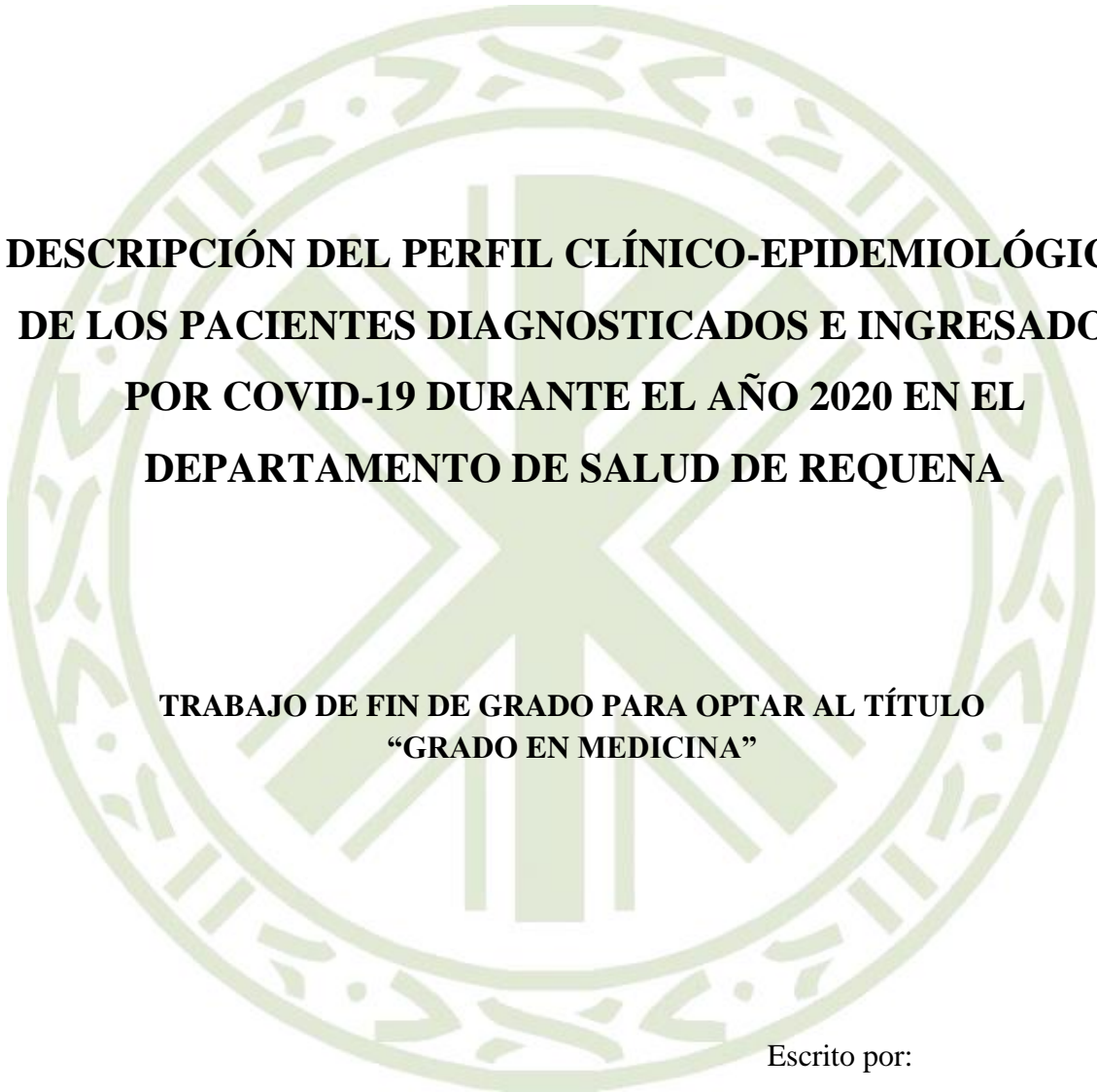


UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”



**DESCRIPCIÓN DEL PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO
DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS E INGRESADOS
POR COVID-19 DURANTE EL AÑO 2020 EN EL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE REQUENA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO
“GRADO EN MEDICINA”**

Escrito por:

Leire Yeregui Baztán.

Dirigido por:

Fernando Gómez Pajares

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, tengo que agradecer a mi tutor, Fernando Gómez Pajares por darme la oportunidad de hacer un trabajo como este y por ayudarme a vencer mi miedo a los números. Gracias también por los cafés matutinos a los que nos has invitado todos y cada uno de los días que hemos ido contigo al hospital, eran siempre muy necesarios.

Quiero agradecer también al Hospital General de Requena por darme la oportunidad de adentrarme en el mundo de la investigación y por hacerme sentir siempre muy cómoda en sus instalaciones.

A la Universidad Católica de Valencia, por enseñarme todo lo que a día de hoy sé de medicina, pero sobre todo por haberme permitido conocer a profesionales maravillosos que además de enseñarnos los conocimientos teóricos han sido capaces de transmitirnos que la medicina va mucho más allá de diagnósticos y enfermedades.

A mis padres, por apoyarme siempre en mis decisiones y por estar ahí siempre que les he necesitado. Gracias por acompañarme en esta aventura durante estos seis últimos años.

A mi abuela Feli, que sabe que la adoro.

Por último, pero no menos importante, al *nidito*. Sin duda vosotras sois lo mejor que me llevo de estos 6 años y de esta ciudad.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. ABREVIATURAS | 1 |
| 2. RESUMEN..... | 3 |
| 3. ABSTRACT | 4 |
| 4. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 4.1 Vías de transmisión | 6 |
| 4.2 Interacción del virus con la célula humana | 6 |
| 4.3 Presentación clínica de la enfermedad | 7 |
| 4.3.1 Casos asintomáticos | 7 |
| 4.3.2 Sintomatología | 8 |
| 4.4 Respuesta inmunológica generada frente a la infección por SARS-CoV-2 | 9 |
| 4.5 Interacción del virus SARS-CoV-2 con la coagulación y el sistema microvascular..... | 12 |
| 4.6 Biomarcadores indicadores de gravedad..... | 12 |
| 4.6.1 Trombocitopenia | 13 |
| 4.6.2 Creatinina | 13 |
| 4.6.3 Proteína C reactiva | 14 |
| 4.6.4 Lactato deshidrogenasa | 14 |
| 4.6.5 Interleuquina-6 | 14 |
| 4.6.6 Linfopenia | 15 |
| 4.6.7 Dímero-D | 15 |
| 4.6.8 Ferritina | 16 |
| 4.7 Comorbilidades asociadas a mal pronóstico de enfermedad..... | 16 |
| 4.7.1 Edad..... | 16 |
| 4.7.2 Sexo masculino | 17 |
| 4.7.3 Enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial | 17 |
| 4.7.4 Diabetes mellitus | 18 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.7.5 | Obesidad..... | 19 |
| 4.7.6 | Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica..... | 19 |
| 4.7.7 | Enfermedad Renal Crónica | 20 |
| 4.8 | Justificación..... | 20 |
| 5. | HIPÓTESIS..... | 21 |
| 6. | OBJETIVOS | 21 |
| 6.1 | Objetivo general..... | 21 |
| 6.2 | Objetivos específicos..... | 21 |
| 7. | MATERIAL Y MÉTODOS | 22 |
| 7.1 | Diseño..... | 22 |
| 7.2 | Población de estudio..... | 22 |
| 7.3 | Fuentes de información..... | 22 |
| 7.4 | Variables..... | 23 |
| 7.5 | Cálculo del tamaño muestral..... | 27 |
| 7.6 | Métodos para la obtención de los datos..... | 27 |
| 7.7 | Manejo de los datos..... | 27 |
| 7.8 | Análisis de los datos..... | 28 |
| 7.9 | Control de calidad..... | 28 |
| 7.10 | Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes | 29 |
| 8. | RESULTADOS..... | 30 |
| 8.1 | Descripción de los casos de COVID 19 tratados en el Hospital General de Requena en el año 2020..... | 30 |
| 8.2 | Asociación de las variables recogidas con el ingreso en la UCI..... | 35 |
| 8.3 | Asociación de las variables con el exitus | 41 |
| 9. | DISCUSIÓN | 48 |
| 10. | CONCLUSIONES | 57 |
| 11. | BIBLIOGRAFÍA..... | 58 |



| | |
|---|----|
| 12. ANEXOS..... | 65 |
| 12.1 Autorización del CEI para la realización del presente estudio..... | 65 |
| 12.2 Índice de tablas..... | 67 |

1. ABREVIATURAS

1. ACE-2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2.
2. ACV: Accidente Cerebrovascular.
3. CEI: Comité Ético de Investigación.
4. Células NK: células Natural Killer.
5. CID: Coagulación Intravascular Diseminada.
6. COVID-19: Enfermedad Coronavirus 2019.
7. CRS: Síndrome de Liberación de Citoquinas.
8. DT: Desviación Típica.
9. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
10. FiO₂: Fracción de Oxígeno Inspirado.
11. GM-CS: Factor Estimulante de las Colonias de Granulocitos-Macrófagos.
12. HTA: Hipertensión Arterial.
13. IC: Intervalo de Confianza.
14. IFN: Interferón.
15. IL-β: Interleuquina-β.
16. IL-6: Interleuquina-6.
17. IMC: Índice de Masa Corporal.
18. iSRAA: Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.
19. LDH: Lactato deshidrogenasa.
20. MCP-1: Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1.
21. MERS-CoV: Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.
22. OMS: Organización Mundial de la Salud.
23. OR: Odds Ratio.
24. O₂: Oxígeno.
25. PAFI: PaO₂/FiO₂.
26. PaO₂: Presión Arterial de Oxígeno.
27. PCR: Proteína C Reactiva.
28. P50: Percentil 50.
29. Rpm: Respiraciones por minuto.
30. RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa.

31. SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.
32. SARS-CoV: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave.
33. SARS-CoV-2: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2.
34. SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.
35. SIP: Sistema de Información Poblacional.
36. SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.
37. TC: Tomografía Computerizada.
38. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

2. RESUMEN

Objetivos e hipótesis: El objetivo principal fue describir el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes ingresados por enfermedad COVID-19 en el Hospital General de Requena en 2020. Secundariamente, se pretendió describir los factores de riesgo y parámetros que se asociaron al ingreso en UCI y al fallecimiento. Al ser descriptivo no se formuló hipótesis.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo en el que se analizaron los pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital de Requena en 2020, para lo cual se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y relacionadas con el ingreso. Tras dicha recogida se procedió a la realización de un análisis descriptivo, seguido de un análisis bivariante y finalmente un análisis multivariante con las variables significativas para ingreso en UCI y exitus en el estudio previo.

Resultados: La media de edad de los pacientes fue de 72 años, y predominaron los hombres respecto a las mujeres. El 22,8% de la muestra fueron personas institucionalizadas. Las comorbilidades más frecuentes fueron la patología endocrina, y la cardiovascular. Las variables que mostraron asociación significativa con el riesgo de ingreso en UCI fueron la edad, obesidad, presencia de disnea moderada o grave, neumonía y el valor de la PAFI mínima durante la estancia hospitalaria. Las variables relacionadas con el exitus fueron la presencia de arritmias, las personas institucionalizadas y la saturación de oxígeno mínima registrada.

Conclusiones: Se trata de una muestra de edad avanzada en la que, fundamentalmente, repercutieron en el ingreso en UCI y el fallecimiento las variables clínicas y epidemiológicas.

Palabras clave: Requena, cohortes, epidemiología, COVID-19, ingreso en UCI, exitus.

3. ABSTRACT

Objective and hypothesis: The main aim of this study was to describe the clinical and epidemiological features of patients admitted in Requena's General Hospital during the year 2020. Secondly we aimed to describe the risk factors and the biomarkers associated to a major risk of ICU admission and death. As it was a mainly descriptive study we did not have a preformed hypothesis.

Methods: Retrospective cohort study in which patients with laboratory confirmed COVID-19 disease admitted in Requena's General Hospital through 2020 were included. It was extracted epidemiological, clinical and data related to the procedures carried out during the hospitalization. Afterwards a descriptive statistical analysis was performed followed by a bivariate and multivariate logistic regression to explore the factors associated to ICU admission and death.

Results: The average age of the patients studied was of 72 years and male sex was more frequent than female. The 22,8% of the patients in our sample were institutionalized people. The most prevalent comorbidities were endocrinological and cardiovascular diseases, dyslipemia and arterial hypertension respectively. Age, obesity, presence of moderate or severe dyspnea and pneumonia on admission associated a higher risk of ICU admission. However normal levels of PaO_2/FiO_2 at the hospital arrival reduced the risk of ICU admission. Presence of cardiac rhythm abnormalities, being an institutionalized person and low levels of oxygen saturation during hospitalization associated a major risk of death.

Conclusions: The sample is mainly composed by elderly and the factors which had a major impact on ICU admission and death were the clinical and epidemiological ones.

Key words: Requena, cohort, epidemiology, COVID-19, ICU admission, death.

4. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 fue detectada por primera vez en Wuhan (China) la infección producida por el virus SARS-CoV-2 (Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave-2). La enfermedad producida por dicho microorganismo, desconocido en aquel momento, fue denominada “neumonía de etiología desconocida” (1).

El virus fue identificado también en China el 7 de enero de 2020 y adquirió el nombre de Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2 (SARS-CoV-2), productor de la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19) (1).

El virus SARS-CoV-2 es el séptimo Coronavirus identificado con capacidad de infectar al ser humano. De estos 7 Coronavirus, 4 de ellos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) producen una sintomatología muy leve, generan un cuadro similar al resfriado común, mientras que los 3 restantes (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) son capaces de producir una sintomatología grave e incluso la muerte de los pacientes infectados (2).

El virus SARS-CoV (Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave) fue el primero de ellos en aparecer y el productor de una epidemia entre los años 2002 y 2004, a partir de los cuales no se han vuelto a reportar casos de enfermedad (3).

El virus MERS-CoV (Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) fue detectado en Arabia Saudí en septiembre de 2012. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde aquel momento se han notificado casos de MERS-CoV en 27 países (3).

El virus SARS-CoV-2 emergió en diciembre de 2019 en China y desde ahí se fue propagando a distintos países produciendo finalmente una afectación a nivel global, lo que obligó a la OMS a declarar la pandemia mundial el 11 de marzo de 2020 (4).

4.1 Vías de transmisión

La rápida propagación del virus fue posible fundamentalmente debido a sus vías de transmisión que siendo un virus respiratorio son principalmente tres.

La primera de ellas es la transmisión por contacto, bien directo a través de las manos o mucosas de una persona infectada o bien indirecto por contacto con superficies que han sido contaminadas por un individuo infectado (5).

La segunda posible vía de transmisión es a través de aerosoles de gran tamaño (gotas respiratorias) que contienen el virus, para lo cual habría que estar cerca de una persona infectada o enferma (5).

La última forma de transmisión posible es vía aérea, a través de aerosoles, es decir, a través de gotas respiratorias más pequeñas que quedan suspendidas en el aire y que por lo tanto, permiten la transmisión a una mayor distancia que las gotas respiratorias o incluso sin que el emisor esté presente en ese momento. El riesgo de transmisión mediante esta vía se ve favorecido en entornos cerrados y concurridos, especialmente mal ventilados, y si se realizan actividades que aumentan la generación de aerosoles, como el ejercicio físico, hablar alto, gritar o cantar (6).

Según la evidencia científica existente, a día de hoy la principal vía de transmisión es aquella llevada a cabo por la emisión secreciones respiratorias, de mayor o menor tamaño, gotas respiratorias o aerosoles respectivamente (6).

4.2 Interacción del virus con la célula humana

Una vez que el virus consigue entrar en el organismo, para producir la infección debe penetrar en la célula humana.

El receptor a través del cual el virus penetra en la célula es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2, por sus siglas en inglés). La ACE-2 es una exopeptidasa de membrana localizada fundamentalmente en vía aérea superior y pulmones, intestino, corazón, riñón y células corneales (7).

4.3 Presentación clínica de la enfermedad

La evidencia actual muestra que el virus SARS-CoV-2 puede provocar manifestaciones clínicas muy diversas, la infección puede ser desde asintomática hasta mortal (8).

4.3.1 Casos asintomáticos

Una persona infectada por el virus SARS-CoV-2 asintomática se define como un individuo que no presenta ni presentará sintomatología con un resultado positivo para SARS-CoV-2 en cualquier tipo de prueba de detección (9).

En contraposición, se considera presintomática a una persona con un resultado positivo en una prueba de detección, y que a pesar de no tener clínica en ese momento, la tendrá en un futuro próximo (9).

Distinguir aquellas personas asintomáticas de las presintomáticas es complicado, de hecho, algunos estudios sugieren que una pequeña fracción de las personas asintomáticas podría desarrollar manifestaciones clínicas en un futuro (9).

En las personas asintomáticas se ha observado una alta proporción de alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales, que pueden llegar a observarse hasta en el 70% de los casos. Sin embargo, en general, en estos pacientes los marcadores de inflamación y las citoquinas están al mismo nivel que en las personas sanas, indicando que no se genera una respuesta inflamatoria detectable (10).

Además, en algunas ocasiones, la carga viral de las personas asintomáticas ha sido la misma que la de las personas con sintomatología, lo que sugiere que a pesar de no presentar clínica, aquellos pacientes asintomáticos tienen el mismo potencial de transmisión que el resto (9).

Por ello, y puesto que existe la posibilidad de que las personas sin síntomas los acaben desarrollando es necesario que cumpla la cuarentena estipulada y que reciban un control sanitario al igual que el resto de sujetos enfermos (11).

La prevalencia de las personas asintomáticas todavía es desconocida (9), ya que es difícil de estimar. Por eso, varía mucho entre las distintas series. En España, el estudio de

seroprevalencia publicado en mayo de 2020 estimó que el 33% de los casos fueron asintomáticos (10).

4.3.2 Sintomatología

La infección puede cursar de manera asintomática, sin embargo, lo más frecuente es que las personas que han contraído el virus desarrollen sintomatología (12).

La aparición de los síntomas se produce aproximadamente cinco días después de haber contraído el virión (12, 13). El periodo máximo de incubación se estima en dos semanas. Es importante tener en cuenta que los periodos de incubación tienen una gran variabilidad interpersonal.

Lo más habitual es que la sintomatología que aparezca sea leve y los pacientes no requieran hospitalización. No obstante, en algunos casos, los síntomas se pueden agravar y pueden producir una enfermedad moderada o severa que requiere hospitalización e incluso en algunas situaciones el ingreso de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En función de la gravedad de los síntomas que presenta la infección, la clínica producida por la enfermedad COVID-19 se puede clasificar en 5 grupos (14):

- Enfermedad no complicada: cursa con síntomas inespecíficos (14).

Varias fuentes coinciden en que las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre y la tos seca. (12, 15, 16) No obstante, en la mayoría de los casos esta sintomatología se acompaña de otro tipo de clínica vírica como astenia, mialgias y artralgias, cefalea, odinofagia y menos frecuentemente trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, y diarrea. Algunos pacientes han presentado también hemoptisis y congestión conjuntival. (12)

Un síntoma respiratorio que aparece con frecuencia en esta enfermedad es la disnea (15, 17). Se ha observado que la presencia de disnea es más frecuente en pacientes que desarrollan enfermedad grave o que terminan falleciendo (17).

- Neumonía leve: se considera neumonía leve aquella confirmada a través de la radiografía de tórax sin signos de gravedad. Se define como ausencia de signos de gravedad una saturación de O₂ a aire ambiente superior al 90% (14).
- Neumonía grave: una neumonía grave es aquella en la cual además de tener la confirmación radiológica se produce el fallo de un órgano o más, la saturación de O₂ a aire ambiente es menor del 90% o la frecuencia respiratoria es de 30rpm o superior (14).
- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): se produce cuando además de hallazgos clínicos e infiltrados radiológicos bilaterales existe un déficit de oxigenación medido a través de la PAFI (PaO₂/FiO₂). En función del valor de la PAFI el SDRA se puede clasificar en leve, moderado o grave (14).
- Sepsis: definida como disfunción orgánica. La insuficiencia orgánica puede manifestarse con la presencia de estado confusional agudo, insuficiencia respiratoria, taquicardia, coagulopatía, reducción del volumen de diuresis, acidosis metabólica y elevación del lactato (14).

El hecho de que el virus SARS-CoV-2 pueda provocar manifestaciones clínicas tan diversas hace pensar que el virión *per se* no es muy citopático, y que el daño celular y orgánico presente en pacientes graves no es por un efecto viral directo, sino por una disregulación de la respuesta inmunológica producida por el organismo (8).

La aparición de una respuesta protectora o nociva depende fundamentalmente de las características genéticas e inmunológicas de los individuos, de si la respuesta se genera poco tiempo después de la infección o si por el contrario tarda más y de factores intrínsecos del virus (8).

4.4 Respuesta inmunológica generada frente a la infección por SARS-CoV-2

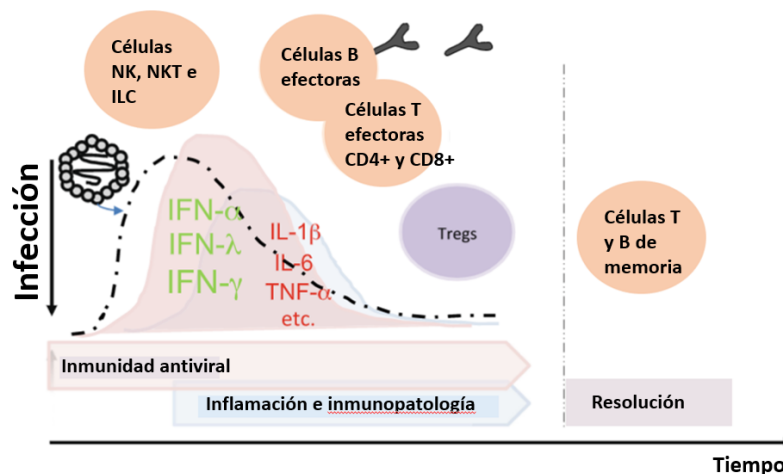
Una vez que el virus penetra en la célula humana será reconocido por células del sistema inmune innato (macrófagos, células dendríticas y neutrófilos tisulares) que van a activar a través de distintas vías la producción de interferón (IFN) tipo I y tipo III y de interleuquina- β e interleuquina-6 (IL- β e IL-6 respectivamente). Todas ellas citoquinas que

van a reclutar neutrófilos, células T CD8⁺ y estimular la producción de anticuerpos con el objetivo de eliminar el virus del organismo (8).

Las células T CD4⁺ y CD8⁺ migrarán al tejido inflamado en el que intentarán eliminar el virus mediante la producción de más citoquinas, entre ellas el interferón- γ . El interferón- γ producido por las células T, las células Natural Killer (NK) y las células linfoides del sistema innato tiene un papel importante en la eliminación del virus (8).

Los anticuerpos producidos por las células B plasmáticas serán liberados al torrente sanguíneo con el objetivo de neutralizar el microorganismo (8).

Durante el proceso resolutorio del cuadro se generarán células T y B de memoria para ofrecer protección al individuo frente a una posible segunda infección (8).



NK: Células Natural Killer. NKT: Células T Natural Killer . ILC: Células linfoides del sistema inmune innato. Tregs: Células T reguladoras. Modificado de: Celardo I, Pace L, Cifaldi L, Gaudio C, Barnaba V. The immune system view of the coronavirus SARS-CoV-2. *Biology Direct*. 2020;15(1).

Figura 1: Actividad antiviral eficiente en la infección por SARS-CoV-2.

La cascada inmunológica suele ser efectiva y permite la resolución del cuadro y la recuperación del paciente la mayor parte de las veces. Sin embargo, en los casos más graves parece ser que este mecanismo actúa de manera errónea generando daño tisular.

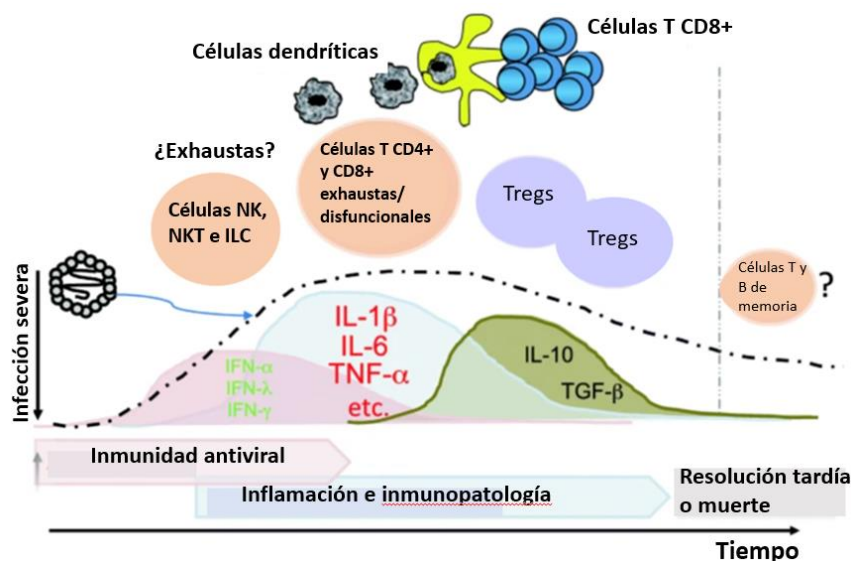
En algunas ocasiones, la respuesta inicial a la detección del virus SARS-CoV-2 por parte de las células innatas se hace de forma errónea, y en lugar de favorecer la producción de interferón I y III lo que ocurre es que inducen una producción excesiva de quimiocinas que

estimulan el reclutamiento de células efectoras y células del sistema inmune adaptativo que van a secretar citoquinas inflamatorias (8).

La activación del sistema inmunológico por esta vía genera una incapacidad para frenar la cascada inflamatoria en el momento correspondiente lo que implica el mantenimiento de la inflamación a lo largo del tiempo. Esa sobreexposición a la reacción inmune es lo que se correlaciona con la gravedad clínica (8).

Este mecanismo, conocido como síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés) puede producir fallo orgánico, fundamentalmente daño pulmonar, cardíaco, renal y hepático, que contribuyen a la activación de la cascada de coagulación generando trombos y émbolos en múltiples órganos (8).

Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la IL-6, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CS). Hay más citoquinas implicadas en este proceso (18).



NK: Células Natural Killer. NKT: Células T Natural Killer . ILC: Células linfoides del sistema inmune innato. Tregs: Células T reguladoras. Modificado de: Celardo I, Pace L, Cifaldi L, Gaudio C, Barnaba V. The immune system view of the coronavirus SARS-CoV-2. *Biology Direct*. 2020;15(1).

Figura 2: Actividad antiviral en la infección severa por SARS-CoV-2. NK.

Todavía no están del todo definidos los mecanismos por los cuales algunos pacientes cursan la enfermedad de manera asintomática, otros desarrollan síntomas que generalmente conducen a la recuperación, y otro grupo desarrolla una sintomatología muy severa que les puede llevar a la muerte (8).

4.5 Interacción del virus SARS-CoV-2 con la coagulación y el sistema microvascular

La enfermedad COVID-19 desencadena un estado de hipercoagulabilidad. Los niveles de dímero-D y fibrinógeno son mayores en estos pacientes respecto a la población general (18). El mecanismo por el cual se produce esta situación no está completamente establecido, son múltiples las causas que lo pueden desencadenar (18).

La IL-6 parece tener efecto en el desarrollo de este fenómeno, puesto que desempeña un papel importante en la red de mediadores inflamatorios y puede causar trastornos de la coagulación a través de distintas vías, como la estimulación hepática para la síntesis de trombopoyetina y fibrinógeno, el aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, la expresión de los factores tisulares de los monocitos y la activación del sistema de coagulación intrínseco. La trombina generada a su vez puede estimular al endotelio vascular para producir más IL-6 y otras citoquinas (18).

Por lo tanto, las tormentas de citoquinas y los trastornos de la coagulación son dos procesos que se potencian entre sí (18).

4.6 Biomarcadores indicadores de gravedad

El grado de enfermedad y de daño orgánico de los pacientes se cataloga en función de las alteraciones en las constantes vitales, a nivel analítico y a nivel gasométrico. Cuanto mayor sea la gravedad de la enfermedad, mayores serán las alteraciones de todos estos parámetros. Por lo tanto, serán dichas pruebas complementarias las que ayuden a monitorizar la evolución del paciente y a determinar la gravedad de su estado.

Se han identificado algunos biomarcadores con un valor pronóstico importante, capaces de predecir el riesgo de evolución hacia cuadros clínicos graves como el SDRA, la coagulación intravascular diseminada (CID) o el fallo multiorgánico (19).

Algunos de los parámetros que se han relacionado con una evolución desfavorable son la trombocitopenia y la elevación de creatinina, proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH) e IL-6. No obstante, los predictores considerados más importantes hasta el momento son la linfopenia, la elevación del dímero D y la hiperferritinemia (19).

4.6.1 Trombocitopenia

La fisiopatología de la trombocitopenia producida por el virus SARS-CoV-2 no está definida, pero se piensa que podría estar causada por una alteración de la producción y el consumo de las plaquetas.

El virus puede afectar la producción de plaquetas a través de distintos mecanismos. Lo puede hacer por afectación de las células hematopoyéticas, por reducción de la producción de trombopoyetina o por alteración del proceso madurativo de los megacariocitos secundario al estado de hipersecreción de citoquinas. Un daño pulmonar grave y la CID producen trombocitopenia por un aumento del consumo de plaquetas (20).

Un metaanálisis indicó que la trombocitopenia se asocia a un peor pronóstico. (RR 1.90 (1.43–2.52) (20).

4.6.2 Creatinina

La creatinina es un marcador que proporciona información sobre la función renal.

El daño renal es frecuente en los pacientes con COVID-19, especialmente en los pacientes con enfermedad severa, ya que se relaciona con un mayor riesgo de muerte. La afectación renal puede manifestarse mediante la presencia de hematuria o proteinuria, o como un cuadro de síndrome renal agudo. A día de hoy, no está claro si el síndrome renal aparece por los cambios hemodinámicos y el aumento de citoquinas presente en la enfermedad severa o por toxicidad vírica directa (19).

Los resultados de algunos estudios sugieren que el daño renal puede ser una de las principales causas de gravedad, contribuyendo al fallo orgánico y a la muerte. Por eso, monitorizarla puede ser fundamental para el manejo clínico de los pacientes infectados, ya que una elevación de sus niveles podría predecir un mal pronóstico (19).

4.6.3 Proteína C reactiva

La proteína C es una proteína plasmática sintetizada por el hígado, cuya formación está inducida por distintos mediadores inflamatorios, entre ellos por la IL-6. A pesar de ser un marcador poco específico, su aumento se relaciona con una mayor gravedad de enfermedad. Algunos estudios han demostrado que la elevación de la PCR es un factor de riesgo de progreso de enfermedad hacia la gravedad (19).

4.6.4 Lactato deshidrogenasa

La LDH en la enfermedad COVID-19 se utiliza como marcador del daño pulmonar, y es uno de los parámetros bioquímicos más frecuentemente alterados en el momento de ingreso hospitalario (21).

Las infecciones severas causan daño tisular mediado por el síndrome de liberación de citoquinas. Ese daño tisular conlleva la secreción de LDH al torrente sanguíneo. Este enzima, está presente en el tejido pulmonar, por lo que es esperable que si la infección genera afectación pulmonar intersticial los niveles de LDH sanguíneo aumenten. Por ello, valores elevados de este enzima parecen asociarse a un mayor daño pulmonar (21).

4.6.5 Interleuquina-6

Algunos estudios han demostrado la presencia de una elevación significativa de los niveles de IL-6 en el curso de la enfermedad COVID-19 severa. Se ha observado además que la elevación de dichos niveles se correlaciona con la gravedad, aumentando así el riesgo de ingreso en UCI, de SDRA y de muerte (22).

Todo ello sugiere que el desarrollo de una enfermedad COVID-19 grave es consecuencia de una excesiva respuesta inmunitaria (22).

En los pacientes fallecidos, en comparación con los supervivientes, se ha observado a lo largo de la evolución de la enfermedad un estado de hiperinflamación caracterizado por un incremento exacerbado de la secreción de citoquinas (19).

4.6.6 Linfopenia

Se ha visto una correlación importante entre la presencia de niveles bajos de linfocitos en sangre y severidad de la enfermedad COVID-19 (23).

En algunos estudios se ha observado que aproximadamente el 85% de los pacientes con enfermedad severa presentan linfopenia.

Al inicio de la infección los valores de linfocitos pueden estar elevados, pero pueden ir descendiendo, lo que sería indicativo de que la enfermedad avanza y el pronóstico empeora. Se ha demostrado que los niveles de linfocitos en pacientes fallecidos por COVID-19 son inferiores que en supervivientes (24).

El mecanismo por el cual la infección produce linfopenia no se conoce, se ha pensado que podría producirse por un daño directo causado por la infección vírica, por una destrucción del tejido linfático, por un proceso inflamatorio que condujera a los linfocitos a la apoptosis o por trastornos metabólicos como la acidosis láctica (23).

A pesar de que la linfopenia se asocia a un peor pronóstico, es importante tener en cuenta que no es un hallazgo específico de la enfermedad COVID-19, se utiliza como marcador pronóstico en otras neumonías, como por ejemplo las producidas por los virus influenza (23).

4.6.7 Dímero-D

La enfermedad COVID-19 es una enfermedad protrombótica (18).

Estudios de los pulmones de personas fallecidas han hallado daño endotelial, formación de microtrombosis y fibrina en las arteriolas pulmonares de los pacientes con enfermedad grave (25, 26).

El dímero D es un producto de la degradación de fibrina y se ha visto que niveles elevados del mismo se asocian a un peor pronóstico y a enfermedad severa. Por ello, es probable que una detección temprana de su elevación pueda permitir la instauración de un tratamiento precoz y prevenir el empeoramiento de los pacientes (26).

Las guías clínicas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, de hecho, contemplan la posibilidad de que los pacientes COVID-19 con niveles de dímero D

elevados requieran hospitalización independientemente de la severidad de la presentación clínica. Además, en ausencia de contraindicaciones para la anticoagulación se recomienda una dosis profiláctica a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 (26).

4.6.8 Ferritina

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro intracelular, y es además un reactante de fase aguda cuya elevación es secundaria a muchas enfermedades inflamatorias, incluidas las infecciones agudas (27).

Se ha observado que en la infección por el virus SARS-CoV-2 los niveles de hiperferritinemia se asocian a un peor pronóstico en pacientes hospitalizados (27), ya que aumenta el riesgo de ingreso en UCI, de SDRA severo y de mortalidad (26).

4.7 Comorbilidades asociadas a mal pronóstico de enfermedad

Muchos estudios han informado acerca de la relación entre la presencia de comorbilidades y peor pronóstico de enfermedad (28). El curso clínico de personas con patología de base ha sido más desfavorable en comparación con los pacientes sin comorbilidades (29).

La edad avanzada (28, 29), el sexo masculino (28) y los antecedentes de enfermedad cardiovascular (28, 29), hipertensión arterial (28, 29), obesidad, diabetes mellitus, EPOC y enfermedad renal crónica son factores de riesgo asociados a un peor pronóstico y a una mayor posibilidad de desarrollo de complicaciones como neumonía y SDRA. La edad y la enfermedad renal crónica además de considerarse un factor de riesgo de complicaciones aumentan el de fallecimiento (29).

4.7.1 Edad

Diversos estudios han reportado que las personas de edad avanzada son más susceptibles a contraer la infección, a desarrollar formas más graves de la misma que requieran ser tratadas en una Unidad de Cuidados Intensivos y al fallecimiento (28).

No obstante, son pocos los que han considerado la dependencia de la edad y otros factores de riesgo (30), lo que puede suponer un sesgo importante en sus resultados (30). Las personas mayores suelen ser una población más vulnerable con un mayor número de

comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, pulmonares y diabetes mellitus (29) que son también factores de riesgo de enfermedad severa.

En el trabajo llevado a cabo por Romero et al (30), se estableció como objetivo estudiar la edad de forma independiente, para evitar el posible sesgo que podía generar en los resultados de otros estudios la presencia de factores de riesgo, que también contribuyen a la posibilidad de desarrollar enfermedad grave y son más numerosos en personas de edad avanzada.

Los resultados de este estudio indicaron que las comorbilidades asociadas a la edad tienen un peso mayor en la progresión de la enfermedad que la edad en sí misma (30).

4.7.2 Sexo masculino

A lo largo de la pandemia se ha observado que la evolución clínica de la enfermedad ha presentado diferencias en función del sexo (31). El riesgo de infección parece ser igual en ambos, sin embargo, en comparación con las mujeres, los hombres tienen un mayor riesgo de ingreso en UCI y muerte (32).

Este fenómeno no ocurre únicamente con la infección producida por el virus SARS-CoV-2, se ha visto también en otras enfermedades infecciosas (31, 32) y se piensa que puede estar relacionado con la generación de una respuesta inmunológica distinta entre hombres y mujeres.

Las mujeres producen un interferón innato más efectivo y una respuesta adaptativa aumentada frente a los antígenos virales, lo que en principio conllevaría un control viral más eficaz y por lo tanto un riesgo menor de desarrollar enfermedad severa (32).

No obstante, todavía no se ha conseguido definir el mecanismo por el cual ocurre este fenómeno, de manera que la realización de nuevos estudios podría contribuir a su aclaración.

4.7.3 Enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial

Se ha observado una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial (HTA) en pacientes con COVID-19, y además estas enfermedades se han asociado de

manera recurrente a una manifestación más grave de enfermedad, mayores complicaciones y elevada mortalidad (33).

Los primeros trabajos en pacientes hospitalizados con COVID-19 informaron de una elevada prevalencia de hipertensión arterial. Sin embargo, es muy posible que el papel confusor de la edad y las comorbilidades influyan en este hecho, lo que ha planteado múltiples preguntas sobre si la hipertensión arterial en sí misma es un factor que condiciona una peor evolución o si por el contrario, el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) es el responsable de este fenómeno (33).

Por un lado, la desregulación del sistema inmunitario producida por la HTA podría proporcionar una explicación a esta asociación, pero de momento, no existe evidencia sólida que lo confirme (33).

Por otro lado, esta asociación podría estar generada por el efecto perjudicial de los iSRAA. Los iSRAA son el tratamiento de elección de multitud de enfermedades cardiovasculares, entre ellas de la HTA y su uso está ampliamente extendido. Se especula sobre la posibilidad de que estos fármacos aumenten la expresión de la ACE-2, receptor que utiliza el virus para penetrar en la célula humana, lo que podría aumentar el riesgo de infección y de enfermedad severa (33).

A día de hoy, los estudios clínicos no han observado un efecto dañino por el uso de iSRAA en pacientes COVID-19, de manera que todavía no se conoce el mecanismo por el cual la hipertensión arterial aumenta el riesgo de enfermedad grave (33).

4.7.4 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus, especialmente la tipo 2 es una de las comorbilidades más prevalentes en los pacientes infectados con COVID-19 (34).

No existe evidencia de que la presencia de diabetes mellitus aumente el riesgo de infección por el virus SARS-CoV-2, pero se ha apreciado que el hecho de padecer esta enfermedad aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad severa y por consiguiente el riesgo de hospitalización y de ingreso en UCI (34, 35). Si el peor pronóstico asociado a la presencia de diabetes se debe exclusivamente a dicha enfermedad o se relaciona también con la presencia de comorbilidades concomitantes debe ser aclarado (35).

El motivo por el cual la diabetes supone un factor de riesgo para desarrollar enfermedad grave no está bien establecido. Una de las hipótesis actuales es que podría deberse fundamentalmente a dos razones.

En primer lugar, es posible que esta asociación se deba a una alteración de las respuestas inmunológicas tanto innatas como adaptativas observadas en los pacientes diabéticos (34). En estos pacientes, la secreción de IFN tipo I y γ , dos sustancias importantes en el proceso de eliminación del virus está disminuida. Se ha observado también una disminución de la actividad de las células dendríticas y de las células NK, lo que compromete la generación de una respuesta adaptativa efectiva (34).

En segundo lugar, se considera la posibilidad de que la diabetes mellitus pueda favorecer el desarrollo de una enfermedad grave por una sobreexpresión de ACE-2 en los pacientes diabéticos. La sobreexpresión de esta enzima en esta patología parece ser un mecanismo compensatorio para frenar el deterioro de la microvasculatura renal implicada en la nefropatía diabética a largo plazo, así como para limitar el daño cardiovascular, a largo plazo (36).

4.7.5 Obesidad

La obesidad, independientemente de su grado, se ha identificado como un factor de riesgo de peor pronóstico y mayor mortalidad en la enfermedad COVID-19. Su presencia aumenta el riesgo de insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica y mayor mortalidad. El tratamiento en estos pacientes debe ser más agresivo (37).

4.7.6 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Se ha observado una mayor probabilidad de ingreso en UCI (39) y de ventilación mecánica (38) en los pacientes con EPOC respecto a la población general, lo que supone que los pacientes EPOC con enfermedad COVID-19 tienen un riesgo aumentado de progresión de enfermedad y mal pronóstico (38, 39).

La razón por la cual la EPOC se asocia a un peor pronóstico no está clara, pero algunos estudios sugieren que está relacionada con la expresión de la ACE-2 que es

significativamente mayor en pacientes EPOC. No obstante, este único hallazgo no parece suficiente para explicar la severidad de la enfermedad.

El impacto del mantenimiento del tratamiento de la EPOC durante la infección sobre el pronóstico todavía no está claro.

4.7.7 Enfermedad Renal Crónica

Diversos estudios han descrito la asociación entre enfermedad renal crónica y un peor pronóstico de enfermedad y fallecimiento (29, 36).

4.8 Justificación

La enfermedad producida por la infección del virus SARS-CoV-2, la COVID-19 es una enfermedad emergente y todavía desconocida que supone un problema de salud pública a nivel mundial.

Por un lado, ha generado consecuencias sanitarias importantes en las personas que han sido infectadas, y por otro lado, consecuencias económicas devastadoras en los países más afectados, debido al aumento de necesidad de recursos sanitarios y a las estrictas medidas de contención que han tenido que ser adoptadas desde el inicio de la pandemia hasta el día de hoy.

El desconocimiento y el gran impacto socio-económico de esta enfermedad pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando en sus distintos aspectos, tanto en su forma de transmisión, como en su presentación y repercusiones clínicas y su tratamiento.

Este estudio pretendió profundizar en sus aspectos clínicos, para lo cual se procedió por un lado, a la descripción del perfil clínico-epidemiológico de un grupo de pacientes, concretamente los tratados en el Hospital General de Requena a lo largo del año 2020; y por otro lado a la exploración de los factores asociados a una presentación clínica más severa y a la muerte dentro del mismo episodio asistencial.

5. HIPÓTESIS

El carácter fundamentalmente descriptivo del estudio en el que los aspectos clínicos fueron exploratorios hizo que no se partiera de ninguna hipótesis predefinida.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general.

Describir las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas y evolución de los pacientes enfermos de COVID-19 ingresados en el Hospital General de Requena durante el año 2020.

6.2 Objetivos específicos.

1. Analizar las características basales socio-demográficas y clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados e ingresados por COVID-19.
2. Estudiar la evolución clínica de los pacientes diagnosticados e ingresados por COVID-19.
3. Exporar las variables asociadas a ingreso en UCI y mortalidad.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño.

Estudio de base individual, observacional, analítico, longitudinal hacia delante y retrospectivo. En resumen, se realizó un estudio de cohortes históricas.

7.2 Población de estudio.

El ámbito de estudio fue el departamento de Salud de Requena, en la provincia de Valencia. La población estimada de dicho departamento es de 58.500 habitantes, a los que hay que añadir los 7.500 pacientes provenientes de municipios cercanos, pertenecientes a las provincias lindantes de Castilla la Mancha gracias al acuerdo que en su día se suscribió con el INSALUD (40).

- **Criterios de selección.**

- Criterios de inclusión.

- Personas con infección confirmada por el virus SARS-CoV-2.
- Personas que han requerido ingreso hospitalario entre los meses de febrero y diciembre de 2020 por enfermedad COVID-19.
- Pacientes tratados en el Departamento de Salud de Requena.

- Criterios de exclusión

Pacientes positivos para la infección por el virus SARS-CoV-2 ingresados en el Hospital General de Requena por causa ajena a dicha enfermedad.

7.3 Fuentes de información.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas de los pacientes hospitalizados en el departamento de Salud de Requena entre febrero y diciembre del año 2020 con enfermedad COVID-19 confirmada.

Para ello, se consultaron los siguientes sistemas de información sanitarios:

- **Orion Clínic:** programa a partir del cual se obtuvieron datos clínicos y diagnósticos de los pacientes.
- **iGeslab:** sistema electrónico de laboratorio que proporcionó datos microbiológicos, serológicos y bioquímicos de los pacientes.
- **Sistema de Información Poblacional (SIP):** sistema a través del cual se obtuvieron las variables sociodemográficas de los pacientes.

7.4 Variables.

- **Variables sociodemográficas:**
 - Edad (años).
 - Sexo (hombre/mujer).
- **Variables epidemiológicas:**
 - ¿Es el caso una persona institucionalizada? (sí/no).
 - ¿Ha recibido la vacuna de la gripe en esta temporada? (sí/no).
- **Variables relacionadas con la atención hospitalaria:**
 - Fecha de ingreso.
 - Fecha de inicio de los síntomas.
 - Presebcua de síntomas en el momento de realización de la prueba (sí/no).
 - Lugar de realización de la prueba (Atención Primaria, Urgencias, Hospitalización).
 - Ingreso en UCI (sí/no).
 - Estancia en UCI (días).
 - Estancia hospitalaria (días).
- **Variables relacionadas con factores de riesgo y/o patología previa del paciente:**
 - Tabaquismo (sí/no) (número cigarrillos/día).
 - Ex fumador (sí/no).
 - Ingesta alcohol (sí/no) (gr/día).
 - Ex hábito enólico (sí/no).

- Patología endocrina (sí/no):
 - Obesidad (sí/no).
 - Diabetes mellitus (sí/no).
 - Dislipemia (sí/no).
 - Hipotiroidismo (sí/no).
 - Hipertiroidismo (sí/no).
 - Otras (sí/no) (especificar).
- Enfermedad cardiovascular (sí/no):
 - Hipertensión arterial (sí/no).
 - Patología isquémica cardíaca (sí/no).
 - Patología valvular cardíaca (sí/no).
 - Trastornos del ritmo (sí/no).
 - Patología Isquémica vascular periférica (sí/no).
 - Otras (sí/no) (especificar).
- Patología neurológica (sí/no):
 - Patología neurológica (sí/no).
 - ACV (sí/no) (No ACV-isquémico-hemorragico).
 - Parkinson (sí/no).
 - Alzheimer (sí/no).
 - Otras demencias (sí/no).
 - Otras (sí/no)(especificar).
- Enfermedad respiratoria crónica (sí/no):
 - EPOC (sí/no).
 - Asma (sí/no).
 - SAOS (sí/no).
 - Otros (sí/no) (especificar).
- Enfermedad Renal Crónica (sí/no).
- Pacientes oncológicos (sí/no).
- Personas inmunocomprometidas (sí/no).
- Otras (sí/no) (especificar).

- **VARIABLES CLÍNICAS:**
 - Fiebre (sí/no) (T^a máxima).
 - Tos (sí/no).
 - Dolor costal (sí/no).
 - Disnea (sí/no) (leve/moderada/grave).
 - Odinofagia (sí/no).
 - Anosmia (sí/no).
 - Disgeusia (sí/no).
 - Neumonía (sí/no).
 - Insuficiencia respiratoria aguda (sí/no).
 - Mialgias (sí/no).
 - Artralgias (sí/no).
 - Náuseas (sí/no).
 - Vómitos (sí/no).
 - Diarrea (sí/no).
 - Síndrome miccional (sí/no).
 - Astenia (sí/no).
 - Cefalea (sí/no).
 - Malestar general (sí/no).
 - Síncope (sí/no).
 - Mareo (sí/no).
 - Otros (sí/no) (especificar)

- **Pruebas de Imagen patológicas:**
 - **Radiografía de tórax patológico (sí/no)**
 - Lesión unilateral.
 - Lesión bilateral.
 - **Tac Torácico patológico (sí/no)**
 - Lesión unilateral.
 - Lesión bilateral.

- **Constantes vitales:**
 - Saturación de O₂ al ingreso.
 - Saturación de O₂ mínima.
 - RPM al ingreso.
 - RPM máxima.

- **Biomarcadores:**
 - Hemoglobina al ingreso.
 - Hemoglobina mínima.
 - Plaquetas al ingreso.
 - Plaquetas mínimas.
 - Leucocitos al ingreso.
 - Linfocitos al ingreso.
 - Linfocitos mínimos.
 - Creatinina al ingreso.
 - Creatinina máxima.
 - Bilirrubina total al ingreso.
 - Bilirrubina total máxima.
 - Dímero-D al ingreso.
 - Dímero D máximo.
 - Fibrinógeno al ingreso.
 - Fibrinógeno máximo.
 - LDH al ingreso.
 - LDH máxima.
 - Ferritina al ingreso.
 - Ferritina máxima.
 - IL-6 al ingreso.
 - IL-6 máxima.
 - PCR al ingreso.
 - PCR máxima.
 - Procalcitonina al ingreso.
 - Procalcitonina máxima.

- **Pruebas gasométricas:**
 - PaO₂ al ingreso (mmHg):
 - PaO₂ máxima.
 - FiO₂ al ingreso (%).
 - FiO₂ máxima.
 - PAFI al ingreso.
 - PAFI mínima.
 - Ácido láctico al ingreso.
 - Ácido láctico máximo.

7.5 Cálculo del tamaño muestral

Este estudio no requirió una estimación previa del tamaño muestral, ya que en él se incluyeron todos los pacientes con enfermedad confirmada por el virus SARS-CoV-2 ingresados en el Hospital General de Requena a lo largo del año 2020.

7.6 Métodos para la obtención de los datos.

El protocolo de estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Arnau de Vilanova de manera previa a la realización del estudio.

Tras la obtención del dictamen favorable, se procedió a revisar las historias clínicas electrónicas de cada uno de los pacientes ingresados por enfermedad COVID-19 confirmada durante el año 2020 en el Hospital General de Requena. A partir de dichas historias y de los sistemas de información antes mencionados se registraron todos los datos necesarios para la realización del presente estudio, detallados en las variables.

7.7 Manejo de los datos.

Se construyó una base de datos utilizando el programa EPIINFO con las variables determinadas anteriormente. Una vez finalizada y revisada dicha base de datos, se procedió a completarla con la información obtenida a partir de las historias clínicas electrónicas y de los antes mencionados sistemas de información sanitaria.

Una vez finalizada la introducción de los datos se realizó un análisis descriptivo preliminar destinado a comprobar la ausencia de errores y se revisaron un 5% de los registros para la verificación de la corrección de la información contenida en la base. Finalmente, se consideró la base definitiva y se eliminó la información de carácter personal.

7.8. Análisis de los datos.

El análisis estadístico se llevó a cabo en tres fases.

Una primera fase descriptiva, en la cual para las variables categóricas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas por categoría, mientras que para las variables cuantitativas se estimaron la media, mediana y desviación típica (DT).

Seguidamente se realizó una segunda fase descriptiva bivariante en la que se estimó la asociación de cada una de las variables con el ingreso en UCI durante la estancia hospitalaria, utilizada como indicador de gravedad clínica de los pacientes ingresados, y el exitus.

Las relaciones con ambas variables se abordaron de dos maneras. Por una parte se utilizaron los test estadísticos clásicos para el análisis de la relación entre dos variables, esto es, mediante el uso de tablas de contingencia y el cálculo de la Ji cuadrado en el caso de las variables cualitativas, y mediante la comparación de medias y la prueba de la T de student en el resto de los casos. Por otra parte, se ajustó un modelo de regresión logística no condicional univariante para la estimación de la medida de asociación (Odds ratio).

Finalmente, y para control de la confusión se ajustó un modelo de regresión logística multivariante a partir de la información obtenida en el paso anterior.

Se utilizó Epiinfo para todos los análisis descriptivos y de relación, y se usó SPSS para el resto. Se trabajó con un nivel de confianza del 95%.

7.9 Control de calidad.

La base de datos fue diseñada de manera que la posibilidad de error se redujera al mínimo posible.

Antes de su cierre definitivo, se realizó un primer análisis descriptivo destinado a la detección de errores y se procedió a la corrección de los mismos. Posteriormente, se revisaron un 5% de los registros con el objetivo de verificar que la información contenida en la base era la correcta.

Una vez confirmada la calidad de la información contenida en la base de datos, se procedió a declararla definitiva y a la eliminación de la información de carácter personal.

7.10 Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes

El estudio se diseñó de forma en la que se cumplieron todos los principios de la investigación médica en seres humanos contemplados en la última versión de la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013).

Debido a la complejidad para la solicitud de consentimiento informado a todos los sujetos (mortalidad, dispersión geográfica y número total de participantes); al carácter retrospectivo del estudio, que no conservó ningún tipo de información personal que pudiera permitir la identificación de los pacientes y al tratamiento confidencial que se le otorgó a la información en todo momento, se solicitó al CEIm del Hospital Arnau de Vilanova la exención de la obligación de recabar el consentimiento informado a todos los participantes, hecho que fue autorizado sin ningún tipo de objeción.

8. RESULTADOS

8.1 Descripción de los casos de COVID 19 tratados en el Hospital General de Requena en el año 2020

Inicialmente fueron incluidos en el estudio 256 pacientes, de los que 15 fueron excluidos por ser pacientes con una prueba diagnóstica positiva para la infección por el virus SARS-CoV-2 sin enfermedad COVID-19. Se trataba de pacientes asintomáticos, ingresados en el hospital por una causa ajena a la infección viral. La muestra final la compusieron 241 pacientes.

Los resultados muestran que la distribución en función del sexo de los pacientes tratados en el Hospital General de Requena por enfermedad COVID-19 durante el año 2020 ha sido similar. No obstante, se ha podido observar un predominio masculino. De los 241 pacientes tratados 134 (55,6%) fueron hombres, mientras que 107 (44,4%) fueron mujeres. La media de edad de los pacientes fue de 72,1 (DT: 15,5) años. No obstante, durante ese periodo fueron ingresados también 2 niños, incluidos en el presente estudio. Del total de pacientes tratados durante ese periodo 137 (56,9%) estaban vacunados contra la gripe, y 55 (22,8%) fueron personas institucionalizadas.

La media de días transcurridos desde el inicio de la sintomatología hasta el ingreso hospitalario fue de 6,3 (DT: 6,0).

Las comorbilidades más frecuentemente detectadas fueron aquellas relacionadas con la patología endocrina y la enfermedad cardiovascular. La frecuencia de ambas fue similar, pero la patología endocrina fue ligeramente más prevalente, ya que apareció en 182 (75,5%) pacientes, mientras que la enfermedad cardiovascular lo hizo en 177 (73,4%). Menos frecuente que las dos anteriores fue la patología neurológica, presente en 78 (32,4%) personas. 66 (27,4%) de los pacientes estudiados sufría de algún tipo de patología respiratoria crónica.

Otras de las comorbilidades registradas fueron la enfermedad renal crónica, descrita en 38 (15,8%) pacientes, y la inmunodepresión, presentada por 17 (7%) pacientes. Fueron tratados 16 (6,6%) pacientes oncológicos.

La frecuencia de cada una de las comorbilidades registradas se detalla en siguiente tabla:

Tabla 1: frecuencia de las comorbilidades presentadas por los pacientes.

| Variable | N (%) |
|--------------------------------------|--------------|
| Dislipemia | 124 (51,4) |
| Diabetes mellitus | 73 (30,3) |
| Obesidad | 53 (22,0) |
| Hipotiroidismo | 27 (11,2) |
| Hipertiroidismo | 3 (1,2) |
| Otra patología endocrina | 25 (10,4) |
| Hipertensión arterial | 146 (60,6) |
| Arritmias | 63 (26,1) |
| Patología valvular cardíaca | 37 (15,3) |
| Patología isquémica cardíaca | 28 (11,6) |
| Patología vascular periférica | 15 (6,2) |
| Otra patología cardíaca | 30 (12,5) |
| ACV (total) | 26 (10,8) |
| ACV Isquémico | 23 (9,5) |
| ACV Hemorrágico | 3 (1,2) |
| Otras demencias | 20 (8,3) |
| Alzheimer | 18 (7,5) |
| Otra patología neurológica | 33 (13,7) |
| SAOS | 29 (12,0) |
| EPOC | 24 (10,0) |
| Asma | 13 (5,4) |
| Otra patología respiratoria | 16 (6,6) |

ACV: Accidente Cerebrovascular. SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Respecto a los hábitos tóxicos, únicamente se registraron 14 (5,8%) pacientes fumadores, que de media fumaban 18 cigarrillos al día, además, 63 (26,1%) personas constaban como exfumadoras. Fueron 20 (8,3%) los pacientes con hábito enólico en el momento del ingreso, su ingesta de alcohol media diaria fue de 20gr. Fueron 4 (1,7%) las personas que declararon haber abandonado el hábito alcohólico.

La gran mayoría de los pacientes, 210 (87,1%), se realizó una prueba diagnóstica para la detección del SARS-CoV-2 en presencia de síntomas. Sin embargo, fueron 31 (12,9%) a

los que se les detectó de forma casual tras el contacto con una persona positiva y acudieron posteriormente a Urgencias por la aparición de síntomas. Una parte importante de las pruebas diagnósticas, 150 (62,5%) se llevó a cabo en el hospital, 90 (37,9%) en el servicio de urgencias, y 60 (24,9%) desde la planta de medicina interna. Las 89 (36,9%) restantes, fueron realizadas desde atención primaria.

El cuadro clínico más frecuente fue la neumonía seguido de la insuficiencia respiratoria aguda, que fueron presentadas por 194 (80,5%) y 182 (75,5%) pacientes respectivamente. El síntoma más frecuentemente referido fue la disnea, acudieron con ella 158 (65,6%) personas. En cuanto al grado de disnea, el más prevalente fue el leve, presentado por 89 (36,9%), seguido del moderado detectado en 51 (21,2%) pacientes. Finalmente, el menos frecuente fue el grave presente en 18 (7,5%) personas. La disnea más frecuente fue la leve, por lo que la mayoría de los pacientes no presentaron trabajo respiratorio, únicamente lo hicieron 39 (16,2%), aunque es importante tener en cuenta que en 69 (28,6%) de ellos no quedó registrado si lo tenían o no. Otros síntomas muy frecuentes fueron la tos, la fiebre y el malestar general. El resto aparecieron en un porcentaje menor. La frecuencia de los síntomas presentados por los pacientes se describe en la tabla 2:

Tabla 2: frecuencia de manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes.

| Variable | N (%) |
|---------------------------|------------|
| Tos | 151 (62,7) |
| Fiebre | 128 (53,1) |
| Mal estado general | 120 (49,8) |
| Astenia | 73 (30,3) |
| Mialgias | 56 (23,2) |
| Diarrea | 47 (19,5) |
| Cefalea | 30 (12,4) |
| Artralgias | 26 (10,8) |
| Vómitos | 25 (10,4) |
| Dolor costal | 19 (7,9) |
| Disgeusia | 17 (7,0) |
| Náuseas | 17 (7,1) |
| Anosmia | 14 (5,8) |
| Mareo | 14 (5,9) |
| Odinofagia | 10 (4,2) |
| Síncope | 5 (2,0) |
| Síndrome miccional | 3 (1,2) |
| Otros síntomas | 71 (29,5) |

En el servicio de Urgencias y durante el ingreso hospitalario, se midieron las constantes vitales de los pacientes de forma periódica para valorar su evolución. Los registros de dichos valores se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 3: media, mediana y desviación típica de las constantes vitales registradas en Urgencias durante el ingreso hospitalario.

| Variable | Media (P50; DT) | Perdidos |
|--|-------------------|----------|
| Temperatura máxima (°C) | 37,8 (37,8; 1,0) | 64 |
| Saturación de O2 al ingreso (%) | 88,5 (91,0; 8,3) | 1 |
| Saturación de O2 mínima (%) | 84,6 (87,0; 10,0) | 10 |
| RPM al ingreso | 26,2 (24,0; 8,6) | 60 |
| RPM máxima | 31,2 (32,0; 7,9) | 7 |

RPM: Respiraciones por minuto. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica.

Además, en el servicio de Urgencias, prácticamente a todos los pacientes con sospecha de COVID-19 o con infección confirmada que acudían por sintomatología se les realizó una radiografía de tórax. La mayoría ellas, 212 (88%) fueron patológicas. De esas 212 lesiones observadas, 161 (66,8%) fueron bilaterales y 51 (21,2) unilaterales.

La Tomografía Computerizada (TC) fue una prueba mucho menos utilizada, tanto en el servicio de Urgencias como durante la estancia hospitalaria. Únicamente se realizó en 27 (11,2%) pacientes, de los cuales 21 (77,8%) obtuvieron un resultado patológico. Las lesiones fueron bilaterales en 20 (71,1%) de ellos y unilateral en 1 de ellos (3,7%).

Los valores de los parámetros analíticos obtenidos a lo largo del episodio asistencial se muestran en la tabla a subyacente:

Tabla 4: media, mediana y desviación típica de los biomarcadores registrados a la llegada a urgencias y el ingreso hospitalario.

| Variable | Media (P50; DT) | Perdidos |
|--|-------------------------|----------|
| Hemoglobina al ingreso (g/dl) | 13,6 (13,6; 2,0) | 1 |
| Hemoglobina mínima (g/dl) | 11,8 (12,2; 2,3) | 26 |
| Plaquetas al ingreso (miles/ μ L) | 205,0 (194,0; 86,6) | 0 |
| Plaquetas mínimas (miles/ μ L) | 179,6 (168,5; 80,6) | 27 |
| Leucocitos al ingreso (miles/ μ L) | 9,0 (7,4; 6,5) | 0 |
| Linfocitos al ingreso (%) | 16,0 (14,1; 10,5) | 0 |
| Linfocitos mínimos (%) | 10,0 (7,9; 7,5) | 32 |
| Creatinina al ingreso (mg/dL) | 1,3 (1,0; 1,2) | 1 |
| Creatinina máxima (mg/dL) | 1,5 (1,0; 1,4) | 25 |
| Bilirrubina total al ingreso (mg/dL) | 0,7 (0,6; 0,3) | 153 |
| Bilirrubina total máxima(mg/dL) | 1,1 (0,8; 1,3) | 128 |
| Dímero-D al ingreso (μ g/L) | 2232,2 (1116,0; 3717,9) | 14 |
| Dímero-D máximo (μ g/L) | 3615,0 (1705,0; 4893,9) | 109 |
| Fibrinógeno al ingreso (mg/dL) | 551,3 (528,0; 231,1) | 52 |
| Fibrinógeno máximo (mg/dL) | 596,0 (660,5; 149,8) | 141 |
| LDH al ingreso (UI/L) | 345,4 (311,0; 145,3) | 16 |
| LDH máxima (UI/L) | 422,6 (382,0; 255,0) | 90 |
| Ferritina al ingreso (ng/mL) | 769,1 (596,5; 699,6) | 59 |
| Ferritina máxima (ng/mL) | 1059,9 (726,0; 1228,9) | 120 |
| IL-6 al ingreso (pg/mL) | 33,0 (33,0; 3,3) | 239 |
| IL-6 máxima (pg/mL) | 150,7 (30,7; 490,2) | 204 |
| PCR al ingreso (mg/dL) | 11,6 (9,4; 9,9) | 1 |
| PCR máxima (mg/dL) | 15,5 (12,6; 11,5) | 43 |
| Procalcitonina al ingreso (μ g/L) | 1,9 (0,1; 8,7) | 90 |
| Procalcitonina máxima (μ g/L) | 2,9 (0,2; 8,7) | 122 |

LDH: Lactato deshidrogenasa. IL-6: Interleuquina-6. PCR: Proteína C Reactiva. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica.

Los niveles de gases sanguíneos presentados por los pacientes COVID-19 tanto a su llegada al hospital como durante su ingreso quedan recogidos en la Tabla 5.

Tabla 5: media, mediana y desviación típica de los parámetros gasométricos registrados durante la llegada a urgencias y el ingreso hospitalario.

| Variable | Media (P50; DT) | Perdidos |
|--|---------------------|----------|
| PaO2 al ingreso (mmHg) | 60,0 (58,0; 17,6) | 12 |
| PaO2 mínima (mmHg) | 49,0 (48,0; 12,2) | 140 |
| PAFI al ingreso | 274,5 (276,0; 70,6) | 21 |
| PAFI mínima | 163,1 (150,0; 83,4) | 164 |
| Ácido láctico al ingreso (mmol/L) | 1,8 (1,4; 1,5) | 12 |
| Ácido láctico máximo (mmol/L) | 3,2 (2,5; 2,6) | 140 |
| FiO2 al ingreso (%) | 22,8 (21,0; 8,6) | 3 |
| FiO2 máxima (%) | 52,9 (36,0; 31,1) | 41 |

PaO2: Presión Arterial de Oxígeno. PAFI: PaO₂/FiO₂. FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica.

En lo referente al fin del proceso hospitalario, 169 (70,1%) pacientes recibieron el alta, mientras que 69 (28,6%) fallecieron y 3 (1,2%) tuvieron que ser trasladados a otro hospital. El seguimiento de 146 (86,4%) de los pacientes dados de alta quedó a cargo de los especialistas de atención primaria. Sin embargo, fueron 23 (13,6%) las personas que quedaron a cargo de los facultativos de medicina interna u otras especialidades.

8.2 Asociación de las variables recogidas con el ingreso en la UCI.

De los 241 pacientes tratados en el Hospital General de Requena por COVID-19 en 2020 41 (17,0%) requirieron tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se ha analizado la relación de cada una de las variables con el riesgo de ingreso en dicha unidad.

Las asociaciones entre las variables epidemiológicas de los pacientes y el riesgo de ingreso en UCI se reflejan en la tabla 6:

Tabla 6: asociación del perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con el riesgo de ingreso en la UCI.

| Variable | Ingreso en UCI (N%) | No ingreso en UCI N (%) | OR (IC95%) |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------|
| Sexo masculino | 22 (53,7) | 112 (56,0) | 1,1 (0,6-2,2) |
| Edad (años) | 66,4 (65,0; 10,8) | 73,3 (77,0; 16,1)* | 0,97 (0,95-0,99) |
| Persona institucionalizada | 3 (7,3) | 52 (26,0) | 0,2 (0,1-0,8) |
| Vacunación de la gripe | 20 (48,9) | 117 (58,5) | 0,7 (0,3-1,3) |
| Días hasta el ingreso | 5,5 (6,0; 4,6)* | 6,5 (6,0; 6,5)* | 1,0 (0,9-1,0) |
| Tabaquismo | 4 (9,8) | 10 (5,0) | 2,1 (0,6-6,9) |
| Ex tabaquismo | 16 (39,0) | 47 (23,5) | 2,1 (1,0-4,2) |
| Ingesta alcohol | 6 (14,6) | 14 (7,0) | 2,3 (0,8-6,3) |
| Ex hábito enólico | 1 (2,4) | 3 (1,5) | 1,6 (0,2-16,2) |
| Patología endocrina | 33 (80,5) | 149 (74,5) | 1,4 (0,6-3,3) |
| Dislipemia | 19 (46,3) | 105 (84,7) | 0,8 (0,4-1,5) |
| Diabetes mellitus | 13 (31,7) | 60 (30,0) | 1,1 (0,5-2,2) |
| Obesidad | 16 (39,0) | 37 (18,5) | 2,8 (1,4-5,8) |
| Hipotiroidismo | 5 (12,2) | 22 (11,0) | 1,1 (0,4-3,2) |
| Hipertiroidismo | 1 (2,4) | 2 (1,0) | 2,5 (0,2-28,0) |
| Otra patología endocrina | 5 (12,2) | 20 (10,0) | 1,3 (0,4-3,5) |
| Enfermedad cardiovascular | 28 (68,3) | 149 (74,5) | 0,7 (0,4-1,5) |
| Hipertensión arterial | 25 (61,0) | 121 (60,5) | 1,0 (0,5-2,0) |
| Arritmias | 9 (22,0) | 54 (27,0) | 0,8 (0,3-1,7) |
| Patología valvular | 4 (9,8) | 33 (16,5) | 0,5 (0,2-1,6) |
| Patología isquémica cardíaca | 6 (14,6) | 22 (11,0) | 1,4 (0,5-3,7) |
| Patología vascular periférica | 1 (2,44) | 14 (7,0) | 0,3 (0,0-2,6) |
| Otra patología cardiovascular | 0 (0,0) | 30 (15,0) | NC |
| Patología neurológica | 7 (35,5) | 71 (35,5) | 0,4 (0,2-0,9) |
| ACV | 2 (4,9) | 24 (12,0) | 0,4 (0,1-1,7) |
| Otras demencias | 2 (4,9) | 18 (9,0) | 0,5 (0,1-2,3) |
| Alzheimer | 0 (0,0) | 18 (9,0) | NC |
| Parkinson | 0 (0,0) | 5 (2,5) | NC |
| Otra patología neurológica | 5 (12,2) | 28 (14,0) | 0,9 (0,3-2,4) |

*Media (Mediana, Desviación Típica). NC: No calculable. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Tabla 6: asociación del perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con el riesgo de ingreso en la UCI (continuación).

| Variable | Ingreso en UCI (N%) | No ingreso en UCI (N%) | OR (IC95%) |
|--|---------------------|------------------------|---------------|
| Enfermedad respiratoria crónica | 12 (29,3) | 54 (27,0) | 1,1 (0,5-2,3) |
| SAOS | 6 (14,6) | 23 (11,5) | 1,3 (0,5-3,5) |
| EPOC | 5 (12,2) | 20 (10,0) | 1,3 (0,5-3,8) |
| Asma | 1 (2,4) | 12 (6,0) | 0,4 (0,0-3,1) |
| Otras | 3 (7,3) | 13 (6,5) | 1,1 (0,3-4,2) |
| Enfermedad renal crónica | 5 (12,2) | 33 (16,5) | 0,7 (0,3-1,9) |
| Paciente oncológico | 0 (0,0) | 16 (8,0) | NC |
| Inmunodepresión | 5 (12,2) | 12 (6,0) | 2,2 (0,7-6,6) |
| Otras comorbilidades | 15 (36,6) | 71 (35,5) | 1,1 (0,5-2,1) |

*Media (Mediana, Desviación Típica). NC: No calculable. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

No son muchas las manifestaciones clínicas de la enfermedad que han mostrado una relación significativa con el riesgo de ingreso en UCI. La relación de cada una de ellas se refleja minuciosamente en la tabla 7.

Tabla 7: asociación entre la presentación clínica y el ingreso en UCI.

| Variable | Ingreso en UCI (N%) | No ingreso en UCI (N%) | OR (IC95%) |
|---|---------------------|------------------------|----------------|
| Neumonía | 38 (92,7) | 156 (78,0) | 3,6 (1,1-12,1) |
| Insuficiencia Respiratoria Aguda | 36 (87,8) | 146 (73,0) | 2,7 (1,0-7,1) |
| Disnea | 36 (87,8) | 122 (61,0) | 4,6 (1,7-12,2) |
| Trabajo respiratorio | 11 (26,8) | 28 (14,0) | 1,8 (0,8-4,1) |
| No específica trabajo respiratorio | 6 (14,6) | 63 (31,5) | 0,4 (0,2-1,1) |
| Tos | 30 (73,2) | 121 (60,5) | 1,8 (0,8-3,8) |
| Fiebre | 23 (56,1) | 105 (52,5) | 1,2 (0,6-2,3) |
| Mal estado general | 23 (56,1) | 97 (48,5) | 1,4 (0,7-2,7) |

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Tabla 7: asociación entre la presentación clínica y el ingreso en UCI (continuación).

| Variable | Ingreso en UCI (N%) | No ingreso en UCI (N%) | OR (IC95%) |
|---------------------------|---------------------|------------------------|----------------|
| Astenia | 8 (19,5) | 65 (32,5) | 0,5 (0,2-1,2) |
| Mialgias | 12 (29,3) | 44 (22,0) | 1,5 (0,7-3,1) |
| Diarrea | 7 (17,1) | 40 (20,0) | 0,8 (0,3-2,0) |
| Cefalea | 4 (9,8) | 26 (13,0) | 0,7 (0,2-2,2) |
| Artralgias | 5 (12,2) | 21 (10,5) | 1,2 (0,4-3,3) |
| Vómitos | 4 (9,8) | 21 (10,5) | 0,9 (0,3-2,8) |
| Dolor costal | 6 (14,6) | 13 (6,5) | 2,5 (0,9-7,0) |
| Disgeusia | 1 (2,4) | 16 (8,0) | 0,3 (0,0-2,2) |
| Náuseas | 2 (4,9) | 15 (7,5) | 0,6 (0,1-2,9) |
| Anosmia | 1 (2,4) | 13 (6,5) | 0,4 (0,0- 2,8) |
| Mareo | 4 (9,8) | 10 (5,0) | 2,1 (0,6-6,9) |
| Odinofagia | 4 (9,8) | 6 (3,0) | 3,5 (0,9-13,0) |
| Síncope | 1 (2,4) | 4 (2,0) | 1,2 (0,3-11,3) |
| Síndrome miccional | 1 (2,4) | 2 (1,0) | 2,5 (0,2-28,0) |
| Otros síntomas | 11(26,8) | 60 (30,0) | 0,9 (0,4-1,8) |

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Los valores de las constantes vitales registradas a la llegada del paciente a urgencias y su relación con el ingreso en UCI se expone detalladamente en la siguiente tabla:

Tabla 8: asociación entre las constantes vitales registradas al ingreso y la necesidad de cuidados intensivos.

| Variable | Ingreso en UCI Media (P50; DT) | No ingreso en UCI Media (P50; DT) | OR (IC95%) | Perdidos |
|--|--------------------------------------|---|-----------------|----------|
| Temperatura máxima (°C) | 38 (38,0; 1,0) | 37,7 (37,8; 1,0) | 1,3 (0,8-1,9) | 64 |
| Saturación de O2 al ingreso (%) | 83,2 (85,0; 10,9) | 89,6 (91,0; 7,2) | 0,9 (0,89-0,96) | 1 |
| RPM al ingreso | 29,8 (27,5;12,3) | 25,5 (24,0; 7,4) | 1,1 (1,0-1,1) | 60 |

RPM: Respiraciones por minuto. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Un resultado patológico en las pruebas de imagen, ya sea en la radiografía de tórax o en la TC torácica, no se ha asociado a un incremento del riesgo de ingreso en la unidad del

paciente crítico, al igual que tampoco lo ha hecho la presencia de lesiones unilaterales o bilaterales, como se indica en la tabla 9.

Tabla 9: relación entre los resultados de las pruebas de imagen y el ingreso en la UCI.

| Variable | Categoría | Ingreso en UCI (N%) | No ingreso en UCI (N%) | OR (IC95%) |
|----------------------------|------------|---------------------|------------------------|---------------|
| Rx tórax patológica | Sí | 37 (17,5) | 175 (82,5) | 1,3 (0,4-4,0) |
| Lesiones | Unilateral | 3 (5,9) | 48 (94,1) | 0,4 (0,1-1,9) |
| TC tórax patológico | Sí | 7 (33,3) | 14 (66,7) | NC |
| Lesiones | Bilateral | 34 (21,1) | 127 (78,9) | 1,7 (0,5-5,1) |

NC: No Calculable. TC: Tomografía Computerizada. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

La relación entre el valor de los biomarcadores documentados a la llegada de los pacientes y su asociación con el riesgo de ingreso en UCI se representan en la siguiente tabla:

Tabla 10: asociación de los biomarcadores registrados en urgencias y el riesgo de necesidad de cuidados intensivos.

| Variable | Ingreso en UCI Media (P50; DT) | No ingreso en UCI Media (P50; DT) | OR (IC95%) | Perdidos |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------|
| Hemoglobina al ingreso (g/dL) | 13,9 (13,8; 1,9) | 13,5 (13,6; 2,0) | 1,1 (0,9-1,3) | 1 |
| Plaquetas al ingreso (miles/μL) | 206 (209,0; 77,2) | 204,8 (192,0; 88,6) | 1,0 (1,0-1,0) | 26 |
| Leucocitos al ingreso (miles/μL) | 10,4 (8,3; 5,5) | 8,7 (7,0; 6,7) | 1,0 (1,0-1,1) | 0 |
| Linfocitos al ingreso (%) | 12,4 (12,0; 7,0) | 16,7 (14,8; 10,9) | 0,9 (0,9-1,0) | 0 |
| Creatinina al ingreso (mg/dL) | 1,4 (1,1; 1,04) | 1,3 (0,9; 1,3) | 1,1 (0,8-1,4) | 1 |
| Bilirrubina total al ingreso (mg/dL) | 0,8 (0,7; 0,2) | 0,7 (0,6; 0,3) | 2,8 (0,4-20,2) | 153 |
| Dímero-D al ingreso (500μg/L) | 3095,0 (1324,0; 5225,7) | 2064,2 (1087,0; 3339,6) | 1,1 (1,0-1,1) | 14 |

LDH: Lactato deshidrogenasa. PCR: Proteína C Reactiva. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Tabla 10: asociación de los biomarcadores registrados en urgencias y el riesgo de necesidad de cuidados intensivos (continuación).

| Variable | Ingreso en UCI Media (P50; DT) | No ingreso en UCI Media (P50; DT) | OR (IC95%) | Perdidos |
|---|-----------------------------------|---|----------------|----------|
| Fibrinógeno al ingreso (100g/dL) | 593,2 (672,0; 145,0) | 542,1 (518,0; 245,3) | 1,3 (0,8-1,9) | 52 |
| LDH al ingreso (100g/dL) | 402,3 (376,5; 149,8) | 333,8 (299,0; 141,9) | 1,3 (1,1-1,7) | 16 |
| Ferritina al ingreso (100g/dL) | 1179,4 (762,0; 964,2) | 688,1 (565,0; 606,7) | 1,1 (1,0-1,1) | 59 |
| PCR al ingreso (mg/dL) | 16 (14,0; 8,7) | 10,7 (8,5; 9,9) | 1,04 (1,0-1,1) | 1 |
| Procalcitonina al ingreso (µg/L) | 3,5 (0,2; 12,4) | 1,5 (0,1; 7,3) | 1 (0,98-1,1) | 90 |

LDH: Lactato deshidrogenasa. PCR: Proteína C Reactiva. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Un único parámetro gasométrico ha demostrado relación significativa con el riesgo de ingreso en UCI, tal y como se muestra en la tabla 11:

Tabla 11: asociación de los parámetros gasométricos registrados en urgencias y la necesidad de cuidados intensivos.

| Variable | Ingreso en UCI Media (P50; DT) | No ingreso en UCI Media (P50; DT) | OR (IC95%) | Perdidos |
|--|--------------------------------------|---|---------------------|----------|
| PaO₂ al ingreso (mmHg) | 55,5 (55,0; 13,6) | 60,9 (59,0; 18,2) | 0,98 (0,95-1,0) | 12 |
| PAFI al ingreso | 239,1 (245,0; 75,9) | 282,4 (280,5; 67,1) | 0,99 (0,98-0,99) | 21 |
| Ácido láctico al ingreso (mmol/L) | 2,3 (1,7; 2,4) | 1,7 (1,3; 1,3) | 1,2 (1,0-1,5) | 12 |
| FiO₂ al ingreso (%) | 26,2 (21,0; 15,2) | 22,2 (21,0; 6,4) | 1(1,0-1,1) | 3 |

PaO₂: Presión arterial de oxígeno. PAFI: PaO₂/FiO₂. FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Tras este primer análisis se realizó un estudio multivariante con aquellas variables que en el estudio bivariante previo presentaron una asociación significativa con el ingreso en UCI. El resultado de dicho análisis se muestra en la tabla 12.

Tabla 12: resultado del análisis multivariante realizado con la variable UCI en ingreso como variable dependiente.

| Variable | OR (IC95%) | P |
|-------------------------|------------------|--------|
| Edad (años) | 0,6 (0,5-0,9) | 0,003 |
| Obesidad | 3,9 (0,5-0,9) | 0,003 |
| No disnea o disnea leve | 1 | |
| Disnea moderada | 3,8 (1,1-12,9) | 0,033 |
| Disnea grave | 39,6 (6,7-234,0) | <0,001 |
| Neumonía | 9,0 (1,5-52,0) | 0,015 |
| PAFI | 0,9 (0,9-0,9) | 0,025 |

PAFI: PaO₂/FiO₂. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

8.3 Asociación de las variables con el exitus

La relación de cada una de las características epidemiológicas y las comorbilidades de los pacientes con el exitus se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 13: asociación entre las características epidemiológicas y las comorbilidades con el exitus.

| Variable | Exitus (N%) | No exitus N(%) | OR (IC95%) |
|----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| Sexo masculino | 47 (68,1) | 87 (50,6) | 0,5 (0,3-0,9) |
| Edad | 80,1 (83,0; 11,3)* | 69,0 (71,5; 15,9)* | 1,9 (1,5-2,4) |
| Persona institucionalizada | 32 (46,4) | 23 (13,4) | 5,6 (2,9-10,7) |
| Vacuna gripe | 51 (73,9) | 86 (50,0) | 0,4 (0,2-0,7) |
| Días hasta el ingreso | 4,5 (3,0; 5,3)* | 7,1 (6,0-6,3)* | 0,9 (0,8-0,9) |
| Tabaquismo | 6 (8,7) | 8 (4,7) | 2,0 (0,7-5,9) |
| Ex tabaquismo | 20 (29,0) | 43 (25,0) | 1,2 (0,7-2,3) |
| Número de cigarrillos/día | 35,0 (35,0; 21,2)* | 13,0 (10,0; 9,0)* | 1,1 (1,0-1,4) |
| Ingesta alcohol | 6 (8,7) | 14 (8,14) | 1,1 (0,4-2,9) |
| Ex hábito enólico | 2 (50,0)* | 2 (50,0) | 2,5 (0,4-18,4) |
| Gramos alcohol/día | 15,2 (15,2; 6,8) | 27,6 (23,0; 18,7) | 1,0 (0,4-2,8) |
| Patología endocrina | 54 (78,3) | 128 (74,4) | 1,2 (0,6-2,4) |
| Dislipemia | 34 (49,3) | 90 (52,3) | 0,9 (0,5-1,6) |
| Diabetes mellitus | 25 (36,2) | 48 (27,9) | 1,5 (0,8-2,7) |
| Obesidad | 19 (27,5) | 34 (19,8) | 1,5 (0,8-2,9) |
| Hipotiroidismo | 8 (11,6) | 19 (11,1) | 1,1 (0,4-2,5) |

*Media (Mediana; desviación típica). ACV: Accidente Cerebrovascular. SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Tabla 13: asociación entre las características epidemiológicas y las comorbilidades con el exitus (continuación).

| Variable | Exitus (N%) | No exitus N(%) | OR (IC95%) |
|--|-------------|----------------|----------------|
| Hipertiroidismo | 2 (2,9) | 1 (0,58) | 5,1(0,5-57,2) |
| Otra patología endocrina | 9 (13,0) | 16 (9,3) | 1,5 (0,6-3,5) |
| Hipertensión arterial | 54 (78,3) | 92 (53,5) | 3,1 (1,6-6,0) |
| Patología isquémica cardíaca | 15 (21,7) | 13 (7,6) | 3,4 (1,5-7,6) |
| Patología valvular cardíaca | 18 (26,1) | 19 (11,1) | 2,8 (1,4-5,8) |
| Arritmias | 31 (44,9) | 32 (18,6) | 3,6 (1,9-6,6) |
| Patología vascular periférica | 9 (13,0) | 6 (3,5) | 4,2 (1,4-12,2) |
| Otra patología cardíaca | 9 (13,0) | 21 (12,2) | 1,1 (0,5-2,5) |
| Patología neurológica | 32 (46,4) | 46 (26,7) | 2,4 (1,3-4,2) |
| ACV | 15 (21,7) | 11 (6,4) | 4,1 (1,8-9,4) |
| ACV isquémico | 14 (20,3) | 9 (5,2) | 4,6 (1,9-11,3) |
| Otras demencias | 9 (13,0) | 11 (6,4) | 2,2 (0,9-5,6) |
| Alzheimer | 9 (50,0) | 9 (50,0) | 2,7 (1,0-7,2) |
| Parkinson | 2 (2,9) | 3 (1,7) | 1,7 (0,3-10,3) |
| Otras | 11 (15,9) | 22 (12,8) | 1,3 (0,6-2,8) |
| Enfermedad respiratoria crónica | 22 (31,9) | 44 (25,6) | 1,4 (0,7-2,5) |
| SAOS | 13 (18,8) | 16 (9,3) | 2,3 (1,0-5,0) |
| EPOC | 10 (14,5) | 15 (8,7) | 1,7 (0,8-4,2) |
| Asma | 2 (2,9) | 11 (6,4) | 0,4 (0,1-2,0) |
| Otra patología respiratoria | 7 (10,1) | 9 (5,2) | 2,0 (0,7-5,7) |
| Enfermedad renal crónica | 18 (26,1) | 20 (11,6) | 2,7 (1,3-5,5) |
| Paciente oncológico | 4 (5,8) | 12 (7,0) | 0, (0,3-2,6) |
| Inmunodepresión | 5 (7,3) | 12 (7,0) | 1,0 (0,4-3,1) |
| Otras comorbilidades | 24 (34,8) | 62 (36,1) | 1,0 (0,5-1,7) |

*Media (Mediana; desviación típica). ACV: Accidente Cerebrovascular. SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

La asociación de las manifestaciones clínicas de la enfermedad COVID-19 con la muerte se detalla de forma exhaustiva en la siguiente tabla:

Tabla 14: asociación de las manifestaciones clínicas de enfermedad con el exitus.

| Variable | Exitus (N%) | No exitus | OR (IC95%) |
|---|-------------|------------|----------------|
| Neumonía | 58 (84,1) | 136 (79,1) | 1,4 (0,7-2,9) |
| Insuficiencia Respiratoria Aguda | 61 (88,4) | 121 (70,4) | 3,2 (1,4-7,2) |
| Disnea | 49 (71,0) | 109 (63,4) | 1,4 (0,8-2,6) |
| Trabajo respiratorio No específica | 17 (24,6) | 22 (12,8) | 2,3 (1,1-5,0) |
| No específica trabajo respiratorio | 19 (27,5) | 50 (29,1) | 1,2 (0,6-2,2) |
| Tos | 39 (56,5) | 112 (65,1) | 0,7 (0,4-1,2) |
| Fiebre | 32 (46,4) | 96 (55,8) | 0,7 (0,4-1,2) |
| Mal estado general | 33 (47,8) | 87 (50,6) | 0,9 (0,5-1,6) |
| Astenia | 15 (21,7) | 58 (33,7) | 0,5 (0,3-1,0) |
| Mialgias | 6 (8,7) | 50 (2,1) | 0,2 (0,1-0,6) |
| Diarrea | 9 (13,0) | 38 (22,1) | 0,5 (0,2-1,2) |
| Cefalea | 2 (2,9) | 28 (16,3) | 0,1 (0,0-0,7) |
| Artralgias | 3 (4,4) | 23 (13,4) | 0,23 (0,1-1,0) |
| Vómitos | 4 (5,8) | 21 (12,2) | 0,4 (0,2-1,3) |
| Dolor costal | 6 (8,7) | 13 (7,6) | 1,2 (0,4-3,2) |
| Disgeusia | 2 (2,9) | 15 (8,7) | 0,3 (0,1-1,4) |
| Náuseas | 1 (1,5) | 16 (9,3) | 0,1 (0,0-1,1) |
| Anosmia | 1 (1,5) | 13 (7,6) | 0,2 (0,0-1,4) |
| Mareo | 4 (5,8) | 10 (5,8) | 1,0 (0,3-3,3) |
| Odinofagia | 1 (1,5) | 9 (5,2) | 0,3 (0,0-2,1) |
| Síncope | 1 (1,5) | 4 (2,3) | 0,6 (0,1-5,6) |
| Síndrome miccional | 1 (1,5) | 2 (1,2) | 1,3 (0,1-14,0) |
| Otros síntomas | 27 (39,1) | 44 (25,6) | 1,9 (1,0-3,4) |

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Todas las constantes vitales han mostrado una asociación significativa con el riesgo de muerte. El grado de asociación entre ellas se refleja en la tabla 15:

Tabla 15: asociación entre los valores de las constantes vitales tomadas durante la estancia hospitalaria y el fallecimiento.

| Variable | Exitus Media (P50; DT) | No exitus (P50,DT) | OR (IC95%) | Perdidos |
|--|---------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Temperatura máxima (°C) | 38,2 (38,1; 1,0) | 37,6 (37,6; 1,0) | 1,7 (1,2-2,5) | 64 |
| Saturación de O2 al ingreso (%) | 83,6 (86,0; 11,1) | 90,5 (92,0; 5,8) | 0,9 (0,9-0,9) | 1 |
| Saturación de O2 mínima (%) | 75,1 (77,5; 12,1) | 88,3 (89,0; 5,7) | 0,8 (0,8-0,9) | 10 |
| RPM al ingreso | 30,0 (30,0; 9,5) | 24,7 (24,0; 7,7) | 1,1 (1,0-1,1) | 60 |
| RPM máxima | 36,0 (34,0; 7,8) | 29,3 (28,0; 7,2) | 1,1 (1,1-1,2) | 7 |

RPM: Respiraciones por minuto. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

La presencia o no de lesiones en las pruebas de imagen realizadas tanto a la llegada al hospital como a lo largo del ingreso no han manifestado ningún tipo de asociación con el fallecimiento.

De las radiografías realizadas 212 fueron patológicas, 62 (89,9%) de los pacientes con una radiografía patológica fallecieron, mientras que 150 (87,2%) de ellos fueron dados de alta. No se ha visto relación alguna con el riesgo de muerte (OR: 1,3 IC95%: 0,5-3,2).

Se practicaron 21 tomografías computerizadas. 5 (71,4%) de los pacientes a los que se les hizo esta prueba fallecieron, mientras que 16 (80,0%) fueron dados de alta, lo que no ha demostrado asociación con el riesgo de muerte (OR: 0,6 IC95%: 0,15-4,5).

Son muchos los parámetros analíticos que han mostrado asociación significativa con el riesgo de muerte tal y como se puede observar en la tabla 16.

Tabla 16: asociaciones entre los valores de los biomarcadores registrados al ingreso y el exitus.

| Variable | Exitus Media (P50; DT) | No exitus Media (P50,DT) | OR (IC95%) | Perdidos |
|--|----------------------------|-----------------------------|---------------|----------|
| Hemoglobina al ingreso (g/dl) | 13,7 (17,0; 2,0) | 13,9 (13,6; 2,0) | 1,0 (0,9-1,2) | 1 |
| Hemoglobina mínima (g/dl) | 10,8 (11,0; 2,5) | 12,2 (12,4; 2,1) | 0,8 (0,7-0,9) | 26 |
| Plaquetas al ingreso (miles/μL) | 196,0 (188,0; 82,5) | 208,6 (194,5; 88,2) | 1,0 (1,0-1,0) | 0 |
| Plaquetas mínimas (miles/μL) | 157,0 (147,0; 78,2) | 188,7 (176,0; 80,0) | 1,0 (0,9-1,0) | 27 |
| Leucocitos al ingreso (miles/μL) | 11,0 (8,5; 8,5) | 8,2 (7,0; 5,4) | 1,1 (1,0-1,1) | 0 |
| Linfocitos al ingreso (%) | 14,12 (11,4; 12,1) | 16,7 (15,0; 16,7) | 1,0 (0,9-1,0) | 0 |
| Linfocitos mínimos (%) | 5,5 (3,7; 5,4) | 11,9 (9,4; 7,4) | 0,8 (0,7-0,9) | 32 |
| Creatinina al ingreso (mg/dl) | 1,6 (1,3; 1,0) | 1,2 (0,8; 1,3) | 1,3 (1,0-1,6) | 1 |
| Creatinina máxima (mg/dl) | 2,1 (1,6; 1,3) | 1,3 (0,9; 1,4) | 1,5 (1,2-2,0) | 25 |
| Bilirrubina total al ingreso (mg/dl) | 0,7 (0,6; 0,3) | 0,7 (0,7; 0,3) | 0,6 (0,1-3,0) | 153 |
| Bilirrubina total máxima (mg/dl) | 1,5 (0,8; 1,9) | 0,9 (0,8; 0,7) | 1,4 (1,0-2,1) | 128 |
| Dímero-D al ingreso (500μg/L) | 3314,5 (1485,0; 4911,6) | 1797,9 (943,0; 3025,0) | 1,1 (1,0-1,1) | 14 |
| Dímero-D máximo (500μg/L) | 6539,9 (3334,5; 6876,2) | 2343,2 (1485,0; 2969,5) | 1,1 (1,0-1,1) | 109 |
| Fibrinógeno al ingreso (100 mg/dl) | 554,5 (559,0; 125,4) | 550,3 (519,0; 257,0) | 1,0 (0,9-1,2) | 52 |
| Fibrinógeno máximo (100 mg/dl) | 654,53 (672,0; 134,8) | 565,8 (601,0; 149,2) | 1,6 (1,1-2,3) | 141 |
| LDH al ingreso (UI/L) | 386,9 (337,5; 160,7) | 328,1 (300,0; 135,2) | 1,3 (1,1-1,6) | 16 |
| LDH máxima (UI/L) | 534,8 (461,0; 383,8) | 370,4 (346,0; 138,8) | 1,5 (1,2-1,9) | 90 |
| Ferritina al ingreso (ng/ml) | 1018,3 (849,0; 852,8) | 666,7 (564,0; 60,3) | 1,1 (1,0-1,1) | 59 |

LDH: Lactato deshidrogenasa. IL-6: Interleuquina-6. PCR: Proteína C reactiva. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Tabla 16: asociaciones entre los valores de los biomarcadores registrados al ingreso y el exitus (continuación)

| Variable | Exitus Media (P50; DT) | No exitus Media (P50,DT) | OR (IC95%) | Perdidos |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------|----------|
| Ferritina máxima (ng/ml) | 1603,3 (1170,0; 1572,4) | 820,5 (583,0; 959,9) | 1,1 (1,0-1,1) | 120 |
| IL-6 máxima (pg/mL) | 337,6 (37,8; 802,7) | 49,5 (22,1; 98,0) | 1,0 (1,0-1,0) | 204 |
| PCR al ingreso (mg/dL) | 15,5 (12,6; 10,8) | 10,0 (7,9; 9,1) | 1,1 (1,0-1,1) | 1 |
| PCR máxima (mg/dL) | 22,3 (23,3; 11,3) | 12,7 (10,7; 10,3) | 1,1 (1,1-1,1) | 43 |
| Procalcitonina al ingreso | 4,6 (0,3; 14,9) | 0,8 (0'1; 3,6) | 1,1 (1,0-1,1) | 90 |
| Procalcitonina máxima | 5,30 (0'97, 12'89) | 1,62 (0,12; 4,93) | 1,1 (1,0-1,1) | 122 |

LDH: Lactato deshidrogenasa. IL-6: Interleuquina-6. PCR: Proteína C reactiva. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Todos los parámetros gasométricos han demostrado asociación con el fallecimiento. Se adjunta tabla en la que se puede observar dicha asociación:

Tabla 17: asociación entre los valores de los parámetros gasométricos registrados durante la estancia hospitalaria.

| Variable | Exitus Media (P50; DT) | No exitus Media (P50,DT) | OR (IC95%) | Perdidos |
|--|---------------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| PaO2 al ingreso (mmHg) | 53,8 (54,0; 12,8) | 62,6 (60,0; 18,7) | 0,96 (0,93-0,98) | 12 |
| PaO2 mínima (mmHg) | 43,8 (45,0; 10,2) | 51,9 (51,0; 12,3) | 0,9 (0,90-0,98) | 140 |
| PAFI al ingreso | 234,9 (247,5; 67,6) | 289,6 (285,5; 66,4) | 0,99 (0,98-0,99) | 21 |
| PAFI mínima | 106,9 (80'0, 72'4) | 197,07(185'00,70'64) | 0,98 (0,97-0,99) | 164 |
| Ácido láctico al ingreso (mmol/L) | 2,4 (1,7; 2,5) | 1,6 (1,3; 0,8) | 1,6 (1,2-2,1) | 12 |
| Ácido láctico máximo (mmol/L) | 4,3 (3,4; 3,4) | 2,6 (2,2; 1,9) | 1,7 (1,2-2,3) | 140 |
| FiO2 al ingreso (%) | 26,1 (21,0; 15,3) | 21,6 (21,0-2,9) | 1,1 (1,0-1,2) | 3 |
| FiO2 máxima (%) | 83, 3 (100,0; 25,7) | 39,9 (31,0-23,1) | 1,0 (1,0-1,0) | 41 |

PaO2: Presión Arterial de Oxígeno. PAFI: PaO₂/FIO₂. FiO₂: Fracción de Oxígeno Inspirado. P50: Percentil 50. DT: Desviación típica. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Las variables que presentaron asociación significativa con el riesgo de fallecimiento fueron incluidas en un análisis multivariante, cuyo resultado se ha reflejado en la tabla 18:

Tabla 18: resultados del estudio multivariante realizado con la variable dependiente exitus.

| Variable | OR (IC95%) | P |
|--|---------------|--------|
| Persona institucionalizada | 3,6 (1,5-8,6) | 0,005 |
| Arritmias | 3,2 (1,4-7,5) | 0,006 |
| Saturación O₂ mínima (%) | 0,8 (0,8-0,9) | <0,001 |

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

9. DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha obtenido información clínica de todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de Requena durante el año 2020.

La media de edad de los pacientes se situó alrededor de la séptima década de la vida, y predominó el sexo masculino respecto al femenino. Prácticamente un cuarto de la muestra la compusieron personas institucionalizadas. Las comorbilidades más frecuentemente observadas fueron la patología endocrina y la enfermedad cardiovascular de las cuales las más frecuentes fueron la dislipemia y la hipertensión arterial respectivamente. Las manifestaciones clínicas más usualmente presentadas por los pacientes a su llegada al servicio de Urgencias fueron la neumonía, la insuficiencia respiratoria aguda, la disnea, concretamente la disnea leve, seguida en frecuencia de la tos y la fiebre. Las pruebas complementarias que se utilizaron para el estudio preliminar de la enfermedad y posteriormente para la monitorización de la misma fueron la toma de las constantes vitales, las pruebas de imagen, especialmente la radiografía de tórax, el análisis sanguíneo y la gasometría arterial.

En cuanto al riesgo de ingreso en la UCI, tras la realización de un estudio multivariante las únicas comorbilidades que mostraron asociación significativa fueron la edad, la obesidad, la presencia de disnea moderada o grave, la presencia de neumonía y una disminución de los niveles de la PAFI a la llegada a Urgencias. Los niveles de ferritina, linfocitos y respiraciones por minuto al ingreso no pudieron ser incluidas en este análisis por una elevada proporción de datos faltantes.

La edad en nuestro estudio mostró disminuir de manera significativa el riesgo de ingreso en la UCI. Sin embargo, el sexo no mostró ningún tipo de asociación, a diferencia de lo que se ha observado en otros trabajos (41, 42, 43).

En España, tras la primera ola se realizó un estudio que incluyó a todos los pacientes con RT-PCR confirmada para el virus SARS-CoV-2, con inicio de los síntomas entre el 31 de enero y el 27 de abril de 2020. El tamaño muestral de dicho estudio asciende a 218.652 personas (41).

En dicho estudio se evidenció que una edad comprendida entre los 40 y los 80 años fue factor de riesgo de ingreso en UCI, mientras que una edad superior a 80 disminuyó el

riesgo de ingreso en dicha unidad, lo que se asemeja a nuestro resultado. En nuestra muestra no se ha definido la edad a partir de la cual disminuye el riesgo de ingreso en UCI. Lo más probable es que este hecho se justifique por la presión hospitalaria a la que fueron sometidos los hospitales españoles en cada una de las olas epidémicas. La limitación de las camas UCI muy posiblemente habría provocado que se priorizaran los pacientes más jóvenes para su ocupación, por una mayor posibilidad de tolerar los tratamientos invasivos utilizados en dicha unidad y una mayor probabilidad de supervivencia.

En un estudio danés, realizado en todo el país, en el que se incluyeron 1310 pacientes hospitalizados por COVID-19 entre el 27 de febrero y el 1 de mayo de 2020 la edad mostró ser factor de riesgo de ingreso en UCI y fallecimiento. En este estudio no se hizo distinción entre el ingreso en UCI y el fallecimiento, ambos se midieron en una única variable (42). Una explicación a la discrepancia observada puede ser que el impacto de la enfermedad COVID-19 en Dinamarca fue menor que en España, lo que se habría traducido en una menor saturación de los hospitales y habría permitido ingresar en la UCI a todos los pacientes que lo requirieran independientemente de su edad.

La obesidad fue la única comorbilidad que en el presente trabajo mostró un aumento significativo del riesgo de ingreso en UCI tras el análisis multivariante. Son numerosos los estudios que previamente evidenciaron esta asociación. Quingxian et al, Simonnet et al y Petrilli et al obtuvieron también este mismo resultado (44, 45, 46).

Estos estudios, además de poner de manifiesto la asociación entre la obesidad y el riesgo de ingreso en UCI, mostraron que conforme mayor es el Índice de Masa Corporal (IMC) el riesgo aumenta todavía más. Esta observación se pudo hacer gracias a que se dividió a los pacientes en distintos grupos en función de su IMC. En la presente investigación la obesidad se catalogó como una variable categórica dicotómica, por lo que no se pudieron observar diferencias en función del IMC. La decisión de definir así esta variable se debió a la cantidad de datos perdidos en la talla y el peso de los pacientes, en la mayoría de las historias clínicas únicamente constó la presencia o no de obesidad sin mayor especificación.

Diferentes autores han hipotetizado acerca de los factores que podrían explicar el aumento de riesgo de desarrollar enfermedad severa que sufren los pacientes obesos (37).

En primer lugar, podría justificarse por la asociación de la obesidad con otras comorbilidades y con una mayor predisposición al desarrollo de fenómenos tromboembólicos, factores que ya se han asociado a una peor evolución clínica (36, 37). En segundo lugar, podría explicarse por una sobreexpresión del receptor viral, es decir, de la enzima ACE-2 (36, 37). La expresión de la ACE-2 es mayor en el tejido adiposo que en el pulmón, lo que hace pensar que este es más vulnerable a la infección y que se comporta como un reservorio viral importante permitiendo la posterior expansión del virus a otros órganos. Parece ser también que la obesidad puede inducir alteraciones en el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), aumentando así la producción de angiotensinógeno y por consiguiente de angiotensina II, que promueve el daño pulmonar (37). Es importante tener en cuenta que la obesidad *per se* se asocia a un deterioro de la función pulmonar, con una disminución de la capacidad funcional y de la distensibilidad. La alteración de la función ventilatoria de base presentada por estos pacientes también podría tener implicación en la asociación a un peor pronóstico. Finalmente, la obesidad está ligada a una disfunción inmunológica que podría contribuir a este fenómeno (37).

Las manifestaciones clínicas presentes a la llegada al Servicio de Urgencias que en esta muestra han evidenciado un aumento del riesgo de ingreso en la UCI han sido la presencia de disnea moderada o grave y la neumonía.

Chen et al llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el que se compararon las manifestaciones clínicas presentadas al inicio de la enfermedad en pacientes supervivientes y en pacientes fallecidos (47). En dicho estudio, se observó que la presencia de disnea fue mucho más común en pacientes fallecidos (62%) respecto a los pacientes recuperados (31%). Una revisión bibliográfica publicada en noviembre de 2020 apunta que la disnea aparece más frecuentemente en los pacientes con enfermedad grave que en los pacientes con enfermedad moderada o leve. La revisión recoge una cohorte de 10.131 pacientes COVID-19 en los que se vio que los que presentaron disnea tuvieron un riesgo mayor de hospitalización y de necesidad de ventilación mecánica (48). La asociación de la disnea a un peor pronóstico de enfermedad puede tener una gran relevancia. Por un lado, puede ayudar a los clínicos a identificar aquellos pacientes en riesgo de enfermedad grave, y por otro lado puede ser muy útil para alertar a aquellas personas infectadas de SARS-CoV-2 de que en caso de tener sensación de falta de aire acudan a un centro médico para que así se

pueda actuar lo antes posible y se puedan evitar potenciales complicaciones. No obstante, una de las características del virus SARS-CoV-2 es que puede producir hipoxemia silente, es decir, hipoxemia sin disnea (17). A lo largo de la primera ola epidémica los pacientes que presentaron hipoxemia silente evolucionaron más tórpidamente, por lo que tras el verano de 2020 en el Departamento de Salud de Requena se puso en marcha un protocolo para la detección precoz y actuación en caso de aparición dicho fenómeno.

En la presente investigación, la neumonía mostró aumentar el riesgo de ingreso en UCI. El estudio realizado en España tras la primera ola mostró también una asociación significativa entre la presencia de neumonía y el riesgo de ingreso en UCI, sin embargo, a diferencia de nuestro estudio dicho riesgo mostró ser notablemente menor (OR:1,5; IC95%:1,3-1,7). En el ámbito nacional lo que aumentó de manera muy intensa el riesgo de ingreso en UCI fue la presencia de SDRA, que lo incrementó por 12 (OR:12,22; IC95%:10,9-13,7) (41).

A lo largo de la evolución de la pandemia mundial se ha podido observar que los niveles elevados de LDH, PCR, ferritina y Dímero-D al ingreso se asocian a un peor pronóstico, al igual que la presencia de linfopenia (19, 21, 49). En el presente estudio, no se han encontrado dichas asociaciones.

La ferritina es también uno de los marcadores inflamatorios que clásicamente se ha asociado de manera significativa a mayor gravedad de enfermedad COVID-19. En nuestra muestra no se ha podido verificar dicha asociación debido a la gran cantidad de datos faltantes de este parámetro.

Respecto a los factores de riesgo de ingreso en la UCI, valores de PAFI mayores a la llegada al hospital han mostrado ser un factor protector significativo de ingreso en dicha unidad. Este hallazgo parece muy razonable, puesto que una mayor oxigenación con una menor fracción de inspiración de oxígeno sugiere un nivel de gravedad menor.

En cuanto al riesgo de fallecimiento, las comorbilidades que se encontraron independientemente asociadas a él fueron la presencia de arritmias y el hecho de ser una persona institucionalizada.

Contrariamente a lo observado en otros estudios el sexo masculino no se relacionó independientemente con la probabilidad de deceso. Durante la modelización se detectó una

asociación significativa del sexo masculino con la prevalencia de alteraciones del ritmo cardíaco y fue esta última la que tuvo una mayor capacidad explicativa, motivo por el que se decidió su inclusión en el modelo explicativo definitivo. Una de las razones por las cuales puede producirse este fenómeno en nuestra muestra es que la media de edad de los pacientes es elevada, por lo que es más probable que la prevalencia de arritmias sea mayor que en las muestras de otros estudios en los que el sexo masculino se evidenció como factor de riesgo de muerte. En el estudio realizado en España tras la primera ola epidémica de casos el sexo masculino mostró un aumento significativo del riesgo de muerte, asociación significativa que se observó también en un estudio realizado en Dinamarca tras la primera ola y en un metaanálisis publicado en diciembre de 2020 por Pijls et al (41, 42, 43).

En el presente estudio, el hecho de ser una persona institucionalizada ha mostrado ser un factor de riesgo independiente significativo de muerte. Los sujetos institucionalizados suelen ser personas de edad avanzada y muy pluripatológicas; normalmente, son pacientes con un perfil clínico complejo, en muchas ocasiones en situaciones cercanas al fin de la vida. Es muy probable que sea por ello por lo que no pueden llevar una vida independiente y necesitan de un cuidado y atención constante, lo que conlleva que sean ingresadas en residencias para el cuidado de personas mayores. Ese compendio de factores las convierte en personas más vulnerables, lo que podría justificar que tuvieran un riesgo aumentado de fallecer tras la infección por el virus SARS-CoV-2 respecto a la población general.

La enfermedad COVID-19 tuvo un gran impacto en las residencias para el cuidado de las personas mayores en España (41). Es probable que esto hubiera ocurrido principalmente por dos motivos. El primero, como ya se ha expuesto anteriormente, por ser el lugar de convivencia de personas más vulnerables con una situación basal más deteriorada que la del resto de la población general. El segundo, por la gran cantidad de contagios que se produjeron en estos establecimientos. La propagación del virus en los mismos se produjo de manera muy rápida, seguramente porque ni el establecimiento ni el personal estaban preparados para cumplir de forma adecuada las medidas básicas para el control de la transmisión de infecciones en una situación que sobrevino muy súbitamente y que no dejó apenas tiempo para la previsión.

Respecto a las constantes vitales registradas, la única que se asoció de forma independiente al fallecimiento fue la saturación mínima de oxígeno registrada a lo largo del ingreso hospitalario, lo que implica que saturaciones de oxígeno disminuidas se asocian de forma significativa al fallecimiento.

No se han encontrado estudios en los que se haya registrado el valor mínimo de la saturación de oxígeno a lo largo de la estancia hospitalaria. Un estudio realizado en China con pacientes mayores de 60 años mostró que el valor de la saturación de O₂ registrada en el momento del ingreso fue significativamente menor en el caso de los pacientes fallecidos respecto a los pacientes que finalmente fueron dados de alta (50). A pesar de que este resultado no es el mismo que el obtenido en nuestra muestra parece claro que saturaciones de oxígeno más bajas se asocian a una mayor gravedad y por ello a fallecimiento. Esta asociación clínica parece plausible a la luz de la interpretación clínica de la saturación. El problema que puede presentar el valor mínimo de este marcador es que pudo aparecer de forma tardía, en una situación cercana al final de la vida, por lo que su utilidad clínica podría ser limitada.

Respecto a los biomarcadores, inicialmente los leucocitos, el dímero-D, la ferritina y la LDH al ingreso mostraron una asociación significativa con el fallecimiento, pero la perdieron en el estudio multivariante. Los valores de ferritina al ingreso no perdieron dicha significación, pero se decidió excluir dicha variable del modelo puesto que la ausencia de su registro en muchos de los pacientes provocó que se perdiera precisión y calidad explicativa.

La ferritina es uno de los marcadores inflamatorios que se ha asociado a un peor pronóstico de enfermedad, se ha asociado tanto a un nivel de severidad mayor como a una mayor mortalidad, por lo que parece razonable que niveles elevados de la misma al ingreso se asocien en nuestra muestra de forma significativa al fallecimiento. Las causas por las cuales la elevación de la ferritina podría reflejar gravedad no están establecidas, pero se hipotetiza sobre la idea de que los macrófagos podrían ser los responsables de la hiperferritinemia observada en los pacientes con COVID-19, puesto que estas células están relacionadas con la secreción de ferritina extracelular. La reacción inflamatoria activa en los pacientes con COVID-19 moderada y severa provoca muerte celular, y como consecuencia de ello más ferritina es secretada al torrente sanguíneo. En el torrente

sanguíneo, esa ferritina es metabolizada de manera que se generan iones de hierro libres en sangre, que a su vez aumentan la producción de ferritina por parte de otros órganos para que este sea almacenado (51). La presencia de hierro circulante en condiciones de inflamación severa acentúa la reacción inflamatoria induciendo un estado procoagulante que también se observa en pacientes graves (51). La asociación entre la hiperferritinemia y el mal pronóstico parece clara, no obstante, existe controversia para determinar si puede utilizarse o no como un biomarcador pronóstico de enfermedad (19, 26, 27).

La asociación de los valores de dímero-D, ferritina, LDH y fibrinógeno máximo registrados a lo largo del ingreso hospitalario no se pudieron estudiar debido a la gran proporción de datos perdidos. No obstante, son muchos los estudios en los que estos parámetros se han identificado como indicadores de gravedad de enfermedad (19, 42, 48, 49), por lo que sería posible que esa asociación se mantuviera también tras el estudio multivariante.

Finalmente, en lo que concierne a los niveles de los parámetros gasométricos recogidos a la llegada al Servicio de Urgencias no han mostrado asociación independiente con el riesgo de fallecimiento, y la asociación de los niveles recogidos a lo largo del ingreso hospitalario no ha podido ser estudiada por una pérdida importante de dichos datos. No han sido muchos los trabajos que han analizado el impacto de los parámetros gasométricos en la gravedad de los pacientes. Probablemente esto sea debido a que los parámetros gasométricos no traducen la actividad de la enfermedad sino que informan sobre el daño que esta está generando en el organismo. Niveles de oxígeno en sangre disminuidos y de ácido láctico elevados reflejan una situación de hipoxia y por lo tanto de gravedad, pero no explican si dicho daño está producido por una reacción inflamatoria desmesurada provocada por el virus o por cualquier otro fenómeno. Son parámetros que únicamente informan sobre la situación clínica del paciente.

El presente estudio posee ciertas limitaciones. Una de las principales que podría encontrarse es que para su realización se requirió de la existencia de registros. Los registros necesarios en este caso fueron las historias clínicas de los pacientes incluidos.

La historia clínica no es un documento pensado para la investigación es un documento clínico y asistencial en el que las variables no son registradas de manera sistemática lo que

puede provocar la ausencia de datos que posteriormente podrían tener interés en investigación. En este caso concreto, al ser un estudio retrospectivo dichos datos no se pudieron recuperar, por lo que tampoco analizar (es el ejemplo del IMC, el valor de la ferritina a la llegada al hospital y muchos de los biomarcadores que no se registraron a lo largo del ingreso), lo que podría haber provocado dificultades en el tratamiento de los datos y potenciales sesgos de información. No obstante, la historia clínica es la principal fuente de información asistencial, y el abordaje retrospectivo ha permitido conseguir los objetivos planteados al inicio de la investigación de manera coste-efectiva.

Otra limitación es que la muestra estudiada representa una zona muy concreta de la provincia de Valencia, lo que puede conllevar un problema de representatividad. Por ello, los resultados obtenidos en este estudio pueden no ser extrapolables a otros departamentos de Salud o a otras comunidades autónomas. En el protocolo inicial se planteó la posibilidad de realizar una comparación entre dos departamentos de Salud de la provincia de Valencia, pero por problemas logísticos no pudo llevarse a cabo. Pese a todo lo dicho muchas de las relaciones encontradas, son consistentes con las halladas en la literatura y al tratarse de variables que reflejan el estado clínico de una persona difícilmente serán distintivas del Departamento de Salud de Requena.

La utilización de la variable ingreso en UCI como marcador de enfermedad grave en este trabajo también podría suponer una limitación. El ingreso en UCI se correlaciona con una mayor gravedad. No obstante, esta enfermedad aumentó la carga asistencial en las UCI, cuyo número limitado de camas supuso que no todos los pacientes de gravedad pudieran acceder a ella, de manera que pacientes graves que no fueron ingresados en UCI podrían haber distorsionado los resultados. Este fenómeno se produjo fundamentalmente en las fases iniciales de la pandemia, ya que posteriormente en el Hospital General de Requena no hubo problemas de accesibilidad a camas de UCI. En cualquier caso, es de esperar que el sesgo esperado fuera hacia la nulidad por lo que las relaciones detectadas podrían ser incluso mayores de lo observado.

La última posible limitación es no haber combinado los datos clínicos con las actitudes terapéuticas tomadas en estos pacientes. No obstante, no es una limitación como tal, ya que

toda esta información es materia de otro Trabajo de Fin de Grado y se planea redactar un manuscrito científico que comunique todos los resultados del proyecto.

Por lo demás, teniendo en cuenta el diseño, el aspecto fundamentalmente descriptivo y el periodo de estudio tan reciente, no se espera la presencia de errores que invaliden las conclusiones que se presentan más adelante.

10. CONCLUSIONES

1. Los pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital General de Requena a lo largo del año 2020 fueron fundamentalmente pacientes de edad avanzada y con múltiples comorbilidades, siendo las más frecuentes la patología endocrina y la enfermedad cardiovascular. Los hallazgos más frecuentemente encontrados en el Servicio de Urgencias fueron la neumonía, la insuficiencia respiratoria aguda y la disnea, seguidas de la fiebre y la tos.
2. Una quinta parte de los sujetos del estudio requirió ingreso en UCI, y alrededor de un tercio falleció.
3. En el Hospital General de Requena en el año 2020 se asociaron al ingreso en UCI por enfermedad COVID-19 la edad, la obesidad, la presencia de disnea moderada o grave, o neumonía a la llegada al hospital y los valores de PAFI aumentados a la llegada al hospital.
4. Se asociaron a mortalidad en la presente muestra el hecho de ser una persona institucionalizada, la presencia de arritmias y niveles de saturación de oxígeno disminuidos durante la estancia hospitalaria.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
2. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(9):1141-1149.
3. Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veerler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6.
4. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19 [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2021 p. 5. Disponible en:
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
5. Comber L, O Murchu E, Drummond L, Carty P, Walsh K, De Gascun C et al. Airborne transmission of SARS-CoV-2 via aerosols. *Reviews in Medical Virology*. 2020;
6. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19 [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2021 p. 7. Disponible en:
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
7. Liu M, Zheng B, Zhang Y, Li J. Role and mechanism of angiotensin-converting enzyme 2 in acute lung injury in coronavirus disease 2019. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2020;6(2):98-105

8. Celardo I, Pace L, Cifaldi L, Gaudio C, Barnaba V. The immune system view of the coronavirus SARS-CoV-2. *Biology Direct*. 2020;15(1).
9. Oran D, Topol E. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(5):362-367.
10. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19 [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2021 p. 40. Disponible en:
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
11. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Asymptomatic cases with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(9):1401-1403.
12. Health Organization. Report of the WHO China-Joint Mission of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [citado el 3 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default->
13. Lauer S, Grantz K, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(9):577-582.
14. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Manejo clínico del COVID-19: Atención hospitalaria. [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2020 p. 6. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
15. Guisado-Clavero M, Herrero Gil A, Pérez Álvarez M, Castelo Jurado M, Herrera Marinas A, Aguilar Ruiz V et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia diagnosed in a primary care practice in Madrid (Spain). *BMC Family Practice* [Internet]. 2021 [citado el 1 de mayo 2021];22(1). Disponible en:

- <https://www.docwirenews.com/abstracts/clinical-characteristics-of-sars-cov-2-pneumonia-diagnosed-in-a-primary-care-practice-in-madrid-spain/>
16. Clerkin, K., Fried, J., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J., Masoumi, A., Jain, S., Burkhoff, D., Rabbani, L., Schwartz, A. and Uriel, N., 2020. *COVID-19 and Cardiovascular Disease*. [ebook] p.1649. Disponible en : <<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>> [Citado el 5 de abril de 2021].
 17. Gilles Allali, Christophe Marti, Olivier Grosgrin, Capucine Morélot-Panzini, Thomas Similowski, Dan Adler J Med Virol. 2020 Jun 12 : 10.1002/jmv.26172. doi: 10.1002/jmv.26172
 18. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Manejo clínico del COVID-19: Atención hospitalaria. [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2020 p. 38-39. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
 19. Letelier P, Encina N, Morales P, Riffo A, Silva H, Riquelme I et al. Role of biochemical markers in the monitoring of COVID-19 patients. *Journal of Medical Biochemistry*. 2021;40(2):115-128.
 20. Pranata R, Lim M, Yonas E, Huang I, Nasution S, Setiati S et al. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: diagnostic test accuracy meta-analysis. *Epidemiology and Infection*. 2021;149.
 21. Henry B, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(9):1722-1726.
 22. Coomes E, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2020;30(6):1-9.

23. Huang G, Kovalic A, Graber C. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(8):1839-1841.
24. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biology International*. 2020;44(9):1792-1797.
25. Düz M, Balcı A, Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberk Toraks*. 2020;68(4):353-360.
26. Huang I, Pranata R, Lim M, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* [Internet]. 2020 [citado el 5 de abril de 2021];14:175346662093717. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615866/>
27. Feld J, Tremblay D, Thibaud S, Kessler A, Naymagon L. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *International Journal of Laboratory Hematology* [Internet]. 2020 [citado el 10 de abril de 2021];42(6):773-779. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790918/>
28. Park S, Won S, Kim N, Choi H, Youk T, Lee H et al. Risk factors for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections: a nationwide population-based study. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2021 [cited 10 April 2021];9(3):211-211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708838/>
29. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2(8):1069-1076.
30. Romero Starke K, Petereit-Haack G, Schubert M, Kämpf D, Schliebner A, Hegewald J et al. The Age-Related Risk of Severe Outcomes Due to COVID-19

- Infection: A Rapid Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(16):5974.
31. Takahashi, T., Ellingson, M., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F., Meir, A., Sun, J., Wang, E., Casanovas-Massana, A., Wyllie, A., Vogels, C., Earnest, R., Lapidus, S., Ott, I., Moore, A., Shaw, A., Fournier, J., Odio, C., Farhadian, S., Dela Cruz, C., Grubaugh, N., Schulz, W., Ring, A., Ko, A., Omer, S. and Iwasaki, A., 2020. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588(7837), pp.315-320.
 32. Peckham H, de Gruijter N, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn L et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nature Communications*. 2020;11(1).
 33. Pérez P, Fernández L, García-Cosío M, Delgado J. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2020;20:27-32.
 34. Mazucanti C, Egan J. SARS-CoV-2 disease severity and diabetes: why the connection and what is to be done?. *Immunity & Ageing [Internet]*. 2020 [citado el 11 de abril de 2021];17(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612666/>
 35. Apicella M, Campopiano M, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(9):782-792.
 36. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19 [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2021 p. 57. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>

37. Sanchis-Gomar F, Lavie C, Mehra M, Henry B, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2020 [citado el 11 de abril de 2021];95(7):1445-1453. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236707/>
38. Lee S, Son K, Han C, Park S, Jung J. Impact of COPD on COVID-19 prognosis: A nationwide population-based study in South Korea. *Scientific Reports*. 2021;11(1).
39. Gerayeli F, Milne S, Cheung C, Li X, Yang C, Tam A et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 [citado el 12 de abril 2021];33:100789. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00069-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00069-9/fulltext)
40. Departamento de Salud de Requena [Internet]. Requena.san.gva.es. 2021 [citado 13 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.requena.san.gva.es/>
41. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as at 27 April 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 [cited 14 April 2021];25(50). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334400/>
42. Hodges G, Pallisgaard J, Schjerning Olsen A-M et al. Association between biomarkers and COVID-19 severity and mortality: a nationwide Danish Cohort study. *BMJ Open* 2020 *BMJ Open*;10:e041295. doi:10.1136/bmjopen-2020-041295
43. Pijls BG, Jolani S, Atherley A et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open* 2021;11:e044640. doi:10.1136/bmjopen-2020-044640
44. Quingxian C, Fengjuan C, Fang L et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Lancet*. 2020: <https://ssrn.com/abstract/43556658>, <https://doi.org/10.2139/ssrn.3556658>.

45. Simmonet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation [published online ahead of print April 9, 2020]. *Obesity* (Silver Spring), <https://doi.org/10.1002/oby.22831>.
46. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4103 patients with COVID-19 disease in New York City [preprint April 11, 2020]. medRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>.
47. 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;;m1091.
48. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2020;76(2):428-455.
49. Kermali M, Khalsa R, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sciences*. 2020;254:117788.
50. Sun, H., Ning, R., Tao, Y., Yu, C., Deng, X., Zhao, C., Meng, S., Tang, F. and Xu, D., 2020. Risk Factors for Mortality in 244 Older Adults With COVID -19 in Wuhan, China: A Retrospective Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, [online] 68(6). Available at: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383809/>> [Accessed 15 April 2021].
51. Vasanthi Dharmalingam, P., Karuppagounder, V., Watanabe, K., Karmouty-Quintana, H., Palaniyandi, S., Guha, A. and Thandavarayan, R., 2021. SARS-CoV-2 Mediated Hyperferritinemia and Cardiac Arrest: Preliminary Insights. *Drug Discovery Today*,.

12. ANEXOS

12.1 Autorización del CEI para la realización del presente estudio.



Dictamen del Comité Ético de Investigación con medicamentos

D. Alberto Parra Gasent Vicepresidente del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos** del Hospital Arnau de Vilanova-Llíria de Valencia.

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en sesión ordinaria del día 24 de Febrero de 2021 con Acta (2/2021), la propuesta del promotor para realizar el Estudio Observacional con medicamentos (EOM) titulado: **“Descripción del perfil clínico-epidemiológico y farmacológico de los pacientes ingresados y diagnosticados de COVID-19 durante el año 2020 en el Departamento de Salud de Requena”**.

Código de Protocolo: UCV-XXX-2021-01.

Protocolo: Versión 1.0 del 29 de enero de 2021.

HIP/CI: N/A

Investigadores Principales: Dres. Fernando Gómez Pajares y Ruth Usó Talamantes.

Servicio: Medicina Preventiva Hospital de Requena.

Promotor: Fernando Gómez Pajares.

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y no hay riesgos ni molestias para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfieren con el respeto a los postulados éticos.
- Se cumplen todos los requisitos establecidos en el RD 957/2020, los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, la ley orgánica 3/2018 de 5 de Diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, complementaria al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, la 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, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Los miembros del CEIm acuerdan clasificar el estudio como **EOM de seguimiento no prospectivo** y confirman que el estudio es una **investigación sin ánimo comercial**, por lo que emiten **Dictamen Favorablemente** sobre la realización del estudio, por los Investigadores Principales, en el Hospital de Requena.

**DEPARTAMENT DE SALUT VALÈNCIA
ARNAU DE VILANOVA-LLÍRIA**

D. Alberto Parra Gasent Vicepresidente del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos** del Hospital Arnau de Vilanova-Lliria de Valencia.

Hace constar que:

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

Presidente

Sánchez-Toril López, Fernando — Facultativo especialista en Neumología

Vicepresidente

Parra Gasent, Alberto — Farmacéutico. Atención Primaria

Jefatura Secretaría Técnica

Andreu Ballester, Juan Carlos — Facultativo especialista en Urgencia Hospitalaria

VOCALES:

Bermejo Santos, Álvaro — Experto en Protección de Datos. Licenciado en Informática.

Casanoves Laparra, Eloina — Facultativa de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Dalli Peydró, Ernesto — Facultativo especialista en Cardiología.

Esplugues Mota, Juan Vicente — Facultativo especialista en Farmacología clínica

García Sánchez Jose — Facultativo especialista en Oncología.

González Jiménez, M^a del Carmen — Diplomada Enfermería.

López Chuliá, Francisca — Facultativo especialista en Hematología.

Llombart Cussac, Antonio — Facultativo especialista en Oncología.

Moral Baltuille, M^a Desamparados — Facultativa especialista Laboratorio. Análisis Clínicos.

Ordoño Dominguez, Fermín — Facultativo especialista en Neurofisiología.

Rodríguez Baixauli, Francisco — Miembro Lego. Unión de Consumidores.

Santos Romero, María Angeles — Miembro ajeno a profesión sanitaria. Licenciada en Derecho.

Soler Company, Enrique — Farmacéutico Hospital.

Ubeda Sansano, M^a Isabel — Pediatra en Atención Primaria. C.S. L'Elia.

Pérez Martínez Esther — Miembro Lego. Administrativa.

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Valencia a 24 de Febrero del 2021



Fdo. Dr. Alberto Parra Gasent
Vicepresidente del CEIm del Hospital Arnau de Vilanova-Lliria.



12. 2 Índice de tablas.

| | |
|---|----|
| Tabla 1: frecuencia de las comorbilidades presentadas por los pacientes. | 31 |
| Tabla 2: frecuencia de manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes. | 32 |
| Tabla 3: media, mediana y desviación típica de las constantes vitales registradas en Urgencias durante el ingreso hospitalario. | 33 |
| Tabla 4: media, mediana y desviación típica de los biomarcadores registrados a la llegada a urgencias y el ingreso hospitalario. | 34 |
| Tabla 5: media, mediana y desviación típica de los parámetros gasométricos registrados durante la llegada a urgencias y el ingreso hospitalario. | 35 |
| Tabla 6: asociación del perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con el riesgo de ingreso en la UCI. | 36 |
| Tabla 7: asociación entre la presentación clínica y el ingreso en UCI. | 37 |
| Tabla 8: asociación entre las constantes vitales registradas al ingreso y la necesidad de cuidados intensivos. | 38 |
| Tabla 9: relación entre los resultados de las pruebas de imagen y el ingreso en la UCI. | 39 |
| Tabla 10: asociación de los biomarcadores registrados en urgencias y el riesgo de necesidad de cuidados intensivos. | 39 |
| Tabla 11: asociación de los parámetros gasométricos registrados en urgencias y la necesidad de cuidados intensivos. | 40 |
| Tabla 12: resultado del análisis multivariante realizado con la variable UCI en ingreso como variable dependiente. | 41 |
| Tabla 13: asociación entre las características epidemiológicas y las comorbilidades con el exitus. | 41 |
| Tabla 14: asociación de las manifestaciones clínicas de enfermedad con el exitus. | 43 |
| Tabla 15: asociación entre los valores de las constantes vitales tomadas durante la estancia hospitalaria y el fallecimiento. | 44 |
| Tabla 16: asociaciones entre los valores de los biomarcadores registrados al ingreso y el exitus. ... | 45 |
| Tabla 17: asociación entre los valores de los parámetros gasométricos registrados durante la estancia hospitalaria. | 46 |
| Tabla 18: resultados del estudio multivariante realizado con la variable dependiente exitus. | 47 |

DESCRIPCIÓN DEL PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS E INGRESADOS POR COVID-19 DURANTE EL AÑO 2020 EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE REQUENA



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

Escrito por: Leire Yeregui Baztán.
Dirigido por: Fernando Gómez Pajares.



1 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes ingresados por enfermedad COVID-19 en el Hospital General de Requena a lo largo del año 2020. De forma secundaria, se pretendió averiguar los factores que contribuyeron al ingreso en la UCI o al fallecimiento en dicho hospital.

2 MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes históricas en el que se recogieron las variables socio-demográficas, clínicas y relacionadas con el proceso asistencial. Tras la recogida se realizó un análisis estadístico descriptivo, seguido de un análisis bivariante y finalizando con un análisis multivariante en el que se determinaron los factores que contribuyeron al ingreso en UCI y fallecimiento de los pacientes en el Hospital General de Requena.

3 RESULTADOS

La edad media de los pacientes tratados fue de 72 años y predominaron los hombres respecto a las mujeres. El 22,8% de la muestra fueron personas institucionalizadas. Las comorbilidades más frecuentes fueron la dislipemia y la hipertensión arterial.

La media de edad de los pacientes ingresados en UCI fue de 69 años. Mostraron aumentar el riesgo de ingreso en dicha unidad la obesidad, la presencia de disnea moderada o grave y/o neumonía a la llegada al hospital mientras que la edad y valores de PAFI elevados mostraron disminuirlo. La ferritina mostró asociación significativa en el estudio bivariante (OR:1,1; IC95%: 1,0-1,1), pero no pudo ser incluida en el multivariante por una gran proporción de datos perdidos.

| Variable | OR (IC95%) | P |
|------------------------|------------------|--------|
| Edad (años) | 0,6 (0,5-0,9) | 0,003 |
| Obesidad | 3,9 (0,5-0,9) | 0,003 |
| No disnea/ Disnea leve | 1 | |
| Disnea moderada | 3,8 (1,1-12,9) | 0,033 |
| Disnea grave | 39,6 (6,7-234,0) | <0,001 |
| Neumonía | 9,0 (1,5-52,0) | 0,015 |
| PAFI | 0,9 (0,9-0,9) | 0,025 |

La media de edad de los pacientes fallecidos fue de 80 años. Evidenciaron aumentar el riesgo de fallecimiento el antecedente de algún tipo de arritmia cardíaca, el hecho de ser una persona institucionalizada y valores disminuidos de la saturación de oxígeno durante el ingreso hospitalario. Entre los biomarcadores estudiados la ferritina al ingreso mostró asociación significativa tanto en el estudio bivariante (OR:1,1 IC95%1,0-1,1) como en el multivariante, pero fue excluida de este último modelo por producir una pérdida de calidad explicativa y precisión. En el estudio bivariante se asociaron de forma significativa al riesgo de exitus los valores de dímero-D (OR:1,1; IC95%: 1,0-1,1) ferritina (OR:1,1 IC95%1,0-1,1) LDH (OR:1,5 IC95%: 1,2-1,9) y fibrinógeno (OR: 1,6 IC95%:1,1-2,3) registrados a lo largo del ingreso hospitalario.

| Variable | OR (IC95%) | P |
|--------------------------------------|---------------|--------|
| Persona institucionalizada | 3,6 (1,5-8,6) | 0,005 |
| Arritmias | 3,2 (1,4-7,5) | 0,006 |
| Saturación O ₂ mínima (%) | 0,8 (0,8-0,9) | <0,001 |

4

CONCLUSIONES

1. Los pacientes tratados en el Hospital General de Requena por COVID-19 a lo largo del año 2020 fueron fundamentalmente personas de edad avanzada, con múltiples comorbilidades, de las cuales las más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la dislipemia.
2. Una quinta parte de los sujetos del estudio requirió ingreso en UCI y alrededor de un tercio falleció.
3. Se asociaron a mayor riesgo de ingreso en UCI la edad, la obesidad, la presencia de disnea moderada o grave y la neumonía al ingreso. Por el contrario valores de PAFI en rango normal disminuyeron dicho riesgo.
4. Se asociaron a un mayor riesgo de fallecimiento la presencia de arritmias, el hecho de ser una persona institucionalizada y los valores de saturación mínimos registrados a lo largo de la estancia hospitalaria.