayor de 18 años
- Acepten participar y firmen consentimiento informado (ANEXO II).
Inicialmente fue suficiente con el consentimiento verbal recogido en la historia clínica. En periodo de convalecencia, cuando el consentimiento no sea una fuente de contagio firmarán el consentimiento del estudio y el de biobanco, especificando por escrito la fecha del día que dieron su consentimiento verbal.

Criterios de exclusión

- Resultado negativo de la PCR específica del virus.
- Rechazo de firmar el consentimiento informado o aquellos que soliciten su retirada.
- Embarazadas.

Variables a estudio

▪ **Variable principal**

Evaluar la capacidad predictiva de diferentes biomarcadores en pacientes con infección por SARS-COV2, donde las variables interés son el ingreso en UCI dentro de los primeros 28 días de inicio de síntomas y la mortalidad dentro de los 60 primeros días desde el inicio de los síntomas, y la variable exposición, los niveles de los biomarcadores.

▪ **Variables secundarias**

Además de la variable principal, se recogieron otros datos demográficos generales y clínicos de comorbilidad y gravedad.

Síntomas y signos: fiebre, malestar general, artromialgias, tos seca, rinorrea, disnea, anosmia, disgeusia, cefalea, dolor torácico, hemoptisis, conjuntivitis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración del nivel de consciencia, convulsiones e infiltrados al ingreso.

Medicación concomitante: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), ácido acetil salicílico (AAS), estatinas, inmunosupresores, corticoides sistémicos y anticoagulantes orales (ACO).

VARIABLES ANALÍTICAS:

- Biomarcadores como la interleukina-6, pro-ADM, el pro-BNP, la Proteína C Reactiva, el pro-BNP y la procalcitonina.
- Parámetros de coagulación como el Dímero D, Tiempo de protrombina, recuento de plaquetas y fibrinógeno.
- Se recogió hemograma, creatinina, bilirrubina, ferritina y otros recogidos en el ANEXO I.

Gravedad al ingreso: valorada mediante las escalas de riesgo CURB65, la escala clínica de la OMS y la escala SOFA (Tablas I, II y III).

Tratamiento recibido: oxigenoterapia (gafas nasales, ventimask, ventilación mecánica no invasiva e invasiva), corticoides, remdesivir, tocilizumab, heparina.

Tabla I. CURB-65

		Puntos
C	Confusión	1
U	Urea > 7mmol/L	1
R	FC ≥ 30 r.p.m.	1
B	TAS ≤ 90 mm Hg OR TAD ≤ 60 mm Hg	1
65	Edad > 65	1

FC: frecuencia respiratoria; r.p.m.: respiraciones por minuto;

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica

Tabla II. Escala de la OMS

1	No ingreso
2	Ingreso con O2 ambiente
3	Ingreso con O2 de bajo flujo
4	Ingreso con ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo
5	Ingreso con ventilación invasiva
6	Muerte

Tabla III. Escala *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiración: PaO2/FiO2	>400	≤400	≤300	≤200 VM	≤100 VM
Sistema nervioso: escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Sistema cardiovascular: PA o dosis de catecolaminas	No hipotensión	PAM < 70 mmHg	*Dop ≤ 5 o Dop (cualquier dosis)	5 o Epi ≤ 0,1 o Nor ≤ 0,1	*Dop > 15 o Epi > 0,1 o Nor > 0,1
Hígado: bilirubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12
Coagulación: plaquetas x 103	>150	<150	<100	<50	<20
Sistema renal (creatinina o aclaramiento)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 3,4	3,5 – 4,9 (o <500 ml/d)	>5,0 o <200 ml/d

VM: Ventilación mecánica. PA: Presión arterial. PAM: presión arterial media. Dop: dopamina. Epi: adrenalina.

Nor: noradrenalina. * La dosis de medicación vasopresora está en mcg/kg/min.

Fuente y recogida de datos

El estudio se realizó en el Servicio de Urgencias y en la planta de Medicina Interna/Infecciosas.

A los pacientes seleccionados se les ha realizado una analítica a su llegada, que ha incluido las determinaciones recogidas en el ANEXO I.

Durante el ingreso se les seguirá hasta el alta hospitalaria o exitus y, posteriormente, por revisión en consulta externa.

Los datos se obtendrán de la historia clínica de los pacientes participantes y serán recopilados en una plantilla manuscrita diseñada para tal fin (ANEXO III), identificando cada caso con un número asignado por el investigador.

Análisis de datos

Se ha usado el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® versión 27.0.1.0 para Mac® y el paquete “R Project for Statistical Computing” software libre versión 3.3.1. Las variables categóricas se presentaron como frecuencia (n) y porcentaje (%) y las variables cuantitativas como media (M) y desviación estándar (DE).

Para analizar la relación entre variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o bien el test de Fisher según procedía. Utilizaremos la T de Student si las variables eran cuantitativas con una distribución normal, o la prueba de la U de Mann Whitney, si la distribución no era normal. Como test de normalidad se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizó análisis de supervivencia y regresión de Cox para determinar las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad y el ingreso en UCI.

Para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de los distintos biomarcadores recogidos en el estudio, se realizó un análisis mediante curvas ROC y área bajo la curva (AUC).

Para el estudio de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier en el análisis estadístico y el log-rank para evaluar si existían diferencias entre los grupos.

Se consideró como significativo si el valor de la p era inferior a 0,05 y se estableció un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Miguel Hernández

Dificultades y limitaciones

La principal limitación a la que nos hemos enfrentado es la propia de un estudio de estas características (cohortes) que requiere un periodo de seguimiento: la pérdida de seguimiento de los sujetos incluidos en el mismo. Además, en este tipo de estudios es más frecuente que aparezca un sesgo de selección. Por último, el coste económico siempre es mayor que el de otro tipo de estudio observacional.

Para afrontar estas limitaciones e intentar minimizar las pérdidas se establece un contacto diario con los pacientes, haciendo hincapié en la relación médico-paciente.

Otra limitación es el tamaño muestral del estudio, que no es elevado, y ocurre lo mismo con la mortalidad. Este hecho podría alterar los resultados del estudio pudiendo infraestimar la relación existente entre los biomarcadores y la mortalidad. Además, este tamaño muestral más pequeño se puede asociar a tener unos resultados menos preciso, por lo que habría que tenerlo en cuenta a la hora de elaborar los mismos.

ASPECTOS ÉTICOS

Disposiciones legales vigentes

El estudio se ha realizado en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos, adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmiendas posteriores, Seúl, octubre de 2008), del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina; Oviedo el 4 de abril de 1997) y según las recomendaciones de las Leyes y Reglamentos vigentes en España (Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada ley. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero). Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia).

Información al paciente

Toda la información perteneciente al estudio se comunicó oralmente y por escrito al paciente. Se les informó de que el estudio no necesariamente se derivaba en un beneficio clínico y/o terapéutico directo.

Una vez que aceptaba su participación en el estudio, el sujeto firmaba el consentimiento informado del estudio y el de biobanco (Anexo II) en la fase de convalecencia para evitar el riesgo de contagio.

RESULTADOS

La población a estudio (n) es de 173 pacientes, los cuales cumplían los criterios para entrar en el estudio y aceptaron firmar el consentimiento. Los datos analizados incluyen una cohorte de pacientes que se inicia el día 8 de agosto de 2020, y que finaliza el 18 de noviembre de 2020 y corresponde con ingresos hospitalarios procedentes de urgencias en el Hospital Reina Sofía de Murcia.

Las variables independientes que se han establecido han sido el **ingreso a UCI en los 28 días posteriores de iniciar los síntomas (n=50; 28,9%)**, así como la **mortalidad dentro de los primeros 60 días de iniciar los síntomas (n=21; 12,1 %)**.

Descripción de la población a estudio

La edad media fue de 61,65 años (DE, 15 años), que se distribuye equitativamente entre los distintos grupos de edad establecidos, y con un claro predominio masculino (60,1 %).

El principal factor de riesgo cardiovascular es la hipertensión arterial, la cual aparece en el 50,3 % de los casos, seguida de la dislipemia con un 38,7%. Tan solo 3,8% de los pacientes incluidos eran fumadores.

De entre los antecedentes personales destacar la cardiopatía como el más prevalente, con un 20,8%. Además, resaltar que ninguno de los pacientes incluidos en la muestra presentaba infección por VIH.

La media de días con sintomatología previo a consultar era de 6,56 días, y la clínica más frecuente asociada era la fiebre y tos (69,4 % cada una) junto a la disnea (62,4 %).

Análisis e interpretación de los resultados

Análisis de variables relacionadas con ingreso en UCI los primeros 28 días de inicio de los síntomas.

En la tabla IV se muestran las características de los pacientes en función de si ingresaban o no en la UCI.

Tabla IV. Características de los pacientes en función de si ingresaban o no en UCI durante los primeros 28 días después de iniciar los síntomas.

	Toda la población (n=173)	No ingreso en UCI (n=123)	UCI dentro de los primeros 28 días de inicio de los síntomas (n=50)	<i>p</i>
<u>Características basales</u>				
Edad, años (M, (DE))	61,65 (15,00)	62,24 (16,08)	60,22 (11,97)	0,425
Edad categorizada				<0,001
<60 años, n (%)	77 (44,5)	58 (47,5)	19 (37,3)	
60-80 años, n (%)	70 (40,5)	39 (32,0)	31 (60,8)	
>80 años, n (%)	26 (15,0)	25 (20,5)	1 (2,0)	
Sexo				0,062
- Hombres, n (%)	104 (60,1)	68 (55,3)	36 (72,0)	
- Mujeres, n (%)	69 (39,9)	55 (44,7)	14 (28,0)	
Hipertensión, n (%)	87 (50,3)	60 (48,8)	27 (54,0)	0,649
Diabetes mellitus, n (%)	55 (31,8)	34 (27,6)	21 (42,0)	0,097
Dislipemia, n (%)	67 (38,7)	43 (35,0)	24 (48,0)	0,154
Obesidad, n (%)	30 (17,3)	16 (40,0)	14 (56,0)	0,316
IRC, n (%)	26 (15,0)	16 (13,0)	10 (20,0)	0,351
Inmunodepresión, n (%)	5 (2,9)	1 (0,8)	4 (8,0)	0,040
<u>Tratamientos crónicos</u>				
IECAS, n (%)	22 (12,7)	12 (9,8)	10 (20,0)	0,114
ARAIL, n (%)	47 (27,2)	34 (27,6)	13 (26,0)	0,975
AAS, n (%)	40 (23,1)	26 (21,1)	14 (28,0)	0,440
Estatinas, n (%)	60 (34,9)	39 (32,0)	21 (42,0)	0,281
Inmunosupresores, n (%)	13 (7,5)	7 (5,7)	6 (12,0)	0,268
Corticoides sistémicos, n (%)	4 (2,3)	3 (2,4)	1 (2,0)	1,000
ACO, n (%)	7 (4,0)	6 (4,9)	1 (2,0)	0,656
<u>Sintomatología previa</u>				
Días síntomas hasta ingreso, (M, (DE))	6,56 (3,94)	6,44 (3,99)	6,90 (3,83)	0,472

Artromialgias, n (%)	65 (37,6)	52 (42,3)	13 (26,0)	0,067
Fiebre, n (%)	120 (69,4)	85 (69,1)	35 (70,0)	1,000
Tos, n (%)	120 (69,4)	91 (74,0)	29 (58,0)	0,059
Disgeusia, n (%)	26 (15,0)	19 (15,4)	7 (14,0)	0,995
Anosmia, n (%)	21 (12,1)	17 (13,8)	4 (8,0)	0,420
Cefalea, n (%)	28 (16,2)	20 (16,3)	8 (16,0)	1,000
Disnea, n (%)	108 (62,4)	67 (54,5)	41 (82,0)	0,001
Diarrea, n (%)	37 (21,4)	29 (23,6)	8 (16,0)	0,370
Infiltrados al ingreso				0,301
No, n (%)	20 (11,6)	15 (12,2)	5 (10,0)	
Unilateral unilobal, n (%)	37 (21,4)	29 (23,6)	8 (16,0)	
Unilateral multilobal, n (%)	4 (2,3)	4 (3,3)	0 (0,0)	
Bilateral, n (%)	112 (64,7)	75 (61,0)	37 (74,0)	
<u>Clínica al ingreso</u>				
CURB65				0,258
0, n (%)	18 (11,0)	16 (13,0)	2 (5,0)	
1, n (%)	63 (38,7)	49 (39,8)	14 (35,0)	
2, n (%)	54 (33,1)	41 (33,3)	13 (32,5)	
3, n (%)	25 (15,3)	15 (12,2)	10 (25,0)	
4, n (%)	3 (1,8)	2 (1,6)	1 (2,5)	
SOFA, (M, (DE))	1,82 (1,40)	1,66 (1,34)	2,32 (1,47)	0,009
Escala de neumonía de la OMS				<0,001
No ingreso, n (%)	0 (0,0)	(0,0)	(0,0)	
Ingreso con O2 ambiente, n (%)	20 (12,3)	19 (15,4)	1 (2,5)	
Ingreso con O2 bajo flujo, n (%)	89 (54,6)	89 (72,4)	0 (0,0)	
Ingreso con O2 alto flujo o VMNI, n (%)	28 (17,2)	7 (5,7)	21 (52,5)	
Ingreso con VMI, n (%)	8 (4,9)	0 (0,0)	8 (20,0)	
Muerte, n (%)	18 (11,0)	8 (6,5)	10 (25,0)	
PaO2/FiO2, (M, (DE))	331,24 (99,36)	340,45 (78,73)	303,83 (142,15)	0,041
TAS, (M, (DE))	125,63 (21,11)	125,12 (19,19)	127,15 (26,27)	0,596
TAD, (M, (DE))	73,49 (12,67)	73,27 (12,57)	74,15 (13,11)	0,702

Marcadores tempranos de mal pronóstico en pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria aguda asociada a infección por SARS-CoV-2: estudio prospectivo

Analítica al ingreso

Glucosa, (M, (DE))	140,34 (65,33)	132,09 (48,00)	161,48 (94,00)	0,009
Urea, (M, (DE))	39,98 (26,20)	36,85 (26,09)	47,85 (25,06)	0,014
Creatinina, (M, (DE))	1,34 (1,13)	1,31 (1,28)	1,39 (0,63)	0,693
Albumina, (M, (DE))	3,25 (0,46)	3,31 (0,44)	3,09 (0,47)	0,025
Bilirrubina total, (M, (DE))	0,55 (0,34)	0,52 (0,28)	0,64 (0,45)	0,082
GPT, (M, (DE))	69,27 (172,10)	48,90 (36,19)	129,32 (332,25)	0,012
Fosfatasa alcalina, (M, (DE))	96,25 (63,44)	100,07 (70,24)	86,47 (40,50)	0,291
LDH, (M, (DE))	319,06 (139,59)	300,26 (130,27)	368,18 (152,30)	0,006
Procalcitonina, (M, (DE))	0,35 (1,47)	0,22 (0,58)	0,68 (2,58)	0,078
proBNP, (M, (DE))	2158,52 (4153,55)	1940,04 (4196,22)	2786,62 (4241,36)	0,628
Interleucina 6, (M, (DE))	102,27 (266,55)	74,09 (94,36)	173,05 (472,77)	0,031
Lactato arterial, (M, (DE))	1,93 (1,05)	1,23 (0,68)	2,33 (1,05)	0,095
Leucocitos, (M, (DE))	7,18 (3,07)	6,88 (2,97)	7,93 (3,22)	0,048
Plaquetas, (M, (DE))	204,28 (76,58)	201,74 (76,81)	210,49 (76,48)	0,511
Dímero D, (M, (DE))	1403,37 (3585,23)	1160,18 (3240,10)	2036,95 (4343,95)	0,201
Ferritina, (M, (DE))	534,05 (573,52)	459,20 (434,44)	716,31 (796,33)	0,010
Proadrenomodulina, (M, (DE))	1,17 (1,20)	1,17 (1,36)	1,19 (0,63)	0,918

IRC: Insuficiencia renal crónica. IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: Antagonistas del receptor de la angiotensina II. AAS: Acido acetil salicílico. ACO: Anticoagulantes orales. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

La edad entre 60 y 80 años, el sexo varón y la disnea fueron más frecuentes entre los pacientes que ingresaron en la UCI.

Los hábitos tóxicos (tanto tabáquico como enólico) y las comorbilidades como factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, obesidad, etc.), no se relacionaron con un mayor riesgo de ingreso en UCI, con excepción de la presencia de inmunodepresión ($p=0,040$).

Ninguno de los tratamientos que tomaban los pacientes de manera crónica previo al ingreso mostraba diferencias entre ambos grupos.

Los pacientes que ingresaron en la UCI acudían a urgencias más tarde que los que no ingresaban en esta unidad. Por otro lado, en cuanto a los síntomas, sólo la disnea fue más frecuente entre los pacientes que ingresaron en esta unidad.

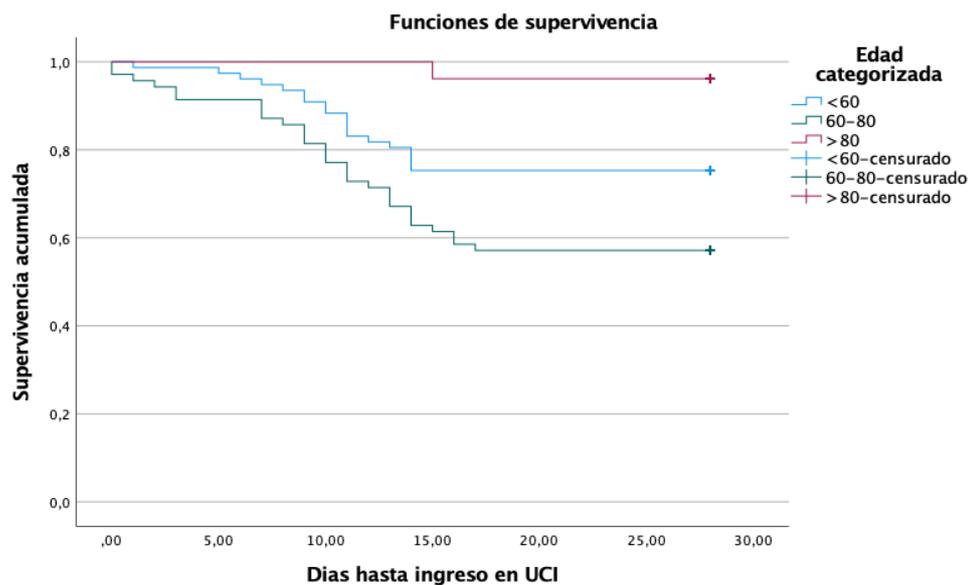
Si nos fijamos en las características clínicas y analíticas a su llegada a nuestro centro, se observa que los pacientes que terminaban ingresando en UCI presentaban una puntuación SOFA mayor a 2 puntos (y por tanto cumplían criterios de sepsis), así como valores de la escala de la OMS superiores y cifras de PaO₂/FiO₂ (PAFI) menores.

A nivel analítico, destacar que los pacientes que ingresaban en UCI presentaban valores superiores de glucosa, urea, GPT y LDH, así como de parámetros inflamatorios como leucocitos, IL-6 y ferritina. Además, se objetivaron niveles más bajo de albúmina con respecto a los pacientes que no requerían ingreso.

En el resto de los parámetros analíticos no se observaron diferencias entre ambos grupos.

Posteriormente se realizó un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier para comparar el riesgo de ingreso en UCI entre los diferentes grupos de edad, y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (long-rank de 14,97 $p < 0,001$). (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia de ingreso en UCI según grupos de edad.



Se realizó una regresión de COX para analizar las variables que se asociaban de manera independiente al ingreso en UCI durante los primeros 28 días desde el inicio de los síntomas.

En la tabla V se representan las variables asociadas de forma independiente con ingreso en la UCI a 28 días. Para ello se realizaron diferentes modelos que incluyeron la edad, el sexo y diferentes comorbilidades. Como puede observarse, las variables asociadas de manera independiente a ingreso en UCI fueron la edad, el sexo masculino, la escala SOFA, la disnea y los niveles de albúmina.

En cuanto a la edad, los valores de HR obtenidos son al compararla con el grupo de >80 años, lo que indica que los pacientes del grupo de menos de 60 años tienen 8,65 veces más de riesgo de ingreso en UCI que los mayores de 80 años, y que los paciente del grupo de 60 a 80 años tienen 13,15 veces más riesgo de ingresar en UCI que los mayores de 80 años. Se explica esta relación por el hecho de que los pacientes del grupo con los que se comparan (mayores de 80 años) son el grupo que menos ingreso en UCI tienen por las características basales que presentan (principalmente comorbilidades que hacen que sean rechazados en UCI).

Tabla V. Variables asociadas con ingreso en UCI a 28 días desde el inicio de los síntomas.

	Regresión de Cox		
	Hazard Ratio	IC 95%	p
Edad			
○ < 60 años	8,650	1,055-70,903	0,044
○ 60 - 80 años	13,156	1,757-98,500	0,012
Sexo femenino	0,482	0,233-0,997	0,049
SOFA	1,318	1,081-1,606	0,006
Disnea	3,306	1,377-7,939	0,007
Albúmina	0,355	0,146-0,863	0,022

Análisis de variables relacionadas con mortalidad en los primeros 60 días de inicio de los síntomas

Tabla VI. Características de los pacientes que fallecen y no fallecen durante los primeros 60 días después de iniciar los síntomas.

<u>Características basales</u>	Toda la población (n=173)	No fallecidos (n=152)	Fallecidos dentro de los primeros 60 días de inicio de los síntomas (n=21)	p
Edad, (M, (DE))	61,65 (15,00)	59,77 (14,53)	75,29 (10,94)	<0,001
Edad categorizada				<0,001
<60 años, n (%)	77 (44,5)	76 (51,0)	1 (4,2)	
60-80 años, n (%)	70 (40,5)	53 (35,6)	17 (70,8)	
>80 años, n (%)	26 (15,0)	20 (13,4)	6 (25,0)	
Sexo				0,677
- Hombres, n (%)	104 (60,1)	90 (59,2)	14 (66,7)	
- Mujeres, n (%)	69 (39,9)	62 (40,8)	7 (33,3)	
Hipertensión, n (%)	87 (50,3)	71 (46,7)	16 (76,2)	0,021
Diabetes mellitus, n (%)	55 (31,8)	45 (29,6)	10 (47,6)	0,158
Dislipemia, n (%)	67 (38,7)	58 (38,2)	9 (42,9)	0,861
Obesidad, n (%)	30 (17,3)	23 (43,4)	7 (58,3)	0,537
Tabaquismo				0,864
No, n (%)	112 (71,3)	100 (71,9)	12 (66,7)	
Fumador, n (%)	6 (3,8)	5 (3,6)	1 (5,6)	
Exfumador, n (%)	39 (24,8)	34 (24,5)	5 (27,8)	
Enolismo				0,013
No, n (%)	145 (97,3)	130 (97,7)	15 (93,8)	
Bebedor, n (%)	3 (2,0)	3 (2,3)	0 (0,0)	
Ex bebedor, n (%)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (6,2)	
IRC, n (%)	26 (15,0)	21 (13,8)	5 (23,8)	0,381
Cardiopatía, n (%)	36 (20,8)	27 (17,8)	9 (42,9)	0,018
Neumopatía, n (%)	33 (19,2)	27 (17,8)	6 (30,0)	0,315
Asma, n (%)	9 (5,2)	7 (4,6)	2 (9,5)	0,669
EPOC, n (%)	14 (8,1)	12 (7,9)	2 (9,5)	1,000
Hepatopatía, n (%)	13 (7,5)	11 (7,2)	2 (9,5)	1,000
Cáncer activo, n (%)	3 (1,8)	2 (1,3)	1 (5,0)	0,787

Tratamiento crónico

IECAS, n (%)	22 (12,7)	16 (10,5)	6 (28,6)	0,048
ARAI, n (%)	47 (27,2)	43 (28,3)	4 (19,0)	0,528
AAS, n (%)	40 (23,1)	30 (19,7)	10 (47,6)	0,010
Estatinas, n (%)	60 (34,9)	52 (34,4)	8 (38,1)	0,932
Inmunosupresores, n (%)	13 (7,5)	10 (6,6)	3 (14,3)	0,416
Corticoides	4 (2,3)	2 (1,3)	2 (9,5)	0,116
Sistémicos, n (%)				
ACO, n (%)	7 (4,0)	6 (3,9)	1 (4,8)	1,000

Sintomatología previa al ingreso

Días síntomas hasta ingreso, (M, (DE))	6,56 (3,94)	6,80 (4,01)	4,86 (2,99)	0,034
Fiebre, n (%)	120 (69,4)	105 (69,1)	15 (71,4)	1,000
Tos, n (%)	120 (69,4)	106 (69,7)	14 (66,7)	0,973
Disnea, n (%)	108 (62,4)	94 (61,8)	14 (66,7)	0,851
Dolor torácico, n (%)	17 (9,8)	17 (11,2)	0 (0,0)	0,221
Dolor abdominal, n (%)	13 (7,5)	13 (8,6)	0 (0,0)	0,341
Infiltrados al ingreso				0,485
No, n (%)	20 (11,6)	18 (11,8)	2 (9,5)	
Unilateral unilobal, n (%)	37 (21,4)	30 (19,7)	7 (33,3)	
Unilateral multilobal, n (%)	4 (2,3)	4 (2,6)	0 (0,0)	
Bilateral, n (%)	112 (64,7)	100 (65,8)	12 (57,1)	

Características clínicas al ingreso

CURB65				0,287
0, n (%)	18 (11,0)	18 (12,5)	0 (0,0)	
1, n (%)	63 (38,7)	57 (39,6)	6 (31,6)	
2, n (%)	54 (33,1)	46 (31,9)	8 (42,1)	
3, n (%)	25 (15,3)	21 (14,6)	4 (21,1)	
4, n (%)	3 (1,8)	2 (1,4)	1 (5,3)	
SOFA	1,82 (1,40)	1,65 (1,23)	3,16 (1,83)	<0,001
Escala de neumonía de la OMS				<0,001
No ingreso, n (%)	0 (0,0)	(0,0)	(0,0)	
Ingreso con O2 ambiente, n (%)	20 (12,3)	20 (13,9)	(0,0)	

Ingreso con O2 bajo flujo, n (%)	89 (54,6)	87 (60,4)	2 (10,5)	
Ingreso con O2 alto flujo o VMNI, n (%)	28 (17,2)	28 (19,4)	(0,0)	
Ingreso con VMI, n (%)	8 (4,9)	8 (5,6)	(0,0)	
Muerte, n (%)	18 (11,0)	1 (0,7)	17 (89,5)	
PaO2FiO2, (M, (DE))	331,24 (99,36)	338,05 (100,19)	279,63 (76,95)	0,016
TAS, (M, (DE))	125,63 (21,11)	126,44 (20,56)	119,42 (24,67)	0,174
TAD, (M, (DE))	73,49 (12,67)	74,12 (12,48)	68,68 (13,40)	0,079
Gravedad de la neumonía				0,072
Leve, Infección respiratoria sin neumonía, n (%)	6 (3,6)	6 (4,1)	(0,0)	
Moderada: Neumonía no complicada, n (%)	7 (4,3)	7 (4,8)	(0,0)	
Disnea, FR>30 RPM, SatO2 <93%, PAFI <300 y/o infiltrados pulmonares, n (%)	55 (33,5)	53 (36,6)	2 (10,5)	
Fallo respiratorio, SOFA≥2 y/o shock séptico, n (%)	96 (58,5)	79 (54,5)	17 (89,5)	

Analítica al ingreso

Glucosa, (M, (DE))	140,34 (65,33)	140,02 (65,69)	142,60 (64,29)	0,869
Urea, (M, (DE))	39,98 (26,20)	36,30 (18,84)	66,65 (48,80)	<0,001
Creatinina, (M, (DE))	1,34 (1,13)	1,23 (0,94)	2,10 (1,89)	0,001
Sodio, (M, (DE))	136,12 (3,63)	136,14 (3,21)	136,00 (5,94)	0,873
Potasio, (M, (DE))	4,08 (0,59)	4,03 (0,54)	4,44 (0,79)	0,004
Proteínas totales, (M, (DE))	7,70 (0,81)	7,76 (0,80)	7,24 (0,79)	0,024
Albumina, (M, (DE))	3,25 (0,46)	3,27 (0,46)	3,05 (0,41)	0,084
Calcio, (M, (DE))	8,77 (0,50)	8,80 (0,47)	8,49 (0,60)	0,027
GPT, (M, (DE))	69,27 (172,10)	73,61 (180,91)	30,27 (13,65)	0,357
LDH, (M, (DE))	319,06 (139,59)	316,54 (139,68)	338,78 (141,29)	0,526
Procalcitonina, (M, (DE))	0,35 (1,47)	0,32 (1,53)	0,57 (0,94)	0,491
proBNP, (M, (DE))	2158,52 (4153,55)	2230,58 (4502,61)	1783,80 (1571,97)	0,830
Interleucina 6, (M, (DE))	102,27 (266,55)	101,12 (280,52)	110,63 (129,61)	0,882

Leucocitos, (M, (DE))	7,18 (3,07)	7,07 (2,80)	8,10 (4,74)	0,180
Dímero D, (M, (DE))	1403,37 (3585,23)	1218,94 (3240,24)	2903,40 (5605,00)	0,086
Ferritina, (M, (DE))	534,05 (573,52)	537,73 (570,59)	508,70 (608,00)	0,833
Proadrenomodulina, (M, (DE))	1,17 (1,20)	1,04 (1,06)	2,18 (1,61)	<0,001

HTA: Hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. DLP: Dislipemia. IRC: Insuficiencia renal crónica. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA: Antagonistas del receptor de la angiotensina II. AAS: Acido acetil salicílico. ACO: Anticoagulantes orales. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

La edad más avanzada, la presencia de hipertensión y niveles elevados de ProADM fueron más frecuentes entre los pacientes que fallecieron.

La hipertensión y la presencia de cardiopatía fueron más frecuentes en el grupo de pacientes fallecidos, así como la presencia de enolismo activo, sin encontrar diferencias entre ambos grupos en el sexo ni en el resto de comorbilidades. Observamos, además, una relación significativa entre la toma crónica de IECAS y aspirina con el riesgo de fallecimiento, aunque basándonos en los antecedentes que se mostraban significativos simplemente podrían estar en relación con el tratamiento de la cardiopatía de este grupo de pacientes.

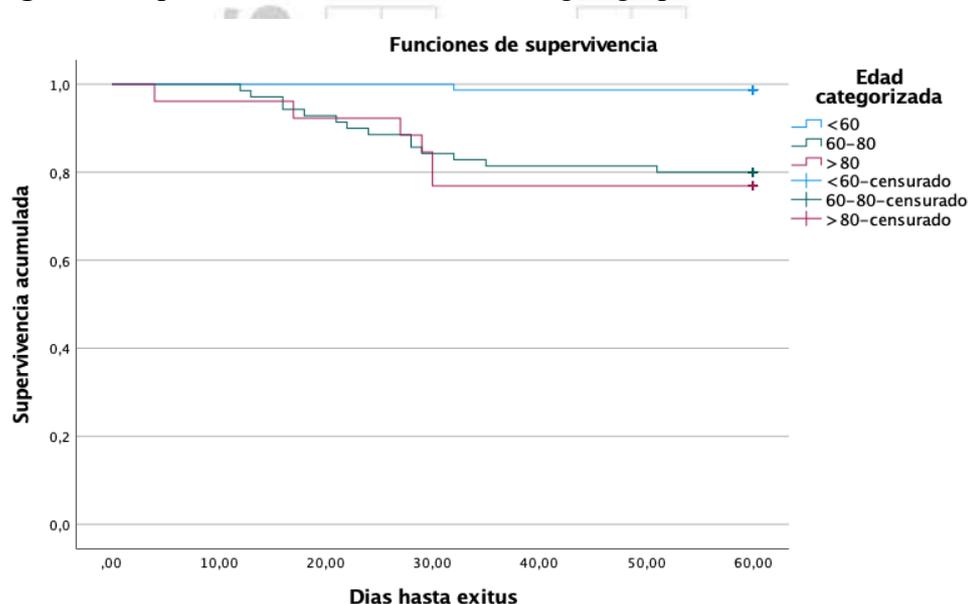
No existe ningún síntoma previo al ingreso que sea más frecuente en el grupo de fallecidos, aunque este grupo consultaba con hasta 2 días menos de media en urgencias. En cuanto a la clínica a su llegada prácticamente encontramos las mismas diferencias en ambos grupos que las que mostraban los pacientes que ingresaban en UCI: una puntuación en la escala SOFA mayor (en este caso en torno a 3, cumpliendo también criterios de sepsis), así como valores más altos en la escala de la OMS y niveles de PaO₂/FIO₂ más bajos.

A nivel analítico los pacientes que fallecen presentan al ingreso valores más elevados de parámetros bioquímicos relacionados con el fracaso renal (urea, creatinina y potasio), así como niveles más elevados de proadrenomodulina, y niveles más bajos de albúmina y calcio

Al realizar el análisis de supervivencia con la mortalidad a 60 días como variable objetivo, y estratificar por sexo, obtenemos un long-rank de 0,033 con una $p=0,566$, por lo que no tenemos diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 60 días entre ambos sexos.

En cambio, si estratificamos por grupos de edad, obtenemos un long-rank de 15,40 con una $p=<0,001$, con una clara tendencia a aumentar la mortalidad conforme aumenta la edad. De hecho, el grupo de < 60 años muestra una supervivencia de 98,7% a los 60 días.

Figura 2. Supervivencia de fallecimiento según grupos de edad.



Miguel Hernandez

Se realizó una regresión de COX para analizar las variables que se asociaban de manera independiente a la mortalidad en los siguientes 60 días desde el inicio de los síntomas, cuyos resultados de muestran en la Tabla VII.

La **edad** categorizada aparece como una variable independiente asociada al fallecimiento (grupo de menores de 60 años, $HR=0,085$, $IC95\%$ 0,010-0,745, $p=0,026$) con la edad de 60 a 80 años sin ser estadísticamente significativa ($HR=0,821$, $IC95\%$ 0,307-2,195, $p=0,694$). Por tanto, el grupo de menores de 60 años tienen un 91,5% menos de riesgo de mortalidad en comparación con los mayores de 80 años, sin haber diferencias de riesgo de mortalidad entre el grupo de 60 a 80 años y los mayores de 80 años a 60 días.

El resto de las variables independientes asociadas son el **SOFA** (HR= 1,474, IC95% 1,145-1,897, p=0,003), la **creatinina** (HR=1,252, IC95% 1,010-1,552, p=0,041), **calcio** (HR=0,438, IC95% 0,196-0,981, p=0,045) y la **ProADM** (HR=1,198, IC95% 1,012-1,417, p=0,036).

Así, cada valor incrementado de SOFA supone un aumento del riesgo 1,4 veces de fallecimiento a los 60 días, el aumento de cada punto de creatinina se asocia con un aumento de 1,25 veces el riesgo de fallecimiento, y el aumento de los niveles de ProADM se asocia con un incremento de riesgo de 1,2 veces de fallecimiento. La hipocalcemia al momento del ingreso se asocia con un aumento de 57% de riesgo de fallecimiento.

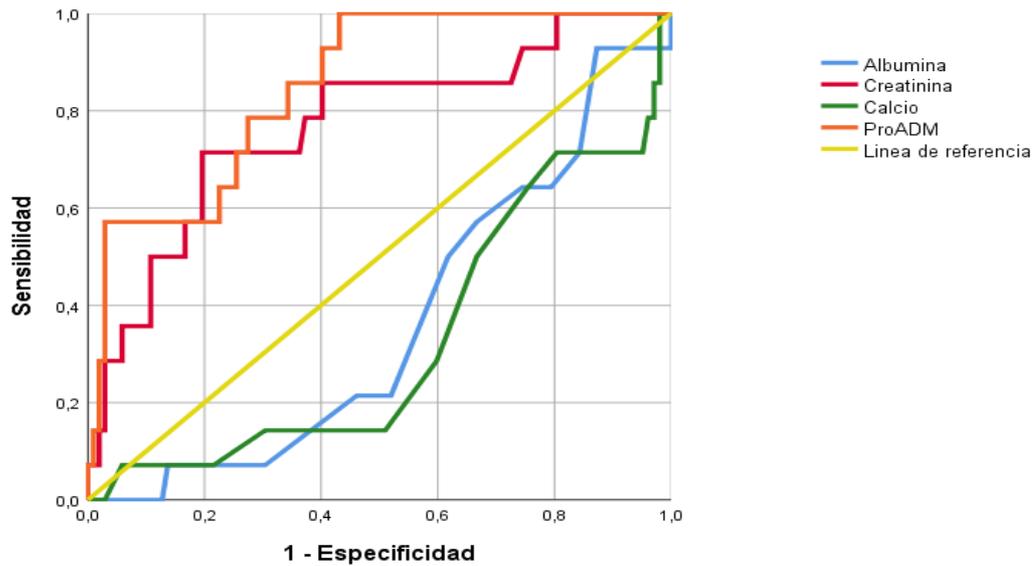
Tabla VII. Variables asociadas con mortalidad a 60 días desde el inicio de los síntomas.

	Regresión de Cox		
	Hazard Ratio	IC 95%	p
Edad			
○ < 60 años	0,085	0,010-0,745	0,026
○ 60 - 80 años	0,821	0,307-2,195	0,694
SOFA	1,474	1,145-1,897	0,003
Creatinina	1,252	1,010-1,552	0,041
Calcio	0,438	0,196-0,981	0,045
ProADM	1,198	1,012-1,417	0,036

Análisis de Curvas ROC y área bajo la curva (AUC) para los biomarcadores relacionadas con la mortalidad

Para determinar la validez de la capacidad predictiva de los biomarcadores relacionados con la mortalidad (creatinina, calcio y proadrenomodulina) así como la albúmina realizamos el análisis de curvas ROC y del área bajo la curva de cada uno de ellos.

Figura 4. Curva ROC



Por tanto y tras el análisis de AUC observamos que solo la creatinina y la ProADM tienen validez pronóstica como marcadores relacionados con la mortalidad a 60 días, siendo la ProADM la que tiene un mayor poder discriminativo para predecir mortalidad a 60 días de inicio de los síntomas, con un área bajo la curva (intervalo de confianza), 0,852 (IC 0,761-0,944) vs 0,766 (IC 0,626-0,907); $p < 0,001$.

Tabla VIII. Análisis área bajo la curva de biomarcadores relacionados con mortalidad a 60 días

	AUC			
	Área	Desv. Error	<i>p</i>	IC
ProADM	0,852	0,047	<0,001	0,761-0,944
Calcio	0,332	0,076	0,042	0,182-0,482
Creatinina	0,770	0,071	<0,001	0,631-0,909
Albúmina	0,363	0,069	0,098	0,228-0,499

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que existen diferentes características clínicas y analíticas que se relacionan con un peor pronóstico durante el ingreso de los pacientes con insuficiencia respiratoria asociada a infección por SARS-CoV-2, lo que puede permitir

clasificar a los pacientes ya desde el momento de su entrada a urgencias, y, además, ayudar a identificar precozmente aquellos con riesgo de una mala evolución, permitiendo realizar un seguimiento más estrecho así como terapias más agresivas desde el inicio.

La edad es el principal factor de riesgo asociado tanto a ingreso en UCI como a mortalidad [15] y nuestro estudio confirma que los casos de fallecidos se concentran en los mayores de 60 años, tal y como mostraba Imam Z et al. [16], aunque no encontramos diferencias entre el grupo de 60 a 80 años y los mayores de 80 años, si bien es cierto que la tasa de mortalidad de nuestra cohorte es menor a la publicada en los informes RENAVE [17] (12% Vs 20%).

Por otro lado, el sexo masculino se muestra como un factor de riesgo para precisar ingreso en UCI durante el curso de la hospitalización, sin embargo, y aunque este genero representa un porcentaje mayor de hospitalizados (60,1%), no observamos una diferencia significativa de mortalidad entre ambos sexos, en disonancia con otros estudios [15, 17].

Dentro de los principales síntomas notificados entre los pacientes antes de acudir a urgencias encontramos que la fiebre, la tos y la disnea eran la triada más frecuente. Múltiples estudios asocian estos tres síntomas como los más frecuentes entre pacientes hospitalizados [15, 18], aunque de los tres únicamente la disnea se asocia de manera independiente con el ingreso en UCI [19], sin haber encontrado relación con la mortalidad en el análisis multivariante, algo que si han demostrado otros estudios [20, 21],

Por otro lado, la hipertensión arterial aparece como la comorbilidad más frecuente en los pacientes ingresados [15], seguida por la diabetes y la dislipemia, aunque ninguna de ellas se asocia de manera independiente ni con ingreso en UCI ni con mortalidad. Esto puede deberse a que el porcentaje de pacientes ingresados con dichas comorbilidades es relativamente menor que el publicado en otros estudios con mayor numero de pacientes, y por tanto nuestra muestra puede tener dichos datos infraestimados. Además de las mencionadas, tampoco hemos encontrado una relación independiente con ninguna de las demás comorbilidades registradas al ingreso, aunque analíticamente si que hemos observado que las alteraciones de la función renal (aumento de valores de creatinina y

urea) se relacionan de manera independiente con la mortalidad dentro de los primeros 60 días de síntomas. Ng WH et al. [22] observaron que los pacientes con insuficiencia renal crónica mostraban un riesgo de mortalidad al ingreso 3,6 veces superior que los pacientes con función renal normal, por lo que el deterioro de esta a su llegada a urgencias puede predecir una peor evolución durante la hospitalización.

Con relación al resto de parámetros analíticos estudiados, en nuestra cohorte hemos obtenido resultados similares a los publicados por Singh VP et al. [23] demostrando que la presencia de hipoalbuminemia, así como hipocalcemia en urgencias se relaciona con un peor pronóstico durante la hospitalización. Así, las cifras disminuidas de albúmina han demostrado ser un buen predictor de ingreso en UCI [24-26], aunque no se asocian de manera independiente con la mortalidad a corto plazo, algo que si ocurre con la presencia de niveles bajos de calcio al ingreso.

Los procesos trombóticos resultado de la activación de las cascadas de citoquinas que ocurren en la tercera fase de la infección han hecho que numerosos estudios pongan el foco en marcadores asociados a predecir el daño secundario a los mismos como un factor pronóstico de mala evolución.

La caracterización del daño del endotelio a través de la medición de la Proadrenomodulina (ProADM) puede resultar muy útil para tratar de estimar el nivel de sufrimiento endotelial asociado a la infección grave por SARS-CoV-2. De hecho, este biomarcador ha sido utilizado como predictor pronóstico en otros procesos infecciosos como la neumonía adquirida en la comunidad, sepsis e incluso la gripe [8-11].

En este estudio hemos obtenido como principales hallazgos que la ProADM es un predictor independiente de la mortalidad tras ajustar por variables de confusión, así como que resulta ser el principal biomarcador para predecir mortalidad a 60 días de inicio de sintomatología.

Por tanto, la ProADM resulta útil como herramienta que permita evaluar la gravedad de la futura respuesta del huésped ya en el momento que consulta el paciente en urgencias, permitiendo diferenciar los pacientes con COVID-19 van a desarrollar una respuesta más grave a la infección. Esto es sumamente importante ya que podemos intensificar estrategias de tratamiento precoz sobre los pacientes adecuados, y puede ser un marcador útil para seleccionar aquellos pacientes que pueden manejarse de manera ambulatoria.

Desde que se inició la pandemia, existen varios estudios que respaldan estos hallazgos [27-30] como marcador pronóstico de progresión a enfermedad grave y mortalidad. Además, tal y como se observó en dichos estudios, es el biomarcador con mayor precisión pronóstica de mortalidad, siendo superior a la Proteína C reactiva, Dímero D o Procalcitonina, y en nuestro estudio mostró además un valor pronóstico superior a la creatinina como parámetro analítico predictor de mortalidad.

Por tanto, podemos afirmar que los resultados de nuestro estudio relacionan el daño endotelial del COVID grave con niveles elevados de ProADM, y que este marcador, medido ya en urgencias, nos permite identificar aquellos pacientes que van a presentar alto riesgo de desarrollar complicaciones que impliquen mortalidad temprana, ayudando al clínico en la toma de decisiones desde el primer momento.

CONCLUSIONES

- 1. Existen características clínicas y parámetros analíticos en el momento del ingreso hospitalario que se asocian con un peor pronóstico durante la hospitalización de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.**
- 2. La edad y la existencia de disfunción orgánica evaluada por la escala SOFA fueron las principales variables que se asociaron con un mayor riesgo de ingresar en UCI y mortalidad. En cambio, el sexo varón y la presencia de disnea fueron predictores de ingreso en la UCI pero no de mortalidad.**
- 3. La existencia de hipoalbuminemia, hipocalcemia o insuficiencia renal al ingreso se han asociado con una peor evolución clínica en los pacientes hospitalizados con COVID19**
- 4. La proADM, un marcador de disfunción endotelial, determinada en el momento del ingreso tiene una excelente capacidad discriminativa para la mortalidad a los 28 días, por lo que nos podría ayudar en la toma de decisiones clínicas.**

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
2. Stephen A. Lauer, Kyra H. Grantz, Qifang Bi, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.*2020; 172:577-582. [Epub ahead of print 10 March 2020]. doi:10.7326/M20-0504
3. Virlogeux, V., Fang, V., Park, M. *et al.* Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia. *Sci Rep* 6, 35839 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep35839>
4. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32362390; PMCID: PMC7118652.
6. Huan Han 1, Qingfeng Ma 2, Cong Li et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Journal Emerging Microbes & Infections*, Volumen 9, 2020.
7. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, Iniesta AM, Rosillo SO, Castrejon-Castrejon S, Rodriguez-Sotelo L, Martinez LA, Marco I, Merino C, Martin-Polo L, Garcia-Veas JM, Martinez-Cossiani M, Gonzalez-Valle L, Herrero A, López-de-Sa E, Merino JL; CARD-COVID Investigators. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):456-464. doi: 10.1002/ejhf.2095. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33421281; PMCID: PMC8013330.

8. Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazzaroppi S, Nobile E, Lanotte AM, Pedicino L, Fogolari M, Costantino S, Dicuonzo G, Ciccozzi M, Angeletti S. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock*. 2018 Jul;50(1):44-52. doi: 10.1097/SHK.0000000000001023. PMID: 29023361.
9. Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K, Loeffler M, Kluge S, Nierhaus A, Jaschinski U, Moerer O, Weyland A, Meybohm P; SepNet Critical Care Trials Group. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care*. 2018 Mar 21;22(1):79. doi: 10.1186/s13054-018-2001-5. PMID: 29562917; PMCID: PMC5863464.
10. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, Ramirez J. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review. *Respir Med*. 2014 Nov;108(11):1569-80. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.018. PMID: 25448309.
11. Valero Cifuentes S, García Villalba E, Alcaraz García A, Alcaraz García MJ, Muñoz Pérez Á, Piñera Salmerón P, Bernal Morell E. Prognostic value of proadrenomedullin and NT-proBNP in patients referred from the emergency department with influenza syndrome. *Emergencias*. 2019 Jun;31(3):180-184. English, Spanish. PMID: 31210450.
12. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003 May;58(5):377-82. doi: 10.1136/thorax.58.5.377. PMID: 12728155; PMCID: PMC1746657.
13. Fine MJ., Auble TE, Yealy DM, et al. A predictive rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-250.

14. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
15. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, Southern WN, Mantzoros CS. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020 Jul;108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262. Epub 2020 May 16. PMID: 32422233; PMCID: PMC7228874.
16. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, Ibranke O, Hanna A, Ranski A, Halalau A. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. 2020 Oct;288(4):469-476. doi: 10.1111/joim.13119. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32498135; PMCID: PMC7300881.
17. Situación de COVID-19 en España a 9 de junio de 2021. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII).
18. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, et al. (2020) The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLOS ONE* 15(6): e0234765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>
19. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1081–1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033
20. Ruchong Chen, MD, Wnhua Liang, MD, Mei Jiang, PhD, Shiyue Li, MD, et al. Risk Factors os Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus

Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest Jour.* 2020; 150 (1): p97-105. doi <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>

21. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, Kara T, Somers VK. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jun;95(6):1138-1147. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32376101; PMCID: PMC7151468.
22. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, Vermeulen JG, Goedhals D, Sempa JB, Burt FJ, Taylor A, Mahalingam S. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio.* 2021 Feb 9;12(1):e03647-20. doi: 10.1128/mBio.03647-20. PMID: 33563817; PMCID: PMC7885108.
23. Singh VP, Khatua B, El-Kurdi B. Hypocalcemia and hypoalbuminemia during COVID-19 infection: Opportunities for therapeutic intervention. *J Infect Public Health.* 2020 Dec;13(12):1887. doi: 10.1016/j.jiph.2020.09.019. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33289641; PMCID: PMC7547564.
24. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, Lin S. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2152-2158. doi: 10.1002/jmv.26003. Epub 2020 May 25. PMID: 32406952; PMCID: PMC7273060.
25. Viana-Llamas MC, Arroyo-Espliguero R, Silva-Obregón JA, Uribe-Heredia G, Núñez-Gil I, García-Magallón B, Torán-Martínez CG, Castillo-Sandoval A, Díaz-Caraballo E, Rodríguez-Guinea I, Domínguez-López J. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. *Med Clin (Engl Ed).* 2021 May 7;156(9):428-436. doi: 10.1016/j.medcle.2020.12.015. Epub 2021 May 1. PMID: 33969222; PMCID: PMC8088081.

26. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 May 26;24(1):255. doi: 10.1186/s13054-020-02995-3. PMID: 32456658; PMCID: PMC7249975.
27. Spoto S, Agrò FE, Sambuco F, Travaglino F, Valeriani E, Fogolari M, Mangiacapra F, Costantino S, Ciccozzi M, Angeletti S. High value of mid-regional proadrenomedullin in COVID-19: A marker of widespread endothelial damage, disease severity, and mortality. *J Med Virol*. 2021 May;93(5):2820-2827. doi: 10.1002/jmv.26676. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33200824; PMCID: PMC7753433.
28. García de Gadiana-Romualdo L, Calvo Nieves MD, Rodríguez Mulero MD, Calcerrada Alises I, Hernández Olivo M, Trapiello Fernández W, González Morales M, Bolado Jiménez C, Albaladejo-Otón MD, Fernández Ovalle H, Conesa Hernández A, Azpeleta Manrique E, Consuegra-Sánchez L, Nogales Martín L, Conesa Zamora P, Andaluz-Ojeda D. MR-ProADM as marker of endotheliitis predicts COVID-19 severity. *Eur J Clin Invest*. 2021 May;51(5):e13511. doi: 10.1111/eci.13511. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33569769; PMCID: PMC7995076.
29. Lo Sasso B, Gambino CM, Scichilone N, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Muratore R, Milano S, Barbagallo M, Agnello L, Ciaccio M. Clinical Utility of Midregional Proadrenomedullin in Patients with COVID-19. *Lab Med*. 2021 Apr 30;lmab032. doi: 10.1093/labmed/lmab032. Epub ahead of print. PMID: 33928380.
30. Montrucchio G, Sales G, Rumbolo F, Palmesino F, Fanelli V, Urbino R, Filippini C, Mengozzi G, Brazzi L. Effectiveness of mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study. *PLoS One*. 2021 Feb 8;16(2):e0246771. doi: 10.1371/journal.pone.0246771. PMID: 33556140; PMCID: PMC7870047.

ANEXOS

ANEXO I. ANALÍTICA DE INGRESO.

Prueba	Valor	Prueba	Valor
Bioquímica general		Hemograma	
Glucosa		Leucocitos (n, %)	
Urea		Neutrófilos	
Creatinina		Linfocitos	
Sodio		Monocitos	
Potasio		Eosinófilos	
Proteínas totales		Basófilos	
Albúmina		Leucocitos (n, %)	
Calcio		Neutrófilos	
Bilirrubina total		Hematíes (n, %)	
GPT		Hemoglobina	
Fosfatasa alcalina		Hematocrito	
LDH		Volumen corpuscular medio	
CPK		Hemoglobina corpuscular media	
Ferritina		Concentración de HCM	
Triglicéridos		Coagulación	
Colesterol		Tiempo de protrombina	
HDL-Colesterol		Actividad de protrombina	
LDL-Colesterol		INR	
		Dímero D	
Marcadores		Ancho de distribución eritrocitaria	
Proteína C reactiva		Plaquetas	
Procalcitonina		Volumen plaquetario medio	
Pro-BNP			
Interleucina 6			
Láctico			
Proadrenomedulina			
Homocisteína			

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO BIOBANCO IMIB



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



CONSENTIMIENTO INFORMADO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO

Nombre y Apellidos (DONANTE):

Persona del centro que informa:

Etiqueta identificativa del paciente

Nombre y Apellidos: D.N.I.:

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con Bioban-Mur Nodo 1, Biobanco IMIB, en los términos antes explicados, por favor, lea, complete y firme a continuación esta hoja.

El abajo firmante autoriza al **Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el **Biobanco IMIB, Biobanc-Mur Nodo 1** y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

Confirmando que:

1. Autoriza al **Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el **Biobanco IMIB, Biobanc-Mur Nodo 1** y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

SI NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación y que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia

SI NO Teléfono o e-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales

SI NO Teléfono o e-mail de contacto.....

Marcadores tempranos de mal pronóstico en pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria aguda asociada a infección por SARS-CoV-2: estudio prospectivo

4. Autoriza a este Biobanco a realizar transferencias nacionales o internacionales de sus muestras y datos, siguiendo siempre la normativa aplicable, los requisitos y la documentación necesaria.

SI NO

5. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objeto y métodos de las investigaciones:

DONANTE	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En....., a..... de..... de.....



Biobanc-Mur. Biobanco en Red de la Región de Murcia
Red Nacional de Biobancos - ISCIII. Versión 4 11/07/2019

**ANEXO III: PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS
PEGATINA DEL PACIENTE: FILIACION**

INFORMACION GENERAL

Nombre del Hospital	
Fecha recogida datos	
Numero de Historia Clínica (NHC)	
Fecha de nacimiento	
Sexo	<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER
Ingreso en el Hospital	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Fecha de ingreso hospitalario	
Fecha de alta hospitalaria	

COMORBILIDAD (Presente en la historia clínica)

Fumador	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Bebedor	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Hipertensión	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Inmunosupresión	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	VIH	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Dislipemia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Cáncer sólido	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Obesidad (BMI \geq 30)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Cáncer hematológico	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Enf cerebrovascular	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Demencia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Insuf Renal Crónica (GFR<60)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Enf hepática	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A

Enfermedad inflamatoria (del tejido conectivo)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Úlcus péptico	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Cardiopatía	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Neumopatía	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Cardiopatía hipertensiva	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Asma intrínseco/extrínseco	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Enfermedad coronaria	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	EPOC/Neumopatía (no asma)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Cardiopatía valvular	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A		
Insuficiencia cardíaca previa	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A		

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

IECAS	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Corticoides sistémicos	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
ARA_II	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Estatinas	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
AAS	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Inmunosupresores	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Fecha del comienzo de los síntomas	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Fiebre	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Malestar general	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Tos	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Artromialgias	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Síntomas respiratorios superiores (congestión nasal, rinorrea, odinofagia...)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Cefalea	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Disgeusia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Anosmia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Disnea	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Dolor torácico	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Espujo	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Convulsiones	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Hemoptisis	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Alteración del nivel de conciencia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Conjuntivitis	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A

Náusea/vómitos	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Diarrea	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
----------------	--	---------	--

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Infiltrados presentes al comienzo de la sintomatología o ingreso	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A
Si sí, indicar el tipo	<input type="checkbox"/> Unilateral unilobar / <input type="checkbox"/> Unilateral multilobar / <input type="checkbox"/> Bilateral

GRAVEDAD A LA ADMISIÓN EN EL HOSPITAL SI HOSPITALIZADO

CURB-65		Tensión arterial sistólica, mmHg	
SOFA		Tensión arterial diastólica, mmHg	
PaO2/FIO2			

SITUACIÓN CLÍNICA DE ACUERDO CON LA ESCALA DE 6 CATEGORIAS DURANTE EL INGRESO (SI INGRESA) (PEOR SITUACIÓN ALCANZADA)

		D0
1	No ingreso	<input type="checkbox"/>
2	Ingreso con O2 ambiente	<input type="checkbox"/>
3	Ingreso con O2 de bajo flujo	<input type="checkbox"/>
4	Ingreso con ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo	<input type="checkbox"/>
5	Ingreso con ventilación invasiva	<input type="checkbox"/>
6	Muerte	<input type="checkbox"/>

COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO

Síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA)*	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
SDRA Leve	<input type="checkbox"/>	
SDRA Moderado	<input type="checkbox"/>	
SDRA Severo	<input type="checkbox"/>	
Trombosis venosa profunda	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:

Tromboembolismo pulmonar	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Accidente cerebrovascular	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Arritmia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Isquemia cardiaca	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Insuficiencia cardiaca	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Miocarditis	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Pericarditis	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Endocarditis	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Neumonía bacteriana	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Otras coinfecciones bacterianas (ITUs...)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Bacteriemia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Neumotorax	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Meningitis / Encefalitis	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Epilepsia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Guillain-Barré	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Coagulación intravascular diseminada	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Rabdomiolisis	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Insuficiencia renal aguda o crónica agudizada	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Pancreatitis	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Disfunción hepática	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Disfunción orgánica (SOFA)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	Puntuación:
Empeoramiento radiológico durante el seguimiento	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	
Si empeoramiento	Indicar el día que empeoró	Fecha:
Otras:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:

*SDRA: se define como el inicio agudo o empeoramiento de los síntomas respiratorios con hipoxemia y opacidades bilaterales en la radiografía de tórax que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Clasificación según pO₂ / FiO₂: Leve: 200-300, Moderado: 100-200, Severo: <100

Marcadores tempranos de mal pronóstico en pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria aguda asociada a infección por SARS-CoV-2: estudio prospectivo

TRATAMIENTO DE SOPORTE EN CUALQUIER MOMENTO DURANTE LA ADMISION

O2 (nasal, mascarilla, reservorio)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
BiPAP, CPAP, OCNAF	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Ingreso en UCI	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Ventilación mecánica	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Inotropos/vasopresores	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
SopORTE extracorpóreo (ECMO)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:
Diálisis o sustitución renal con hemofiltro	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha:

TRATAMIENTO CON AGENTES VIRALES CONTRA COVID-19

TT°	Uso	Dosis	Primer día uso	Último día uso	Efecto adverso	Describe el efecto adverso
LPV/r	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
DRV/r	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
IFN-B	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
H-CQ	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
AZM	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
RDS	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	

Ti°: tratamiento; LPV/r, lopinavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir; IFN-B, beta-interferon; H-CQ, hydroxychloroquine; AZM, azithromycin; RDS, remdesivir

TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

Medicación	Uso	Dosis diaria	Fecha primera dosis	Fecha última dosis	Dias totales
Metilprednisolona	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
Dexametasona	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				

Tocilizumab	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
Cyclosporina A	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
Anakinra	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
Heparina de bajo peso molecular	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
Otros (especificar)					
	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				

EVOLUCION

<input type="checkbox"/> Vivo	Si vivo	Día del alta (si hospitalizado)	
		Día del último contacto	
<input type="checkbox"/> Muerte	Si muerte	Fecha de la muerte	
PCR de SARS-CoV-2 NEGATIVA CONFIRMADA		<input type="checkbox"/>	
SI <input type="checkbox"/> NO			
Si negativa		Fecha:	

RESUMEN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA CON COVID-19

Síndrome		Definición
Leve	<input type="checkbox"/>	Infección respiratoria sin neumonía
Moderado	<input type="checkbox"/>	Neumonía no complicada
Severa	<input type="checkbox"/>	Disnea, taquipnea (>30 RPM), saturación de oxígeno <93%, PaO ₂ /FiO ₂ ratio <300 y/o infiltrados pulmonares
Crítica	<input type="checkbox"/>	Fallo respiratorio, shock séptico, y/o fallo/disfunción multiorgánica definida por la escala de riesgo SOFA.