

Factores pronósticos y mortalidad de la infección por SARS- CoV-2

TRABAJO FIN DE GRADO

Facultad de Ciencias de la Salud. Grado en Medicina.

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Canarias.

Autoras:

Paloma López Feliciano

Patricia Fernández Del Castillo Onandía

Tutoras:

Dácil García Rosado

M^a Candelaria Martín González

Curso 2021-2022

Índice

Resumen.....	3
Palabras clave.....	3
Abstract.....	4
CAPÍTULO I: CONSIDERACIONES INICIALES.....	5
1.1 Datos epidemiológicos, distribución a nivel mundial, España y Canarias.....	5
1.2 Clínica de la enfermedad.....	7
1.3 Factores riesgo.....	8
1.4 Tratamiento.....	12
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	14
CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
3.1 Sujetos de estudio.....	15
3.2 Variables recogidas.....	15
3.3 Aspectos éticos.....	17
3.4 Análisis estadístico.....	17
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	18
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.....	28
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES.....	29
¿QUE HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

Resumen

La infección por Sars-CoV-2 ha causado más de 318,6 millones de casos y 5,5 millones de fallecidos a nivel mundial. En este estudio se analizan diferentes variables médicas y analíticas con el objetivo de identificar factores de mal pronóstico y mortalidad asociados a la infección por SARS-CoV-2, además de la búsqueda de un perfil clínico, en los pacientes que ingresan en la Unidad COVID del Hospital Universitario de Canarias entre septiembre y diciembre del 2020.

Para la recogida de datos se ha utilizado el registro basal del Servicio de Infecciones del HUC a través del acceso a historias clínicas en el programa informático SAP, y se analizaron con el programa SPSS. Se analizaron 417 pacientes que ingresaron entre el 01/09/2020 y el 31/12/2020.

Se describe un análisis detallado de los datos recogidos cuyos resultados muestran que, de los 417 pacientes, con predominio de varones, las mujeres eran de mayor edad (67 ± 18 vs 71 ± 18 años, $t=2,29$; $p=0,022$). Un total de 57 pacientes (13,7%) fallecieron en el ingreso, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Se encontró una asociación entre un aumento de la mortalidad y los siguientes factores: pacientes con edad superior a los 73 años, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, síndrome metabólico, deterioro cognitivo, pacientes institucionalizados, sintomáticos con presencia de disnea y neumonía.

En definitiva, se ha comprobado la relación entre la mortalidad y las variables descritas. Con esto, se ha podido describir claros factores de mal pronóstico y a su vez, se han descartado aquellos sin hallazgos significativos.

Palabras Clave: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, mortalidad, factores pronósticos.

Abstract

Sars-CoV-2 infection has caused more than 318.6 million cases and 5.5 million deaths worldwide. This study examines different medical and analytical variables with the aim of identifying factors of poor prognosis and mortality associated with SARS-CoV-2 infection, in addition to the search for a clinical profile, in patients admitted to the COVID Unit of the Hospital Universitario de Canarias (HUC) between September and December 2020.

For data collection, the baseline registry of the HUC Infectious Diseases Service was used by accessing the clinical records in the SAP computer program. These analyses were performed with SPSS®-IBM software (25.0). A total of 417 patients were included, admitted between 09/01/2020 and 12/31/2020 were observed.

A detailed analysis of the obtained data is provided, the results of which show that of the 417 patients, with a predominance of men, women were older (67 ± 18 vs 71 ± 18 years, $t=2.29$; $p=0.022$). A total of 57 patients (13.7%) died during on admission, with no statistically significant differences between genders. An association was found between increased mortality and the following factors: patients above average age, cardiovascular disease, diabetes mellitus, metabolic syndrome, cognitive impairment, institutionalized patients, symptomatic patients with dyspnea and pneumonia.

In conclusion, the relationship between mortality and the many variables described has been confirmed. With this, it has been possible to describe clear factors of poor prognosis and, in turn, those without significant findings have been ruled out.

CAPÍTULO I: CONSIDERACIONES INICIALES

1.1 Datos epidemiológicos, distribución a nivel mundial, España y Canarias

Epidemiología y distribución mundial:

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (China) notificó 27 casos de neumonía de etiología desconocida, aunque los primeros síntomas aparecieron el 8 de diciembre en el primer caso. Todos ellos presentaban una exposición común, un mercado mayorista de alimentación en dicha ciudad. La causa de este brote fue identificada por las autoridades chinas como una nueva variante de Coronavirus (1).

Posteriormente, la OMS declara el 11 de marzo una pandemia mundial producida por este virus, denominado como SARS-CoV-2. El cuadro clínico asociado se nombró COVID-19.

La familia de los coronavirus es capaz de infectar tanto animales como seres humanos, transmitiéndose desde los primeros hacia la especie humana. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV), que pueden producir cuadros de resfriado común u otros más severos: los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) (2).

El mecanismo de transmisión animal-humano se debe al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. El contagio entre humanos puede ser tanto por contacto directo de secreciones de personas infectadas (gotas respiratorias mayores a 5 micras) o por contacto indirecto (a través de las manos y objetos contaminados de secreciones) seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos. La transmisión aumenta en ambientes cerrados, con mucho contacto interpersonal: convivientes, eventos sociales y centros sociosanitarios residenciales (3).

Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta el 13 de enero de 2022 se han informado más de 318,6 millones de casos en todo el mundo, con aproximadamente 5,5 millones de defunciones según la Organización Mundial de la Salud (4).

Distribución en España:

Para comprender la magnitud de la distribución epidemiológica en nuestro país, conviene saber que España cuenta con 47.326.687 habitantes, un número significativo en relación con la población mundial.

A día 14 de marzo de 2022, justo cuando se cumplen dos años desde el inicio del Estado de Alarma, España contabiliza 11.320.758 personas confirmadas de coronavirus. La tasa de pacientes confirmados de coronavirus en los últimos 14 días es de 468 pacientes, una cifra significativamente menor a los 3.209,35 por cada cien mil habitantes de principios de año. En cuanto a las personas fallecidas, se contabilizan 101.911 personas fallecidas por coronavirus. De las 493.773 muertes registradas en 2020, 60.358 se corresponden con COVID-19 identificado como causa básica de la defunción (5).

Distribución en Canarias:

A pesar de la limitada expansión geográfica de las islas Canarias, se trata de la séptima comunidad autónoma más poblada de España. A día 14 de marzo de 2022, se contabilizan un total de 314.610 personas confirmadas de coronavirus.

Nuestras islas han sido foco mediático de esta pandemia por varias razones. El primer caso de COVID-19 en España se diagnosticó el 31 de enero de 2020 en La Gomera, de nacionalidad alemana y que había estado en contacto con un enfermo confirmado en su país natal.

Más tarde, la última semana de febrero de 2020 se puso en cuarentena a alrededor de un millar de turistas en un complejo hotelero del sur de Tenerife, así como a sus trabajadores, tras diagnosticarse de coronavirus a un turista italiano alojado en dicho complejo. Una medida sin precedentes hasta entonces en nuestro país.

En Canarias a fecha de marzo de 2022 se contabilizan ya 1.633 las personas fallecidas con COVID-19. 333.243 los casos confirmados, 13.700 casos activos y 317.910 las personas dadas de alta, según la última actualización publicada por el Gobierno de Canarias. La tasa de letalidad (fallecidos respecto a confirmados) es del 0,59% (5).

1.2 Clínica de la enfermedad

El periodo de incubación medio del virus es de 5-6 días (rango de 1 a 14 días). El 97,5% de los casos sintomáticos se desarrollan en los 11,5 días tras la exposición (6). La transmisión de la infección comienza 1-2 días antes del inicio de síntomas (7). En cuanto a la duración de la enfermedad, en los casos leves es de 2 semanas desde el inicio de los síntomas hasta su recuperación y de 3-6 semanas en los casos graves (6).

Como vemos, las manifestaciones clínicas en aquellos pacientes infectados pueden ser muy variables, desde ningún síntoma hasta una enfermedad crítica. La situación clínica de un paciente puede evolucionar con el tiempo, no obstante, se han establecido diferentes categorías para estratificar la gravedad de la enfermedad. Los criterios que las definen se pueden superponer y varían entre las diferentes guías y ensayos clínicos:

- **Infección asintomática o presintomática:** aquellos individuos que no presenten clínica de COVID-19 pero que hayan resultado positivos para el virus por una prueba virológica (amplificación de ácido nucleico [NAAT] o prueba de antígeno) (8).
- **Enfermedad leve:** pacientes que presentan sintomatología leve. Los síntomas más frecuentes son: cefalea, dolor de garganta, tos, fiebre, malestar general, astenia, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, anosmia y ageusia, pero no presentan insuficiencia ni dificultad respiratoria y tienen una prueba de imagen de tórax sin alteraciones (8).
- **Enfermedad moderada:** existe una progresión de la enfermedad con aparición de la dificultad respiratoria y saturación de oxígeno (SpO_2) ≥ 94 %. En las pruebas de imagen aparecen opacidades bilaterales periféricas en forma de vidrio deslustrado (8).
- **Enfermedad grave:** Se precisa soporte ventilatorio de manera continua, presentan una Saturación de Oxígeno inferior al 94%, una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2/FiO_2) < 300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, o infiltrados pulmonares $> 50\%$ (8).

- **Enfermedad crítica:** individuos que presentan insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica (8).

Todos estos estados comprenden la fase aguda de la enfermedad. Una vez resuelto el cuadro infeccioso, algunos pacientes experimentan:

- **Secuelas de la COVID-19:** síntomas secundarios al daño estructural de las complicaciones de la enfermedad, más prevalentes en aquellos pacientes que han sufrido enfermedad grave y que han necesitado ingreso hospitalario, incluso en unidades de críticos (9).
- **COVID persistente o Long COVID:** conjunto de síntomas que se desarrollan durante y después de un caso confirmado o sospechoso de COVID-19 y que persisten pasadas 4 e incluso 12 semanas tras la fase aguda de la enfermedad (10).

A pesar de las limitaciones de los datos descriptivos disponibles relacionados con estos síntomas persistentes, algunos estudios representativos han sugerido que los hallazgos comunes incluyen fatiga, palpitaciones, disnea, artralgias, deterioro cognitivo, dolor en el pecho, y empeoramiento de la calidad de vida (11).

1. 3. Factores de riesgo de infección por SARS-CoV-2.

Los factores pronósticos que se han relacionado con un mayor riesgo de enfermedad grave, hospitalización o ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, y mortalidad incluyen:

- **Sexo masculino:** Los hombres tienen un mayor riesgo de infección, enfermedad grave y mortalidad. Las hipótesis apuntan a que la presencia de mayores niveles de andrógenos en los hombres podría influir en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2; estudios previos han demostrado una respuesta inmunitaria más fuerte en las mujeres frente a los hombres, quienes presentan menores niveles de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (12).

- **Obesidad:** Las personas con obesidad (≥ 30 kg/m²) y con sobrepeso (25-30 kg/m²) tienen mayor riesgo de infección, enfermedad grave y mortalidad. Además, ingresan más en Unidades de Cuidados Intensivos y tienen mayor necesidad de ventilación mecánica, independientemente del exceso de riesgo de enfermedades relacionadas (p. ej., diabetes mellitus) (13).
- **Edad avanzada:** las personas mayores tienen un mayor riesgo de infección y enfermedad grave. El riesgo de hospitalización y muerte aumenta con la edad. Por ejemplo, en personas de 85 años o más, el riesgo de hospitalización es 15 veces mayor y el riesgo de muerte es 610 veces mayor en comparación con las personas de 18 a 29 años, según datos de EE. UU (12).

Si bien la edad es un factor de riesgo independiente, el riesgo en las personas mayores también se relaciona en parte con la probabilidad de que los adultos mayores tengan más comorbilidades. La prevalencia más alta de desnutrición en pacientes mayores también puede contribuir a los malos resultados (14).

- **Hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares:** Las personas con hipertensión pueden tener un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte en comparación con los pacientes sin hipertensión. Lo mismo sucede con las personas con enfermedad cardiovascular preexistente, quienes se relacionan con mayor gravedad de la enfermedad, peor evolución y mortalidad. La fibrilación auricular crónica se relacionó con un mayor riesgo de muerte a corto plazo (15).
- **Diabetes:** Las personas con diabetes tipo 1 o tipo 2 tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave, ingreso en cuidados intensivos, síndrome de dificultad respiratoria aguda, necesidad de ventilación mecánica invasiva y mortalidad (14). Esto podría deberse a las propias características sindrómicas que se relacionan con la diabetes como la edad avanzada, la hiperglucemia y comorbilidades (obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares) que contribuyen a un mayor riesgo. En cuanto a la diabetes tipo 1, la presencia de cetoacidosis diabética puede justificar el mayor ingreso de estos pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos y la necesidad de ventilación mecánica. La diabetes tipo 2 se asocia con un incremento del 20% en

la mortalidad en pacientes con enfermedad grave, independientemente de la edad, sexo, etnia, obesidad o otra comorbilidad importante (13).

- **Fumadores:** Los fumadores y exfumadores corren un mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave, siendo este riesgo superior en los fumadores actuales (14). Además, los no fumadores tienen la mitad de riesgo de mortalidad en comparación con los fumadores, lo que podría explicarse debido a una mayor expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en las vías respiratorias de los fumadores. Según la evidencia disponible, la OMS concluyó que fumar se relaciona con una mayor gravedad de la enfermedad, y un mayor riesgo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y muerte en pacientes hospitalizados (16).

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** Los resultados clínicos de diversos estudios hasta el momento fueron similares entre los pacientes con y sin asma. Además, se ha visto que el uso de corticosteroides inhalados en pacientes asmáticos se relacionó con menor mortalidad respecto a pacientes de 50 años o más sin una afección respiratoria subyacente. En cuanto al riesgo de enfermedad grave, sí se ha visto un incremento en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (16).

- **Cáncer:** existe un mayor riesgo de infección, enfermedad grave y mortalidad en los individuos con cáncer. Es probable que se deba a tratamientos inmunosupresores o visitas recurrentes al hospital. Además, necesitan con mayor frecuencia asistencia respiratoria respecto a la población general. Las neoplasias hematológicas se relacionan con un mayor riesgo de mortalidad (debido probablemente al mayor grado de inmunosupresión utilizado en el tratamiento de estos pacientes), seguidas del cáncer de pulmón (17).

- **Deterioro cognitivo:** Las personas con demencia pueden tener un mayor riesgo de infección y enfermedad grave; sin embargo, la evidencia es limitada. No obstante, sí presentan un mayor riesgo de mortalidad a corto plazo. Los pacientes con demencia tienen más probabilidades de ser vulnerables a padecer enfermedades como hipertensión, diabetes y neumonía, y de estar inmunocomprometidos. La tasa de

mortalidad agrupada de pacientes sin demencia fue del 20% frente a un 39% de aquellos con demencia (18).

- **Pacientes institucionalizados:** Las personas residentes en centros de larga estancia tienen un mayor riesgo de infección y enfermedad grave. En el Reino Unido, los residentes de hogares de ancianos representaron aproximadamente un tercio del número total de muertes. Entre las posibles causas se encuentran la escasez de equipo de protección personal, una población vulnerable y la falta de pruebas para la detección de brotes a tiempo (19).
- **Alteraciones de laboratorio:** Varios resultados de laboratorio se han asociado con peor pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-2, recogidos en la *tabla 1*.

Tabla 1. Alteraciones analíticas relacionadas con peor pronóstico.

Alteración	Umbral
<i>Aumento en:</i>	
Dímero D	>1000 ng/mL
Proteína C reactiva (PCR)	>100 mg/L
Lactato deshidrogenasa (LDH)	>245 U/L
Troponina	>2x límite superior de la normalidad
Ferritina	>500 mcg/L
Creatinfosfoquinasa (CPK)	>2x límite superior de la normalidad
<i>Descenso en:</i>	
Linfocitos totales	<800/microL

Las enfermedades subyacentes más comunes en pacientes fallecidos fueron hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares (20).

4.- Tratamiento y manejo clínico según gravedad.

- **Asintomático:** no existe tratamiento específico, se realiza aislamiento domiciliario según las recomendaciones del Ministerio de Sanidad. En pacientes de alto riesgo se puede plantear seguimiento por vía telefónica (21).
- **Leve:** mismas indicaciones que para el estadio asintomático añadiendo el tratamiento analgésico con paracetamol en el caso de presentar síntomas (21).
- **Moderada o grave:** en los casos en los que hay insuficiencia respiratoria, es preciso el ingreso hospitalario. Se recomienda pruebas diagnósticas para valorar la evolución de la enfermedad: radiografía de tórax para valorar la posibilidad de neumonía, analítica con: hemograma y bioquímica, proteína C reactiva, ferritina, dímero D. También se debe considerar la recogida de muestras microbiológicas con el objetivo de descartar infección bacteriana, así como ampliar la analítica con IL-6, procalcitonina, troponinas; hacer uso de scores pronósticos y TC de tórax para el estadiaje de gravedad y descartar TEP (21).

Está indicado el paracetamol, profilaxis tromboembólica y soporte ventilatorio en caso de insuficiencia respiratoria. Considerar además tratamiento antibiótico si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en resultados de estudios microbiológicos.

En los casos donde el paciente se encuentra en la fase virémica en los primeros 7 días de la enfermedad con empeoramiento clínico y necesidad del aumento del soporte ventilatorio se aconseja el uso de fármacos antivirales:

- Remdesivir: análogo de nucleótido, que interfiere con la polimerización del ARN del virus. En un principio se creó como tratamiento del virus del Ébola, pero ha demostrado actividad in vitro también para otros virus, incluyendo el coronavirus (22). Su uso está recomendado en pacientes que lleven menos de 10 días desde el inicio de los síntomas. Ha demostrado disminuir el tiempo de recuperación y la duración del tratamiento en general es de 5 días. No disminuye la mortalidad (23).

Este fármaco intravenoso está autorizado para el tratamiento del COVID-19 en adultos y adolescentes (mayores de 12 años y con un peso superior a los 40 kg)

ingresados con neumonía y que requieran oxigenoterapia de bajo flujo (<15L/min) para mantener SatO₂>94%. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con eFG<30 mL/min y elevación de transaminasas (≥ 5 x límite superior normalidad, y no debe iniciarse en pacientes con necesidad de oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o ECMO oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (23).

Si el paciente presenta una evolución hacia la fase inflamatoria con aparición de infiltrados neumónicos y una evolución superior a la semana se recomienda el uso de fármacos antiinflamatorios:

- Dexametasona: se aconseja si para mantener una SatO₂>94% es necesario O₂ de bajo flujo. El uso de corticosteroides sistémicos en pacientes graves ha supuesto un impacto positivo en la supervivencia de estos pacientes, siendo la dexametasona el principio activo más utilizado y que mayor beneficio ha demostrado. Se recomienda una duración de entre 7 y 14 días a dosis bajas: dexametasona de 6 a 7,5 mg/día o hidrocortisona de 160 a 200 mg/día (24).
- Tocilizumab: se trata de un anticuerpo monoclonal, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citoquinas asociado al tratamiento con CART (terapia de Células T con Receptor de Antígeno Quimérico -con el fin de disminuir la inflamación en el momento de administrar el tratamiento). Actualmente, no existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia de Tocilizumab en el tratamiento de SARS-CoV-2. No obstante, es el primer agente que se ha utilizado para intentar frenar la fase inflamatoria de la infección por lo que, en ausencia de los resultados de ensayos clínicos, es con el que más experiencia se cuenta (22).

Un metaanálisis ha demostrado que reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 (25). Su uso está recomendado juntamente con dexametasona en los pacientes con SatO₂<92% (basal o con O₂ de bajo flujo) y PCR >75 mg/L o si necesita O₂ de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación mecánica. En ciertos casos se puede combinar el uso de

fármacos antivirales y antiinflamatorios, aunque no se ha demostrado mejoría de la supervivencia con su uso combinado (21).

- **Crítica:** es el caso de los pacientes graves que precisan soporte ventilatorio invasivo o de alto flujo y requiere su ingreso en Unidad de Cuidados Respiratorios Especiales (UCRE) o UCI. Se recomienda Dexametasona por su evidencia en la disminución de la mortalidad. Presenta su máximo beneficio en pacientes críticos con ventilación mecánica (24). No se debe iniciar Remdesivir en pacientes críticos. Sólo continuar con él si se había iniciado en estadios más precoces (21).

A lo largo de la evolución de la infección por SARS CoV-2 se han usado otros fármacos que están desaconsejados en la actualidad por falta de evidencia científica en los diversos ensayos clínicos aleatorizados (21):

- Hidroxicloroquina.
- Hidroxicloroquina + azitromicina.
- Lopinavir/ritonavir e Interferon.

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. Estudiar e identificar factores de riesgo cardiovascular y enfermedades crónicas subyacentes en los pacientes que ingresan por COVID-19 en la Unidad COVID del Hospital Universitario de Canarias.
2. Analizar variables clínicas, analíticas y factores pronósticos de mortalidad en una cohorte de pacientes con infección COVID-19.

CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS

Los casos se obtuvieron de un registro basal del Servicio de Infecciones del HUC a través del acceso a historias clínicas para la recogida de datos en el programa informático SAP, con las claves de acceso de las tutoras. Los datos se analizaron con el programa SPSS ®.

3.1 - Sujetos de estudio:

Se incluyen en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de infección COVID-19 confirmada por PCR, que ingresan de forma correlativa en el servicio de Infecciones (Unidad COVID) del Hospital Universitario de Canarias durante el periodo de recogida de datos. Este abarca desde el 01 de septiembre hasta el 31 de diciembre del año 2020 (4 meses), correspondiente a la tercera ola de la pandemia. El tamaño muestral comprende un total de 417 pacientes.

3.2 - Variables recogidas:

VARIABLES	SUBCATEGORÍAS	
Edad		
Sexo		
Hábitos tóxicos	-Fumador	-Exfumador
	-Alcohol	-ExOH
	-Exfumador+alcohol	-Ninguno
Factores de riesgo cardiovascular	-Ninguno	-Dislipemia
	-HTA	-Obesidad
	-DM	-Sd. metabólico
Enfermedad de base cardiovascular	-Cardiopatía Isquémica	-Insf. cardiaca
	-Cardiopatía Hipertensiva	
	-Ictus	
Enfermedad pulmonar de base pulmonar	-Asma	-EPOC

Neoplasias	-Sí	-No
Deterioro Cognitivo	-Sí	-No
Institucionalización	-Sí	-No
Fecha de ingreso	-dd/mm/aa	
Síntomas	-Asintomático	-Tos
	-Disnea	-Cefalea
	-Anosmia/disgeusia	-Vómitos
	-Mialgia	-Fiebre
	-Astenia	-Otros
Fecha de inicio de los síntomas	-dd/mm/aa	
Fecha diagnóstico PCR		
Nº PCR paradiagnóstico,		
fecha PRC negativa, IGG		
positiva y fecha serología		
Presencia de Neumonía	-Sí	-No
Saturación al ingreso	-x%	
Valores analíticos y bioquímicos	- Linfocitos	- Leucocitos
	- Plaquetas	- Urea
	- INR	- GOT, GPT
	- Procalcitonina	- PCR
	- LDH, CPKNAC	- Troponina
	- ProBNP	- Ferritina
	- Dímero D	- IL6

Soporte ventilatorio	- Oxígeno, gafas o reservorio	- VMI
	- Alto flujo	- VMNI
Ingreso Uvi/Ucsi	- Sí	- No
IOT	- Sí	- No
Tratamiento	- Remdesivir	- Plasma
	- Dexametasona + Tocilizumab	
Complicaciones	- Trombosis	- Ictus
	- TVP	- TEP
	- Infección nosocomial	
Fecha alta/exitus	- dd/mm/aa	

3.3 - Aspectos éticos:

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético del HUC (CHUC 2021_39). Con el fin de cumplir con la política de privacidad se eliminaron todos los datos de identificación de los pacientes. Sólo tuvieron acceso a los datos de los pacientes las estudiantes encargadas de la recogida de datos y tutoras.

3.4 - Análisis estadístico:

Los datos fueron exportados y analizados en el programa SPSS® Statistics Processor, versión 25. Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas basales de los pacientes. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para diferenciar variables paramétricas de no paramétricas. Para comparar dos variables cualitativas se empleó la prueba Chi-cuadrado (X^2), y para variables cuantitativas el test T Student o U de Mann-Whitney. El análisis de supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier. Para ajustar por posibles co-variables se empleó el modelo de regresión de Cox.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Se analizó un total de 417 pacientes (55% varones), de edad media 69 ± 18 años y mediana de 73 (RI 55-84 años). Las características basales de los pacientes y diferencias entre sexos se recogen en la *tabla 2*.

Tabla 2. Características basales de los pacientes diferenciadas por sexo.

		Hombre (n=228)	Mujer (n=189)	T(z); p
Edad (años)		67 ± 18	71 ± 18	T= 2.29; p=0.022
Tóxicos	-Tabaco	122 (53.5%)	30 (15.9%)	X = 61.58; p<0.001
	-Alcohol	77 (33.8%)	6 (3.2%)	X = 58.78; p<0.001
Factores de riesgo cardiovascular	-HTA	106 (49.5%)	124 (65.6%)	X=9.94; p=0.002
	-DM	69 (31.3%)	67 (35.4%)	X=0.33; NS
	-Dislipemia	96 (44.9%)	109 (57.7%)	X=6.09; p=0.014
	-Obesidad	42 (19.6%)	54 (28.6%)	X=3.95; p=0.047
	-Síndrome metabólico	94 (43.9%)	117 (61.9%)	X=12.30; p<0.001

Enfermedad cardiovascular establecida	-CIC	18 (8.4%)	13 (6.8%)	X=0.16; NS
	-Cardiopatía hipertensiva	12 (5.6%)	17 (9.0%)	X=1.25; NS
	-ICC	14 (6.5%)	13 (6.9%)	X=0.00; NS
	-Ictus	10 (4.9%)	10 (5.3%)	X=0.00;NS
Enfermedad pulmonar previa	-Asma	10 (4.7%)	20 (10.6%)	X=4.27; p=0.039
	-EPOC	27 (12.6%)	6 (3.2%)	X=10.68; p=0.001
Neoplasias		39 (18.2%)	17 (9.0%)	X=6.29; p=0.012
Deterioro cognitivo		54 (25.2%)	51 (27.0%)	X=0.08; NS
Institucionalizados		58 (27.6%)	65 (36.9%)	X=3.41; p=0.065

Un total de 57 pacientes (13.7%) fallecieron en el ingreso, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Se analizan a continuación qué factores se relacionan con la mortalidad intrahospitalaria:

- **Estancia media**

Los pacientes que fallecen tienen una estancia media menor [mediana= 10 (RI 3-18 días)] que los supervivientes [mediana= 13 (RI 8-19 días)]; $Z=2.55$; $p=0.011$ (Figura 1).

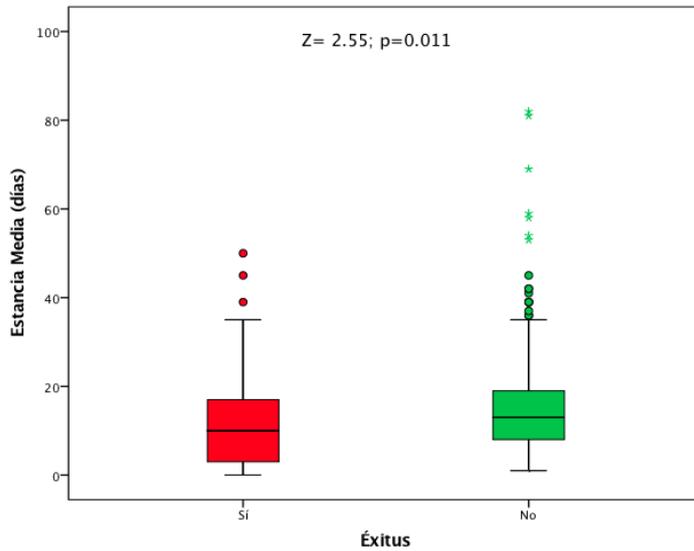


Figura 1. Comparación estancia media entre éxitos y vivos.

- **Edad**

Los pacientes con una edad superior a la mediana (73 años) fallecieron más (Log Rank= 29.04, $p<0.001$; Breslow=31.07; $p<0.001$) (Figura 2).

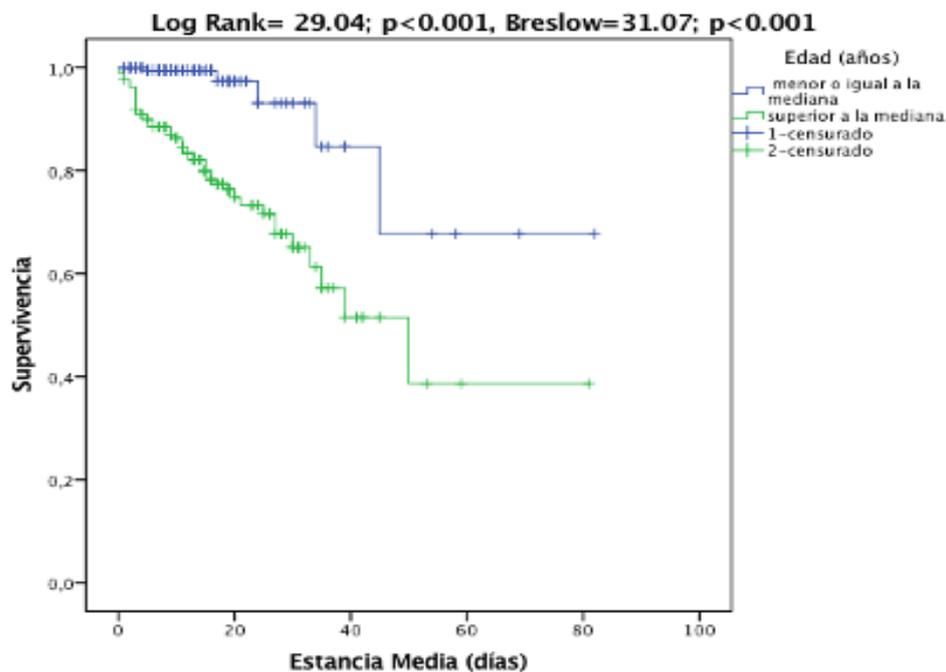


Figura 2. Curva de supervivencia entre los pacientes con edad superior a la mediana e inferior.

- **Hábitos tóxicos**

No se encontró asociación entre el tabaco y la mortalidad, ni entre el alcohol y la mortalidad.

- **Factores de riesgo cardiovascular**

La presencia de DM2 se relaciona con mayor mortalidad (Log Rank= 4.50, p=0.034; Breslow=2.36; p=0.13), al igual que el antecedente de síndrome metabólico (Log Rank= 3.90, p=0.048; Breslow=3.27; p=0.070). No se encontró relación con dislipemia, hipertensión arterial y obesidad.

- **Enfermedad cardiovascular**

El antecedente de enfermedad cardiovascular se relaciona con mayor mortalidad (Log Rank= 8.69, p=0.003; Breslow=9.52; p=0.002) (Figura 3).

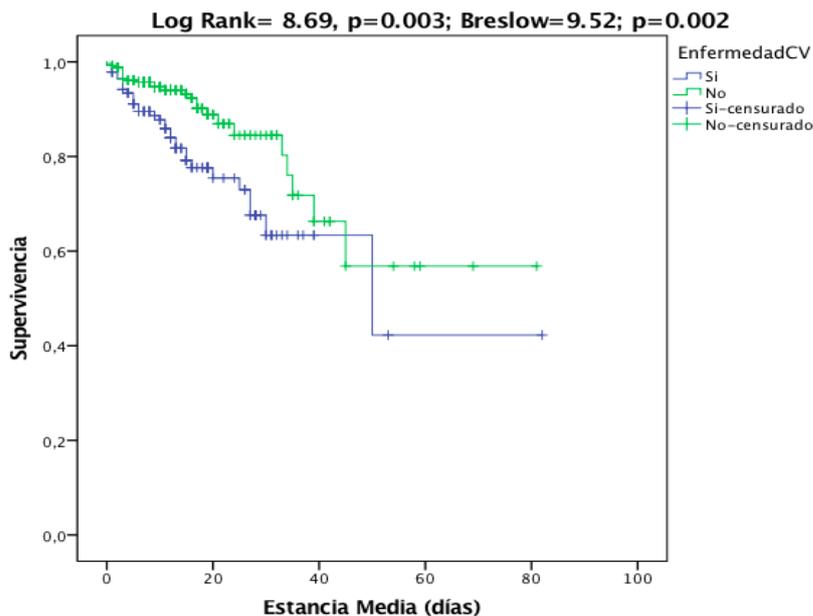


Figura 3. Curva de supervivencia entre los que tienen y están libres de enfermedad cardiovascular.

Si analizamos de forma independiente las diferentes patologías cardiovasculares encontramos que tanto la cardiopatía isquémica (Log Rank= 5.23, p=0.022; Breslow=4.43; p=0.035) (Figura 4), como la cardiopatía hipertensiva (Log Rank= 13.20 p<0.001; Breslow=9.68; p=0.002) (Figura 5) y la insuficiencia cardiaca congestiva se asociaron a mayor mortalidad. (Log Rank= 15.59, p<0.001; Breslow=11.92; p=0.001).

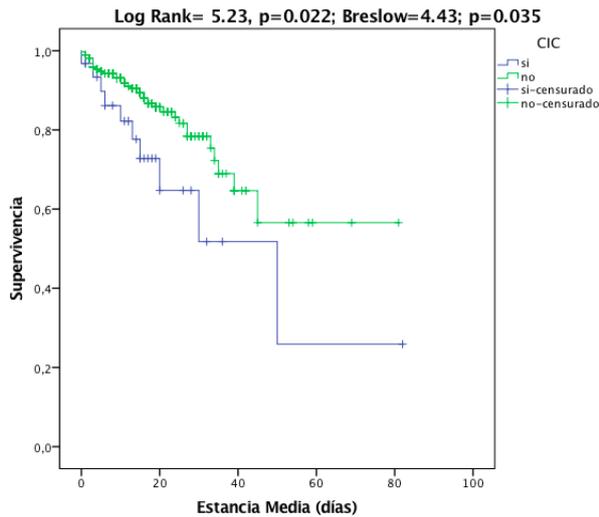


Figura 4. Curva de supervivencia entre pacientes con y sin cardiopatía isquémica.

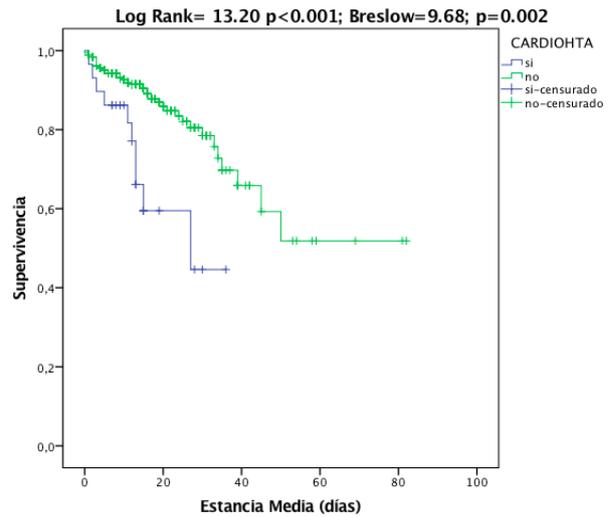


Figura 5. Curva de supervivencia entre pacientes con y sin cardiopatía hipertensiva.

- **Institucionalizados**

Los pacientes institucionalizados fallecen precozmente (Log Rank= 3.28, p=0.070; Breslow=7.37; p=0.007) (Figura 6).

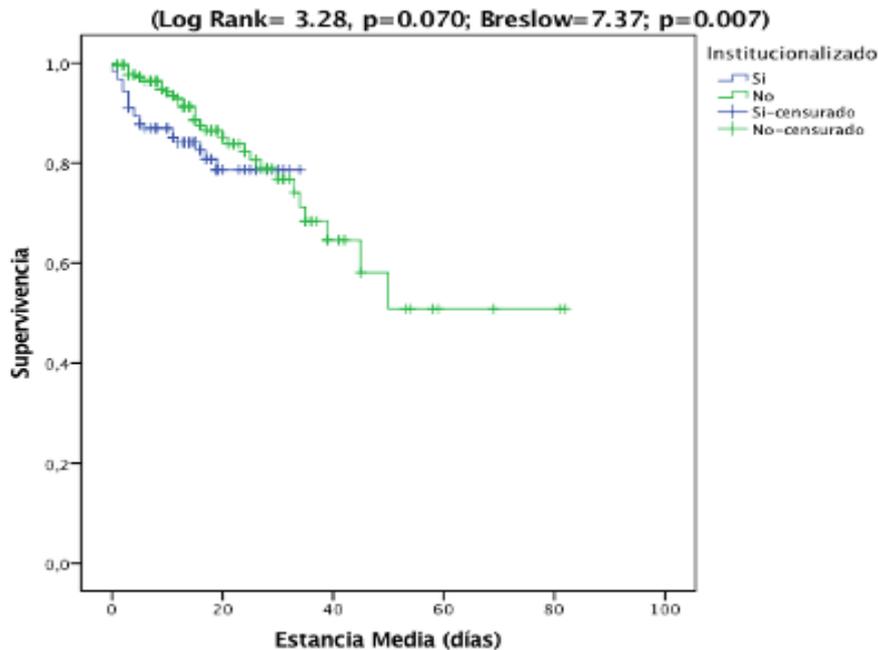


Figura 6. Curva de supervivencia entre los pacientes institucionalizados y no institucionalizados.

- **Enfermedad pulmonar previa**

No encontramos asociación entre Asma o EPOC y mortalidad.

- **Deterioro cognitivo**

La presencia de deterioro cognitivo se relaciona de forma estrecha con mayor mortalidad (Log Rank= 19.88, $p<0.001$; Breslow=18.85; $p<0.001$).

- **Neoplasia**

No se encontró mayor mortalidad en los pacientes con antecedentes de neoplasia.

- **Variables clínicas**

Los pacientes que desarrollaron clínica presentaban menos supervivencia (Log Rank= 8.85, $p=0.003$; Breslow=4.80; $p=0.028$) (Figura 7).

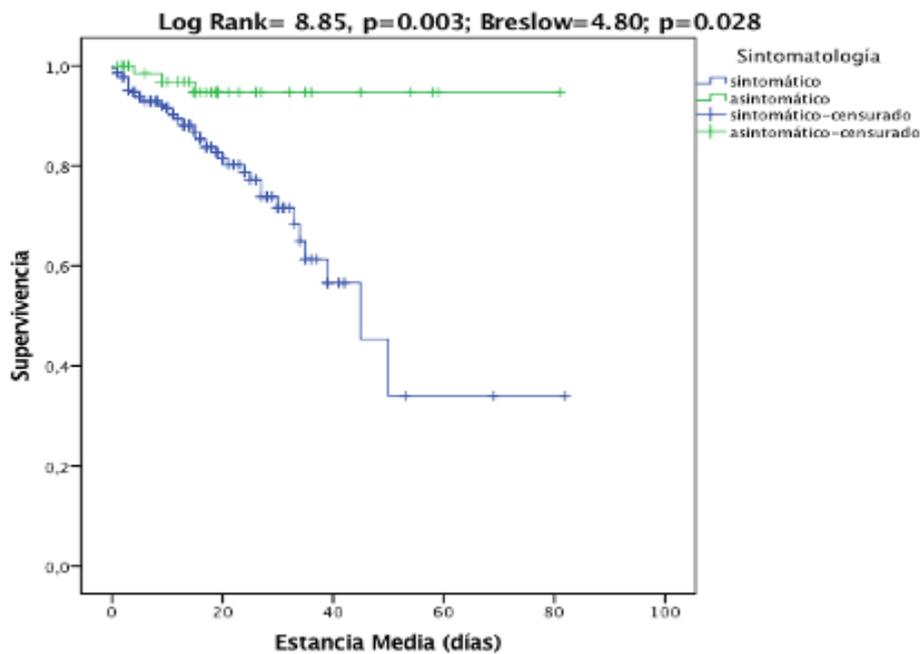


Figura 7. Curva de supervivencia entre los pacientes que desarrollan clínica y los que no.

Dentro de los síntomas analizados el hecho de referir disnea se asoció de forma muy significativa con la mortalidad (Log Rank= 23.00, $p<0.001$; Breslow=17.75; $p<0.001$).

Al analizar la presencia de neumonía diagnosticada mediante Rx Tórax se encontró que la presencia de neumonía se asoció a mayor mortalidad. (Log Rank= 18.09, $p<0.001$; Breslow=13.60; $p<0.001$) (Figura 8).

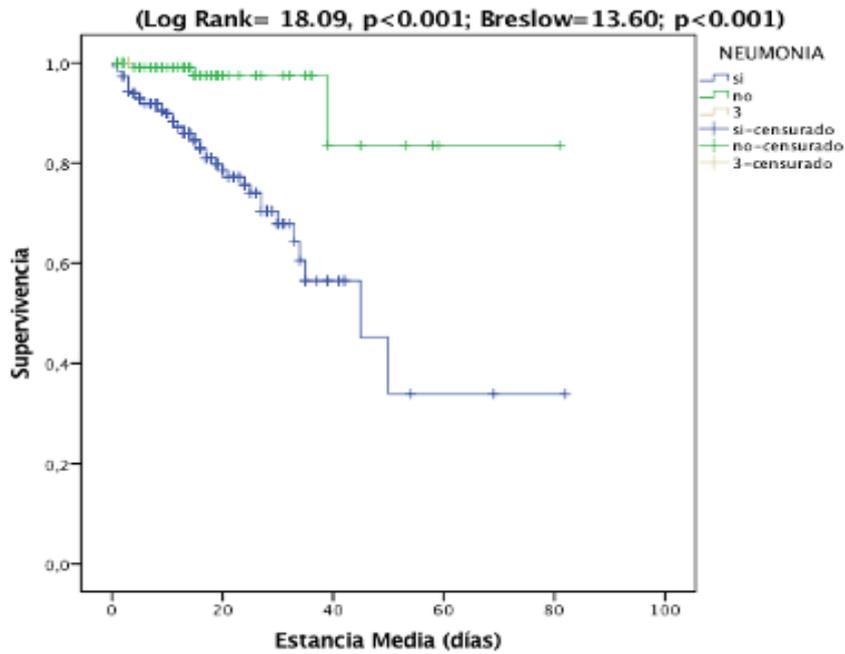


Figura 8. Curva de supervivencia entre pacientes con y sin presencia de neumonía.

- **Variables analíticas**

Las alteraciones analíticas que se relacionaron con mayor mortalidad se muestran en la *tabla 3*.

Tabla 3. Alteraciones analíticas con mayor mortalidad asociada.

	<i>Éxitus</i> (n=57)	Supervivientes (n=360)	Z, p
Saturación de O2 (%)	89 ± 7 91 (85-94)	94 ± 5 95 (92-97)	Z= 5.67 P<0.001
Leucocitos (/mm3)	9528 ± 5321 8170 (6370-11545)	7110 ± 7285 6120 (4400 – 8475)	Z=4.45 P<0.001
Linfocitos (/mm3)	855 ± 464 890 (470-1105)	1248 ± 767 1080 (750-1600)	Z=4.15 P<0.001
Plaquetas(/mm3)	2003211 ± 95580 194000 (136000-239000)	216590 ± 89054 203000 (157000-261500)	Z=1.40 NS
VPM (fL)	11 ± 1 11 (10-12)	11 ± 1 11 (10-11)	Z=2.36 P=0.018
Urea (mg/dL)	79 ± 46 71 (47-97)	40 ± 24 33 (25 – 47)	Z=7.91 P<0.001
Creatinina	1.67 ± 1.29 1.37 (0.97-1.99)	0.93 ± 0.56 0.83 (0.69 – 1.02)	Z= 6.76 P<0.001
INR	1.30 ± 0.95 1.08 (0.99-1.23)	1.22 ± 1.12 1.03 (0.98 – 1.13)	Z=1.82 P=0.069

GOT (U/L)	140 ± 640 35 (21-53)	39 ± 54 30 (20-42)	Z=1.63 NS
GPT (U/L)	110 ± 556 18 (13-35)	36 ± 58 21 (14- 37)	Z=1,19 NS
PCR (mg/L)	128 ± 99 125 (41-196)	61 ± 64 43 (12-86)	Z=5.14 P<0.001
Procalcitonina (ng/mL)	0.90 ± 1.64 0.33 (0.12-0.99)	0.31 ± 1.32 0.08 (0.05-0.16)	Z=6.61 P<0.001
LDH (U/L)	575 ± 1239 327 (276 – 504)	277 ± 109 255 (204-316)	Z=4.70 P<0.001
CPKNAC (U/L)	233 ± 473 82 (55 – 129)	253 ± 699 86 (43-180)	Z=0.22 NS
Troponina (ng/mL)	58.66 ± 51.75 39.60 (16.80 – 100.80)	21.17 ± 42.88 9.07 (5.45-20.00)	Z=3.10 P=0.002
NT proBNP (pg/mL)	6059 ± 9343 2150 (820 – 6111)	1230 ± 3550 388 (82-1164)	Z=4.73 P<0.001
Ferritina (mg/dL)	1976 ± 6700 718 (307-1450)	639 ± 1167 351 (168-711)	Z=3.65 P<0.001
Dímero D (ng/mL)	4552 ± 9065 1632 (771 - 4610)	2144 ± 8708 795 (443-1243)	Z=4.74 P<0.001
Interleucina-6 (pg/mL)	134.06 ± 180.06 58.50 (34.53 – 122.50)	61.81 ± 139.06 19.80 (6.87-50.65)	Z=2.87 P=0.004

- **Soporte ventilatorio**

La mayor parte de los pacientes se trataron con oxigenoterapia convencional (83%). El resto de soporte ventilatorio empleado se refleja en la *Figura 9*.

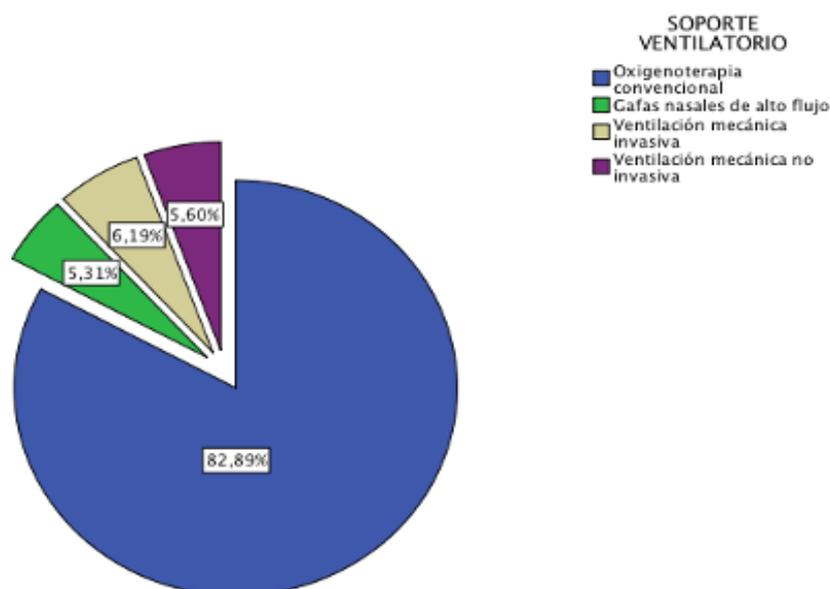


Figura 9. Porcentaje de tipo de soporte ventilatorio utilizado.

- **Ingreso en unidades de críticos:**

Ingresaron en una unidad 46 pacientes (11%) con una estancia media de 14 ± 12 días. El ingreso en unidad no se relacionó con mayor mortalidad (Log Rank=0.00, NS; Breslow=0.64; NS) ni tampoco la necesidad de intubación orotraqueal (Log Rank= 0.01, NS; Breslow=0.99; NS).

- **Complicaciones:**

Se identificó un porcentaje muy bajo de complicaciones: sólo 5 episodios de trombosis (4 TEP y 1 TVP), 1 ictus y 28 infecciones nosocomiales. No se identificó mayor riesgo de mortalidad en estos casos.

- **Tratamiento:**

Los tratamientos más frecuentemente empleados fueron: la dexametasona en 279 pacientes (67%), el Remdesivir en 61 pacientes (15%) y en casos seleccionados el empleo simultáneo de Tocilizumab y Dexametasona 58 pacientes (14%). En 25 pacientes (6%) ingresados en unidad se utilizó plasma hiperinmune. En el análisis de supervivencia los pacientes con tratamiento corticoideo fallecieron más a largo plazo (Log Rank= 5.47, $p=0.019$; Breslow=2.09; NS).

Al realizar un análisis de COX se encontró que la edad superior a la mediana, la presencia de disnea y de deterioro cognitivo fueron las variables relacionadas de forma independiente con la mortalidad, por ese orden.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

La infección por COVID-19 a la luz de lo analizado en el presente estudio presenta una alta morbimortalidad. Dentro de nuestra serie de casos destaca que hay un aumento de mortalidad con la edad por encima de los 73 años (mediana). Existen en la literatura datos concordantes con nuestros resultados, en el metanálisis realizado por Alves VP *et al.* (19), donde se encuentra una relación exponencial entre la edad y la tasa de mortalidad por infección (IFR) para COVID-19. La tasa de mortalidad específica por edad estimada es muy baja para niños y adultos jóvenes (p. ej., 0,002% a los 10 años y 0,01% a los 25 años), pero aumenta progresivamente a 0,4% a los 55 años, 1,4% a los 65 años, 4,6% a los 75 años, y 15% a los 85 años.

La presencia de comorbilidades y antecedentes de riesgo cardiovascular aumentan de forma significativa la mortalidad en la enfermedad por SARS-CoV-2. En nuestra serie de casos destaca la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, la insuficiencia cardíaca y las cardiopatías isquémica e hipertensiva como los factores asociados con la mortalidad. Dentro de lo descrito en estudios publicados se corroboran nuestros datos. En el estudio de Tian W *et al.* (26); dónde la presencia de comorbilidades como hipertensión, cardiopatía coronaria y la diabetes se asociaron con un riesgo significativamente mayor de muerte entre los pacientes con COVID-19. En relación con la obesidad, nuestro trabajo recoge que un 24% de los pacientes eran obesos. Se obtienen datos similares en el trabajo de Petrilli *et al.*, donde describe un 26.8% de obesidad. Los pacientes con demencia que ingresan por COVID-19 en nuestro estudio fallecían más. Así en el metanálisis de Hariyanto *et al.*, donde se incluyen 24 estudios con la inclusión de 46391 pacientes con deterioro cognitivo se relaciona de forma estrecha un peor pronóstico en el desarrollo de la enfermedad, tanto en complicaciones como en mortalidad por SARS-CoV-2 (27). Los pacientes institucionalizados representan un alto porcentaje

de nuestra serie, un 33% de la muestra, son datos previsible por la alta proporción de comorbilidades que presentan.

En nuestra serie la presencia de la disnea y hallazgos radiológicos de neumonía, así como una saturación baja, linfopenia, elevación de la urea, creatinina, PCR, Procalcitonina, LDH, NT-proBNP, Ferritina, Dímero D y LDH se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con un aumento de mortalidad. Nuestros resultados son semejantes al estudio realizado por Lan Yang *et al.* donde los síntomas como la astenia, disnea, expectoración, hemoptisis y además la alteración de los niveles de leucocitos, LDH, Procalcitonina, Ferritina, Dímero D, eran factores independientes de mortalidad (28).

Llama la atención en nuestro estudio la baja tasa de complicaciones. Al evaluar la aparición de las mismas destaca la baja incidencia de trombosis, sólo 5 episodios de trombosis (1.1%) y 28 infecciones nosocomiales (6,7%). Estos datos contrastan con el estudio desarrollado por Helms *et al.*, hasta el 16.7% de los pacientes desarrollaron alguna trombosis (29). En cuanto a la proporción de las infecciones nosocomiales nuestros datos son semejantes a los descritos por otros autores con una prevalencia del 8.6% de infecciones nosocomiales (30). La baja prevalencia de los episodios de trombosis se puede explicar por la implantación de un protocolo de tromboprofilaxis y la dificultad a la hora de realizar pruebas diagnósticas.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

La mortalidad de los pacientes que ingresan por COVID-19 se asocia de forma significativa a la edad, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, cardiopatía isquémica y coronaria, así como el deterioro cognitivo.

La presencia de la disnea y hallazgos radiológicos de neumonía, así como una saturación baja, linfopenia, elevación de la urea, creatinina, PCR, Procalcitonina, LDH, NTproBNP, Ferritina, Dímero D y LDH se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con un aumento de mortalidad.

Hay una menor proporción de complicaciones asociadas como trombosis y bajo porcentaje de infecciones nosocomiales.

Otras variables analizadas como tóxicos, enfermedad pulmonar previa como EPOC y Asma, neoplasias, ingreso en unidades de críticos y la presencia de complicaciones no se asociaron a mayor mortalidad.

La búsqueda en nuestro estudio de un perfil clínico que se asocia a mayor mortalidad y por tanto, a peor pronóstico, refleja que se trata de un paciente institucionalizado, de edad avanzada, pluripatológico (Diabetes Mellitus 2, enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo), con disnea y neumonía en el transcurso de la enfermedad por COVID-19.

¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Con la vuelta a la normalidad, parece que la pandemia del COVID-19 está pasando a un segundo plano. Cada vez son menos las medidas preventivas que se mantienen por obligatoriedad, alegando a la responsabilidad individual de cada uno. La realización de este TFG nos ha recordado que nada más lejos de la realidad, las cifras de esta pandemia continúan ahí. Dada su magnitud y el indiscutible impacto mundial que ha tenido, la búsqueda de datos para la realización del estudio a la par que enriquecedora, nos ha resultado compleja debido a la gran cantidad de artículos publicados.

Nos hemos sumergido en una investigación propia cuyos resultados hemos podido corroborar con la bibliografía ya existente, que fortalece las bases de nuestros hallazgos. De esta forma, la realización de este Trabajo de Fin de Grado ha supuesto para nosotras la adquisición de un gran aprendizaje en cuánto al manejo de la información, hemos desarrollado nuestras habilidades a la hora de descartar toda referencia sin evidencia, así como para identificar los datos relevantes.

Por último, hemos podido entender de primera mano y con un aprendizaje basado en la experiencia, la utilidad de la estadística para el análisis de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 ;579(7798):265–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):707-708. doi: 10.1001/jama.2020.0757. PMID: 31971553.? Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
3. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 25 de marzo 2021. Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias
4. Organización Mundial de la Salud (2022). Tablero de la OMS sobre el coronavirus (COVID-19).
5. Instituto Nacional de Estadística (2022). Información estadística para el análisis del impacto de la crisis COVID-19.
6. Headquarters WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Who.int. World Health Organization; 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
7. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, et al. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):931-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30567-5. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32164834; PMCID: PMC7158572. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30567-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30567-5/fulltext)

8. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2022 Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
9. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/ COVID persistente (2021). Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Versión 1.0
10. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. PMID: 33692530; PMCID: PMC7611399. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01292-y>
11. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368. PMID: 32729939. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26368>
12. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1416-1424. doi: 10.1080/13685538.2020.1774748. PMID: 32508193. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>
13. Zhou Y, Chi J, Lv W, et al Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Feb;37(2): e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32588943; PMCID: PMC7361201.
14. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B et al (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 81(2), e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>

15. Azevedo, Rafael Bellotti et al. “Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review.” *Journal of human hypertension* vol. 35,1 (2021): 4-11. doi:10.1038/s41371-020-0387-4
16. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1915-1921. doi:10.1002/jmv.25889
17. Liu GE, Cai W, Liu H et al Malignancy is a risk factor for higher COVID-19 severity:A meta-analysis [published online ahead of print, 2021 May 23]. *Turk J Med Sci.* 2021;10.3906/sag-2101-192. doi:10.3906/sag-2101-192
18. Alonso-Lana, Silvia, Ruiz A, et al. “Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia.” *Frontiers in aging neuroscience* vol. 12 588872. 26 Oct. 2020, doi:10.3389/fnagi.2020.588872
19. Alves VP, Casemiro FG, Araujo BG, et al. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(15):8008. Published 2021 Jul 29. doi:10.3390/ijerph18158008
20. Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, et al. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Oct 23;15(10):e0241265. doi: 10.1371/journal.pone.0241265. PMID: 33095835; PMCID: PMC7584167. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241265>
21. J. Ramón Arribas, C. Garcia-Vidal, J. Ramón Paño *et al.* Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Seimc.org 2020. Disponible en: <https://covid19.seimc.org/index.php/recomendaciones-seimc-para-el-manejo-clinico-de-pacientes-con-covid-19/>

22. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%919119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
23. J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
24. Papel de los corticosteroides en pacientes con COVID-19. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Seimc.org. 2020. Disponible en: <https://covid19.seimc.org/index.php/papel-de-los-corticosteroides-en-pacientes-con-covid-19/>
25. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection 2021 Feb;27(2):215-227. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.036. PMID: 33161150; PMCID: PMC7644182.
26. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020 Oct;92(10):1875-1883. doi: 10.1002/jmv.26050. PMID: 32441789; PMCID: PMC7280666. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26050>
27. Hariyanto TI, Putri C, Arisa J, et al. Dementia and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2021 Mar-Apr;93:104299. doi: 10.1016/j.archger.2020.104299. PMID: 33285424; PMCID: PMC7674980. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2020.104299>

28. Yang L, Jin J, Luo W, et al. Risk factors for predicting mortality of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 30;15(11):e0243124. doi: 10.1371/journal.pone.0243124. PMID: 33253244; PMCID: PMC7703957. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243124>
29. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x. PMID: 32367170; PMCID: PMC7197634. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
30. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr;27(4):520-531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018. PMID: 33418017; PMCID: PMC7785281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>