

REUE | Original

Estudio de las diferentes causas de mortalidad en pacientes con COVID-19. Cohorte HUBCOVID365

Arantxa Albert¹, Javier Jacob^{1,2,3}, José Carlos Ruibal¹, Pierre Malchair¹, Ferrán Llopis¹, Carles Ferre¹, en representación del Grupo de Trabajo sobre la atención de la COVID-19 en Urgencias (HUBCOVID365)

OBJETIVOS. Describir, en pacientes con COVID-19, las diferentes causas de mortalidad, analizar las variables predictoras y si existen diferencias entre ellos.

MATERIAL Y MÉTODO. Pacientes de la cohorte retrospectiva HUBCOVID365, diagnosticados de COVID-19 entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020. Se investigaron las variables predictoras de las diferentes causas de mortalidad y se calcularon las odds ratio (OR) ajustadas. Se analizan las diferencias entre las cuatro categorías de mortalidad y se completó el análisis con curvas de supervivencia al año de seguimiento.

RESULTADOS. Se identificaron 1.601 pacientes, de los cuales fallecieron 276 (17,6%): 209 (75,7%) por lesión pulmonar única, 34 (12,3%) por sepsis, 24 (8,7%) por causa cardiovascular y 9 (3,3%) por otras causas. Las OR ajustadas de las variables predictoras de mortalidad total y lesión pulmonar única fueron: edad 1,09 (IC 95%: 1,06-1,12) y 1,11 (IC 95%: 1,07-1,15), disnea 2,75 (IC 95%: 1,68-4,51) y 2,08 (IC 95%: 1,18-3,66), presión arterial sistólica < 100 mmHg 3,82 (IC 95%: 1,77-8,23) y 3,27 (IC 95%: 1,36-7,84), frecuencia respiratoria > 24 rpm 1,72 (IC 95%: 1,05-2,79) y 2,21 (IC 95%: 1,27-3,84), saturación basal de O₂ < 92% 2,54 (IC 95%: 1,48-4,37) y 2,34 (IC 95%: 1,28-4,28) y D-dímero ≥ 1.000 ng/ml 2,69 (IC 95%: 1,55-4,69) y 2,12 (IC 95%: 1,14-3,93); respectivamente. La mortalidad por sepsis se asoció al ingreso en cuidados intensivos y a ventilación mecánica invasiva. Las curvas de supervivencia mostraron diferencias significativas en la mortalidad por lesión pulmonar única.

CONCLUSIÓN. Los pacientes con COVID-19 que fallecen presentan sobre todo mortalidad relacionada con la lesión pulmonar única, seguida de la asociada a sepsis. Existen pocas diferencias en las variables predictoras y comparaciones según la tipología de mortalidad. En base a ello, se deben seguir estableciendo protocolos generales de profilaxis trombótica y de complicaciones sépticas en todos los pacientes que presentan COVID-19 grave.

Palabras clave: COVID-19. Mortalidad. Neumonía. Cardiovascular. Infección. Lesión pulmonar.

Causes of death in patients with COVID-19: the HUBCOVID365 cohort findings

OBJECTIVES. To describe the causes of death in patients with COVID-19, analyze risk factors, and explore whether predictors differed according to cause of death.

MATERIAL AND METHODS. Data for the study cohort was gathered retrospectively by the working group on emergency care for patients with COVID-19 (HUBCOVID365) between March 1 and April 30, 2020. The group studied predictors of death from different causes and calculated adjusted odds ratios (ORs). Differences between 4 causes of death were analyzed, and 1-year survival curves were constructed.

RESULTS. We included 1601 patients and identified 276 deaths (17.6%): 209 deaths (75.7%) were due to a single lung injury, 34 (12.3%) were due to sepsis, 24 (8.7%) to cardiovascular complications, and 9 (3.3%) to other events. The adjusted ORs (95% CIs) for predictors of mortality overall and death due to lung injury, respectively, were age, 1.09 (1.06-1.12) and 1.11 (1.07-1.15); dyspnea 2.75 (1.68-4.51) and 2.08 (1.18-3.66); systolic blood pressure less than 100 mmHg, 3.82 (1.77-8.23) and 3.27 (1.36-7.84); respiratory rate over 24 rpm, 1.72 (1.05-2.79) and 2.21 (1.27-3.84); resting oxygen saturation less than 92%, 2.54 (1.48-4.37) and 2.34 (1.28-4.28); and D-dimer level 1000 ng/mL or higher, 2.69 (1.55-4.69) and 2.12 (1.14-3.93). Mortality attributed to sepsis was associated with intensive care unit admission and invasive mechanical ventilation. The survival curve for lung injury was significantly different from the others.

CONCLUSION. Patients with COVID-19 died mainly because of lung injury. Sepsis was the second most frequent cause of death. We detected few differences in predictors of death from different causes. These findings suggest that protocols for general measures to prevent thrombotic and septic complications should be continued for all patients with severe COVID-19.

Keywords: COVID-19. Mortality. Pneumonia. Cardiovascular complications. Infection. Lung injury.

Filiación de los autores: ¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ²Universitat de Barcelona, España. ³Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), España.

Correspondencia: Javier Jacob. Servicio de Urgencias. Hospital Universitari de Bellvitge. Universitat de Barcelona. C/ Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, España.

E-mail: jjacob@bellvitgehospital.cat

Información del artículo: Recibido: 14-4-2023. Aceptado: 10-5-2023. Online: 2-6-2023.

Editor responsable: Guillermo Burillo-Putze.

Introducción

La infección por COVID-19 es una enfermedad de alcance mundial. Más de 645 millones de personas se han infectado en todo el mundo, con más de 6,5 millones de muertes¹. Desde su inicio ha tenido un impacto importante en la organización sanitaria en todos los niveles asistenciales²⁻⁷. Su presentación clínica abarca desde formas asintomáticas o poco sintomáticas (fiebre, tos seca, astenia, mialgias, diarrea, cefalea, alteraciones del sentido del olfato o del gusto), hasta formas graves con neumonía bilateral, que cursan con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), precisando ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) para soporte vital invasivo, presentando una elevada mortalidad. Esto ha convertido a esta infección en una de las principales causas de muerte en el mundo⁸. Además, es frecuente la coexistencia con otras situaciones clínicas, como las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, que hacen que los pacientes sean más vulnerables, con presentaciones más graves y mayor mortalidad⁹. Incluso para la propia infección favorece la agudización de procesos crónicos y la aparición de complicaciones inusuales, especialmente de tipo cardiovascular¹⁰⁻¹⁴. Por todo ello, existe cierta dificultad inicial para identificar la asociación causal entre la infección y la causa de la muerte. Esto sucede porque se pueden considerar diferentes escenarios al interpretar las muertes por COVID-19: la lesión pulmonar única, la aparición de complicaciones cardiovasculares o sépticas, e incluso en algunos casos ser el COVID-19 un epifenómeno^{15,16}.

El objetivo del presente trabajo es describir los diferentes causas de mortalidad en los pacientes con infección COVID-19, investigar sus variables predictoras, y analizar si existen diferencias entre ellos.

Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en el servicio de urgencias del Hospital Universitario de Bellvitge. Se trata de un hospital de tercer nivel, centro de referencia comunitario para 201.192 habitantes de L'Hospitalet y el Prat de Llobregat y centro referente en los procesos que requieren de alta tecnología para más de 2 millones de habitantes de las áreas Metropolitana Sur, Campo de Tarragona y Tierras del Ebro. Se recogieron todos los casos de COVID-19 agudo que consultaron en nuestro servicio de urgencias hospitalarias (SUH), entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020. La definición de caso fue cualquier paciente, de 18 o más años, que consultó por clínica de infección aguda por COVID-19 y un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa tomada mediante hisopo del aspirado nasofaríngeo en el momento de la admisión en urgencias. Se reclutó únicamente el primer episodio de consulta en urgencias, que definió el caso índice. Los detalles y características de estos pacientes ya han sido previamente publicados¹⁷.

Diseño y selección de variables

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, con seguimiento al año (cohorte HUBCOVID365). Para la ob-

tención de los datos se realizó la revisión de la historia clínica de urgencias, de hospitalización y de atención primaria. Los investigadores asociados al proyecto fueron los responsables de la asignación final del diagnóstico de COVID-19 y de definir si la mortalidad estaba relacionada directamente con la infección u ocurrió por otro motivo.

Se recogieron un total de 37 variables: dos demográficas (edad y género), 12 comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia cardiaca crónica, cardiopatía isquémica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, accidente vascular cerebral, hepatopatía crónica, deterioro cognitivo previo, neoplasia activa, tratamiento inmunosupresor), los días desde el inicio de la clínica, cinco síntomas en urgencias (fiebre, tos, disnea, gastrointestinales –diarreas, náuseas o vómitos–, anosmia o ageusia), cinco signos (temperatura, presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca –FC–, frecuencia respiratoria, saturación basal de oxígeno), siete hallazgos de laboratorio (proteína C reactiva, alanina aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, leucocitos, linfocitos, plaquetas, D-dímero), dos hallazgos radiológicos (infiltrados pulmonares, afectación unilateral o bilateral), y cinco necesidades de soporte (ventilación mecánica no invasiva, terapia con alto flujo con cánulas nasales, ventilación mecánica invasiva (VMI), corticoterapia, e ingreso en una unidad de cuidados intensivos-UCI).

La variable de resultado fue la mortalidad al año de seguimiento. Todos los casos fueron revisados por el mismo equipo investigador y únicamente se incluyeron los casos en los que la muerte se relacionó con el episodio índice. El grupo investigador definió cuatro categorías para la mortalidad: 1) mortalidad debida a lesión pulmonar aguda por la infección y sin otra causa potencialmente mortal asociada, 2) mortalidad cardiovascular que incluye muerte por insuficiencia cardiaca aguda, síndrome coronario agudo, tromboembolismo pulmonar, accidente vascular cerebral e isquemia arterial aguda; 3) mortalidad por complicaciones sépticas y 4) mortalidad por otras causas, que no incluyese ninguna de las anteriores.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes. Las medidas de asociación de éstas se analizaron con la prueba de ji cuadrado (o test exacto de Fisher según correspondiera) y ANOVA de un factor para las comparaciones de más de dos categorías. Las variables cuantitativas fueron descritas con la media y la desviación estándar (DE), si seguían una distribución normal, que se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, o con la mediana y el rango intercuartil (RIC), en caso contrario. Las medidas de asociación de éstas se calcularon mediante la prueba de t de Student o la prueba U de Mann-Whitney en las variables que no seguían una distribución normal. Las variables continuas se hicieron dicotómicas en función de unos valores de corte con significado clínico.

Para el estudio de la mortalidad se realizaron tres tipos de comparaciones. En la primera se investigaron las

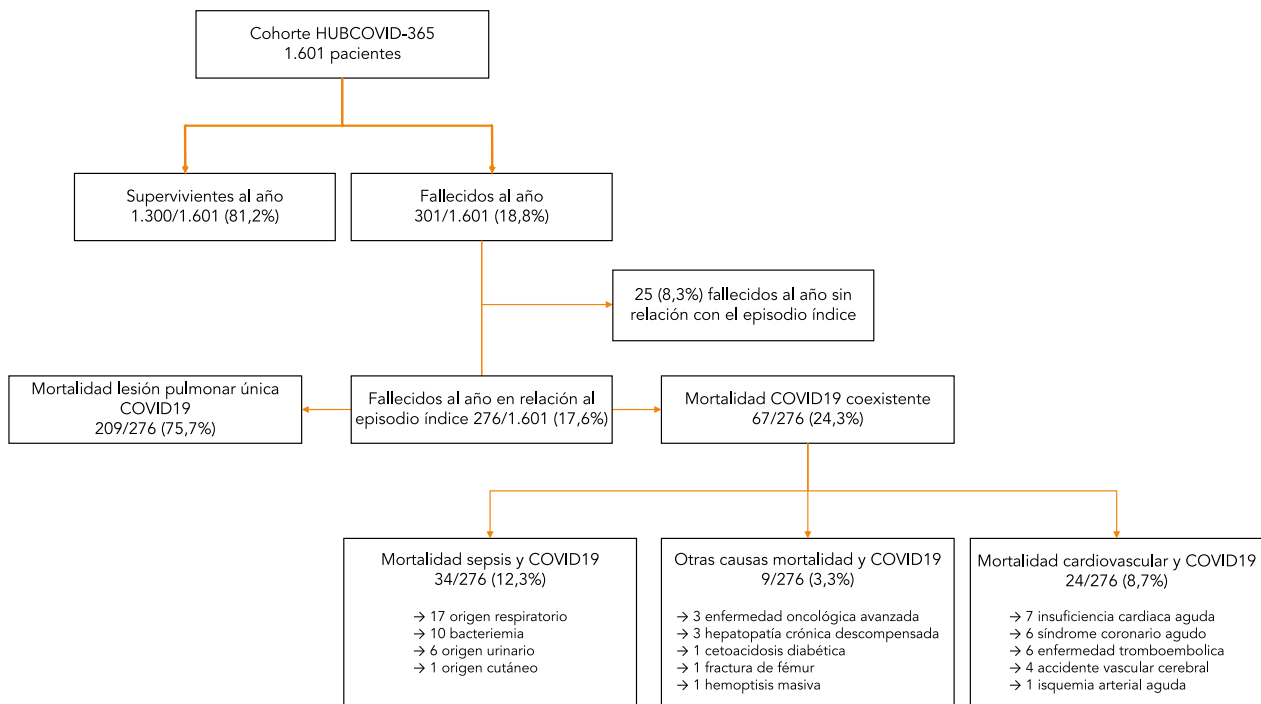


Figura 1. Diagrama de flujo de la cohorte HUBCOVID19.

variables predictoras de mortalidad total y por lesión pulmonar única en el episodio índice al año de seguimiento. En la segunda, se analizaron si existían diferencias entre la mortalidad por lesión pulmonar única y por otros tipos de mortalidad con COVID-19 asociado. Finalmente se analizaron las diferencias entre las cuatro categorías definidas de mortalidad (lesión pulmonar aguda, séptica, cardiovascular, otras causas). Para medir la magnitud de la asociación de las variables predictoras para la mortalidad, se calcularon las *odds ratio* (OR) ajustadas, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Esto se realizó con un análisis de regresión logística, con aquellas variables que en el estudio univariante habían mostrado diferencias estadísticamente significativas. El estudio comparativo de los tipos de mortalidad se completó con un análisis de las curvas de supervivencia al año, utilizando un modelo de Kaplan-Meier para la comparación entre las curvas, que se contrastó con el estadístico de *log-rank*. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de *p* era igual o inferior a 0,05 o cuando el IC 95% de las OR excluía el valor 1. El programa estadístico utilizado fue el IBM SPSS Statistics V26.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge (referencia PR182/20). Dado el carácter retrospectivo del estudio, la exención del consentimiento informado escrito fue concedida. Para la realización de este estudio se siguieron los principios éticos de la Declaración de Helsinki sobre investigación en humanos. La utilización de la base de datos se realizó con los pacientes codificados, para preservar el anonimato.

Resultados

Se revisaron un total de 1.601 pacientes que presentaron infección aguda COVID-19 confirmada en el momento del ingreso. En la Figura 1 se observa que fallecieron en relación con el episodio agudo un total de 276 pacientes al año de seguimiento. De éstos, 209 (75,7%) fallecieron por lesión pulmonar única, 34 (12,3%) por sepsis, 24 (8,7%) cardiovascular y 9 (3,3%) por otras causas. En la Tabla 1 se describe la población total a estudio. La edad media fue de 62,1 años (DE 16,9), siendo el 55,5% varones. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (45,9%) y la dislipemia (37,2%). La mayoría de los pacientes presentaban síntomas a su llegada a urgencias, alteraciones analíticas, especialmente elevación de la LDH y linfopenia; y radiológicas con infiltrados pulmonares, sobre todo bilaterales. De las 39 variables estudiadas, 33 variables se asociaron con la mortalidad total y 34 con la mortalidad por lesión pulmonar única (Tabla 1). Sin embargo, en el análisis multivariante ajustado (Tabla 2) la mayoría de las variables perdieron la significación estadística, de manera que para la mortalidad total y por lesión pulmonar única las variables predictoras que coincidieron en ambos grupos fueron: edad OR 1,09 (IC 95%: 1,06-1,12) y 1,11 (IC 95%: 1,07-1,15), disnea 2,75 (IC 95%: 1,68-4,51) y 2,08 (IC 95%: 1,18-3,66), presión arterial sistólica < 100 mmHg 3,82 (IC 95%: 1,77-8,23) y 3,27 (IC 95%: 1,36-7,84), frecuencia respiratoria > 24 rpm 1,72 (IC 95%: 1,05-2,79) y 2,21 (IC 95%: 1,27-3,84), saturación basal O₂ < 92% 2,54 (IC 95%: 1,48-4,37) y 2,34 (IC 95%: 1,28-4,28) y D-dímero ≥ 1.000 ng/ml 2,69 (IC 95%: 1,55-4,69) y 2,12 (IC 95%: 1,14-3,93); respectivamente. En el análisis comparativo de los diferentes tipos de mortalidad (Tabla 3) hubo escasas diferencias en la mortalidad por lesión pulmonar única en comparación con las otras causas. Los pacientes fallecidos por lesión pulmonar única

Tabla 1. Características basales, del episodio agudo y variables predictoras de la mortalidad total y de la mortalidad por lesión pulmonar única COVID-19 del episodio índice al año de seguimiento

	Total N = 1.601 n (%)	Valores perdidos n (%)	Vivos N = 1.325 n (%)	Muerte total N = 276 n (%)	Muerte lesión única N = 209 n (%)	Valor p [†]	Valor p [‡]
Demográficas (n)							
Edad (años) [media (DE)]	62,1 (16,9)	0 (0,0)	59,0 (16,4)	77,1 (7,7)	78,5 (8,3)	< 0,001	< 0,001
Sexo masculino	889 (55,5)	0 (0,0)	697 (52,6)	192 (69,6)	146 (69,9)	< 0,001	< 0,001
Comorbilidades							
Hipertensión arterial	726 (45,9)	19 (1,2)	534 (40,8)	192 (70,1)	151 (72,6)	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus	343 (21,7)	20 (1,2)	242 (18,5)	101 (36,9)	81 (38,9)	< 0,001	< 0,001
Dislipemia	589 (37,2)	19 (1,2)	443 (33,9)	146 (53,3)	114 (54,8)	< 0,001	< 0,001
Insuficiencia cardiaca crónica	106 (6,7)	19 (1,2)	62 (4,7)	44 (16,1)	35 (16,8)	< 0,001	< 0,001
Cardiopatía isquémica crónica	91 (5,8)	19 (1,2)	59 (4,5)	32 (11,7)	26 (12,5)	< 0,001	< 0,001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	123 (7,8)	21 (1,3)	81 (6,2)	42 (15,4)	38 (18,4)	< 0,001	< 0,001
Insuficiencia renal crónica	200 (12,6)	19 (1,2)	135 (10,3)	65 (23,7)	53 (25,5)	< 0,001	< 0,001
Accidente vascular cerebral	98 (6,2)	20 (1,2)	60 (4,6)	38 (13,9)	27 (13,0)	< 0,001	< 0,001
Hepatopatía crónica	53 (3,4)	19 (1,2)	39 (3,0)	14 (5,1)	12 (5,8)	0,075	0,037
Deterioro cognitivo previo	107 (6,8)	19 (1,2)	56 (4,3)	51 (18,6)	43 (20,7)	< 0,001	< 0,001
Neoplasia activa	140 (8,9)	20 (1,2)	93 (7,1)	47 (17,2)	38 (18,3)	< 0,001	< 0,001
Tratamiento con inmunosupresores	113 (7,1)	19 (1,2)	86 (6,6)	27 (9,9)	19 (9,1)	0,055	0,231
Síntomas en urgencias							
Inicio de síntomas (días) [media (DE)]	7,4 (5,0)	31 (1,9)	7,7 (4,8)	6,3 (5,1)	6,2 (5,1)	< 0,001	< 0,001
Fiebre	1313 (83,0)	19 (1,2)	1104 (84,4)	209 (76,3)	162 (77,9)	0,001	0,035
Tos	1157 (73,2)	20 (1,2)	972 (74,3)	185 (67,8)	142 (68,6)	0,026	0,110
Disnea	693 (43,8)	20 (1,2)	526 (40,2)	167 (61,2)	127 (61,4)	< 0,001	< 0,001
Diarreas, náuseas o vómitos	528 (33,4)	21 (1,3)	465 (35,6)	63 (23,1)	48 (23,2)	< 0,001	0,001
Anosmia o ageusia	277 (17,6)	30 (1,9)	265 (20,3)	12 (4,5)	7 (3,5)	< 0,001	< 0,001
Signos en urgencias							
Temperatura ≥ 38 °C	279 (18,5)	96 (6,0)	223 (17,8)	56 (22,0)	43 (22,4)	0,123	0,141
PAS < 100 mmHg	90 (5,9)	69 (4,3)	62 (4,9)	28 (10,6)	22 (11,0)	< 0,001	0,001
FC > 100 lpm	482 (31,3)	63 (3,9)	406 (31,9)	76 (28,7)	54 (27,0)	0,305	0,156
FR > 24 rpm	410 (26,9)	79 (4,9)	274 (21,8)	136 (51,7)	109 (54,8)	< 0,001	< 0,001
Saturación basal O ₂ < 92%	217 (13,9)	37 (2,3)	110 (8,5)	107 (39,1)	82 (39,4)	< 0,001	< 0,001
Hallazgos de laboratorio							
PCR ≥ 55 mg/L	738 (48,4)	77 (4,8)	547 (43,6)	191 (71,0)	147 (72,4)	< 0,001	< 0,001
ALT ≥ 40 IU/L	386 (27,8)	213 (13,3)	341 (29,4)	45 (19,7)	31 (17,9)	0,003	0,002
LDH ≥ 250 IU/L	772 (65,5)	423 (26,4)	617 (62,3)	155 (82,4)	114 (82,6)	< 0,001	< 0,001
Leucocitos < 4.000 /mm ³	205 (13,4)	69 (4,2)	177 (14,0)	28 (10,3)	18 (8,8)	0,105	0,038
Linfocitos < 1.000 /mm ³	788 (51,4)	69 (4,2)	592 (46,9)	196 (72,6)	148 (72,5)	< 0,001	< 0,001
Plaquetas < 150.000 /mm ³	353 (23,1)	69 (4,2)	283 (22,4)	70 (26,0)	56 (27,6)	0,206	0,101
D-dímero ≥ 1.000 ng/mL	151 (11,4)	280 (17,5)	92 (8,4)	59 (26,0)	41 (24,0)	< 0,001	< 0,001
Hallazgos radiológicos							
Infiltrados pulmonares	1361 (86,8)	33 (2,1)	1113 (85,9)	248 (91,2)	191 (92,7)	0,019	0,007
Afectación bilateral	1026 (75,8)	240 (2,1)	812 (73,4)	214 (86,6)	163 (85,8)	< 0,001	0,001
Necesidades de soporte							
Necesidad de VMNI	84 (5,4)	34 (2,1)	37 (2,9)	47 (17,2)	37 (17,8)	< 0,001	< 0,001
Necesidad de TAFCN	115 (7,3)	33 (2,1)	64 (4,9)	51 (18,6)	36 (17,3)	< 0,001	< 0,001
Corticoides	315 (19,7)	6 (0,4)	221 (16,7)	94 (34,6)	62 (30,0)	< 0,001	< 0,001
Ingreso UCI	103 (6,5)	7 (0,4)	54 (4,1)	49 (17,9)	20 (9,6)	< 0,001	0,047
Necesidad de VMI	99 (6,2)	7 (0,4)	47 (3,6)	52 (19,0)	24 (11,5)	< 0,001	0,001

[†]Valor p para la comparación supervivientes con fallecido todos.

[‡]Valor p para la comparación supervivientes con fallecidos lesión pulmonar única.

CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; PCR: proteína C reactiva; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; TAFCN: terapia con alto flujo con cánulas nasales; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva.

fueron pacientes más mayores y se asociaron a un menor ingreso en UCI o uso de VMI. Cuando se realizó el análisis de las cuatro categorías de mortalidad hubo coincidencia en las mismas diferencias significativas respecto a la edad, la necesidad de ingreso en UCI y de VMI. En el análisis de supervivencia (Figura 2), se encontraron diferencias significativas en la mortalidad por lesión pulmonar única, que fue más precoz que en los pacientes con otras causas de muerte.

Discusión

Nuestro estudio analiza las diferentes causas de muerte en los pacientes con COVID-19, que en la mayoría de los casos se asocia a la lesión pulmonar única que produce la propia infección por SARS-CoV-2. Estos resultados son similares a los obtenidos por necropsia, donde entre el 70 y 80% se encuentra un daño alveolar difuso como única causa de la muerte¹⁸. Estas formas graves de COVID-19

Tabla 2. Estudio multivariante de las variables predictoras para la mortalidad total y mortalidad por lesión pulmonar única en el episodio índice al año de seguimiento

Variables predictoras	Mortalidad total	Muerte lesión pulmonar única
	OR (IC 95%); valor p [†]	OR (IC 95%); valor p [‡]
Datos demográficos		
Edad	1,09 (1,06-1,12); < 0,001	1,11 (1,07-1,15); < 0,001
Sexo masculino	2,09 (1,24-3,53); 0,006	-
Comorbilidades		
Accidente vascular cerebral	-	0,33 (0,11-0,93); 0,036
Deterioro cognitivo	-	2,28 (1,04-4,97); 0,038
Signos y síntomas episodio		
Disnea	2,75 (1,68-4,51); < 0,001	2,08 (1,18-3,66); 0,012
PAS < 100 mmHg	3,82 (1,77-8,23); 0,001	3,27 (1,36-7,84); 0,008
FR > 24 rpm	1,72 (1,05-2,79); 0,030	2,21 (1,27-3,84); 0,005
Saturación basal O ₂ < 92%	2,54 (1,48-4,37); 0,001	2,34 (1,28-4,28); 0,006
Hallazgos de laboratorio		
Linfocitos < 1000 /mm ³	1,97 (1,20-3,26); 0,008	-
D-dímero ≥ 1.000 ng/mL	2,69 (1,55-4,69); < 0,001	2,12 (1,14-3,93); 0,017

[†]Modelo ajustado por: edad, género masculino, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia cardiaca crónica, cardiopatía isquémica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, accidente vascular cerebral, deterioro cognitivo previo, neoplasia activa, días de inicio de síntomas, fiebre, tos, disnea, diarreas, náuseas o vómitos, anosmia o ageusia, PAS < 100 mmHg, FC > 100 lpm, FR > 24 rpm, saturación basal O₂ < 92%, PCR ≥ 55 mg/L, ALT ≥ 40 IU/L, LDH ≥ 250 IU/L, linfocitos < 1.000/mm³, D-dímero ≥ 1.000 ng/mL, presencia de infiltrados pulmonares.

[‡]Modelo ajustado por: edad, género masculino, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia cardiaca crónica, cardiopatía isquémica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, accidente vascular cerebral, hepatopatía crónica, deterioro cognitivo previo, neoplasia activa, días de inicio de síntomas, fiebre, disnea, diarreas, náuseas o vómitos, anosmia o ageusia, PAS < 100 mmHg, FC > 100 lpm, FR > 24 rpm, saturación basal O₂ < 92%, PCR ≥ 55 mg/L, ALT ≥ 0 IU/L, LDH ≥ 250 IU/L, leucocitos < 4.000 /mm³, linfocitos < 1.000/mm³, D-dímero ≥ 1.000 ng/mL, presencia de infiltrados pulmonares.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; PAS: presión arterial sistólica; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto.

muestran un perfil clínico similar a los descritos en estudios previos, donde la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, los parámetros analíticos inflamatorios elevados y la linfopenia son variables predictoras de mala evolución y cuya presencia ayuda a identificar a los pacientes con un peor pronóstico^{19,20}. Además, estas variables predictoras están presentes de una manera homogénea tanto para la mortalidad total como para la mortalidad por lesión pulmonar única. Por otro lado, la proporción de pacientes con COVID-19 y que fallecen por otra causa es mucho menor. Sin embargo, estos pacientes también muestran un perfil clínico de gravedad muy similar al grupo anterior.

Desde el principio de la pandemia ya se identificó el problema de las complicaciones sépticas como un desafío en estos pacientes, especialmente si requerían ingreso en UCI^{16,21}. Una revisión sistemática de este problema describe una prevalencia combinada de COVID-19 con sobreinfección del 24% (IC 95%: 19-30), siendo más alta entre los pacientes de la UCI donde llega al 41% (IC 95%: 24-58). Además, su presencia aumenta la mortalidad con una OR de 3,31 (IC95%: 1,82-5,99)²². En nuestro estudio, la complicación séptica más prevalente fue la presencia de neumonía bacteriana. Creemos que esta circunstancia es la que refleja una mayor necesidad de terapias de soporte ventilatorio,

especialmente para el uso de la terapia de alto flujo con cánulas nasales y de VMI. Estas complicaciones resultan en la mayoría de los casos de los procedimientos invasivos que requieren los pacientes más graves, generalmente ingresados en la UCI^{21,22}. Lamentablemente no hemos encontrado características clínicas que en el momento del ingreso ayuden a identificar a estos pacientes y ayuden a establecer medidas preventivas de manera muy precoz, probablemente porque todos los pacientes son potencialmente candidatos a este tipo de complicaciones y se tengan que establecer protocolos generales.

Existe otro grupo de pacientes que fallecen por complicaciones cardiovasculares. El SARS-CoV-2 produce un aumento del riesgo trombótico por hipercoagulabilidad. Esta situación tiene una fisiopatología compleja que involucra interacciones desreguladas complejas entre los sistemas inflamatorio, inmunológico, de coagulación, fibrinolítico, del complemento, caliceína-cinina y el endotelio vascular; todo ello resultando en un estado procoagulante^{23,24}. Este estado aumenta el riesgo de presentar eventos trombóticos cardiovasculares mortales como son los que se presentan en nuestro estudio²⁵⁻²⁸. La mayoría de estos casos presentan niveles plasmáticos elevados de D-dímero, proteína C reactiva y fibrinógeno^{28,29}. Los pacientes del grupo cardiovascular de nuestro estudio presentaron en mayor proporción niveles de D-dímero ≥ 1.000 ng/mL, pero no de manera significativa. Tampoco fueron pacientes con más proporción de factores de riesgo o patología cardiovascular previa. Así en la actualidad en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 hay que estar siempre alerta ante el riesgo de complicaciones cardiovasculares de carácter trombótico, lo que influye en el desarrollo y pronóstico de la enfermedad³⁰. Finalmente existe un pequeño grupo donde la infección COVID-19 es un epifenómeno, dado que la mortalidad está relacionada más por las propias enfermedades crónicas de base o procesos agudos no relacionados con el COVID-19. Este grupo se presenta con menor clínica de infección y parámetros inflamatorios, y generalmente el hallazgo es debido al cribado que se realiza durante la hospitalización del paciente.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La principal es que es un estudio unicéntrico, por lo que las conclusiones no se pueden generalizar a entornos asistenciales diferentes, dado que pueden haber diferentes protocolos de manejo y detección de las complicaciones. Tampoco se ha recogido el nivel de limitación terapéutica, por lo que puede haber una mortalidad asociada a esta circunstancia que difiera de otros centros. El estudio está realizado en el contexto temporal de la primera ola, y en ese momento no había tantos conocimientos de las complicaciones trombóticas derivadas de la infección, no realizándose tratamientos preventivos de estos eventos como el uso de heparinas de bajo peso molecular. Tampoco existía la evidencia científica de los tratamientos actuales que han mejorado las cifras de supervivencia y la población no estaba vacunada. Sin embargo, pese a estas limitaciones describimos una situación que probablemente en la actualidad todavía sea más manifiesta, dado que el hecho de

Tabla 3. Estudio comparativo de las categorías de la mortalidad del episodio agudo al año de seguimiento

	Lesión pulmonar única N = 209 n (%)	CV N = 24 n (%)	Sepsis N = 34 n (%)	Otras causas N = 9 n (%)	Valor p [†]	Valor p [‡]
Demográficas						
Edad (años) [media (DE)]	78,5 (8,3)	76,6 (13,1)	68,7 (11,0)	77,3 (9,9)	0,001	< 0,001
Sexo masculino	146 (69,9)	15 (62,5)	26 (76,5)	5 (55,6)	0,625	0,537
Comorbilidades						
Hipertensión arterial	151 (72,6)	15 (65,2)	20 (58,8)	6 (66,7)	0,105	0,393
Diabetes mellitus	81 (38,9)	8 (34,8)	8 (23,5)	4 (44,4)	0,205	0,355
Dislipemia	114 (54,8)	14 (60,9)	13 (38,2)	5 (55,6)	0,370	0,280
Insuficiencia cardiaca crónica	35 (16,8)	2 (8,7)	4 (11,8)	3 (33,3)	0,538	0,324
Cardiopatía isquémica crónica	26 (12,5)	1 (4,3)	3 (8,8)	2 (22,2)	0,452	0,462
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	38 (18,4)	1 (4,3)	1 (2,9)	2 (22,2)	0,016	0,048
Insuficiencia renal crónica	53 (25,5)	4 (17,4)	5 (14,7)	3 (33,3)	0,225	0,415
Accidente vascular cerebral	27 (13,0)	3 (13,0)	5 (14,7)	3 (33,3)	0,450	0,388
Hepatopatía crónica	12 (5,8)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,379	0,438
Deterioro cognitivo previo	43 (20,7)	1 (4,3)	4 (11,8)	3 (33,3)	0,120	0,111
Neoplasia activa	38 (18,3)	2 (8,7)	5 (14,7)	2 (22,2)	0,384	0,649
Tratamiento con inmunosupresores	19 (9,1)	1 (4,3)	4 (11,8)	3 (33,3)	0,478	0,085
Síntomas del episodio						
Inicio de síntomas (días) [media (DE)]	6,2 (5,1)	4,9 (4,2)	6,9 (3,7)	9,8 (9,4)	0,636	0,087
Fiebre	162 (77,9)	14 (60,9)	28 (82,4)	5 (55,6)	0,267	0,105
Tos	142 (68,6)	16 (69,6)	25 (73,5)	2 (22,2)	0,602	0,027
Disnea	127 (61,4)	16 (69,6)	20 (58,8)	4 (44,4)	0,914	0,610
Diarreas, náuseas o vómitos	48 (23,2)	3 (13,0)	11 (32,4)	1 (11,1)	0,938	0,298
Anosmia o ageusia	7 (3,5)	2 (8,7)	3 (8,8)	0 (0,0)	0,134	0,339
Signos del episodio						
Temperatura $\geq 38^{\circ}$ C	43 (22,4)	2 (9,1)	11 (32,4)	0 (0,0)	0,770	0,100
PAS < 100 mmHg	22 (11,0)	2 (9,1)	2 (6,1)	2 (22,2)	0,713	0,555
FC > 100 lpm	54 (27,0)	6 (27,3)	14 (41,2)	2 (22,2)	0,289	0,380
FR > 24 rpm	109 (54,8)	8 (34,8)	15 (44,1)	4 (57,1)	0,080	0,235
Saturación basal O ₂ < 92%	82 (39,4)	8 (34,8)	14 (41,2)	3 (33,3)	0,823	0,945
Hallazgos de laboratorio						
PCR ≥ 55 mg/L	147 (72,4)	13 (56,5)	25 (73,5)	6 (66,7)	0,371	0,436
ALT ≥ 40 IU/L	31 (17,9)	5 (26,3)	9 (29,0)	0 (0,0)	0,246	0,255
LDH ≥ 250 IU/L	114 (82,6)	13 (81,3)	24 (88,9)	4 (57,1)	0,923	0,274
Leucocitos < 4.000 /mm ³	18 (8,8)	2 (8,7)	7 (20,6)	1 (11,1)	0,139	0,215
Linfocitos < 1.000 /mm ³	148 (72,5)	14 (60,9)	25 (73,5)	9 (100,0)	0,977	0,172
Plaquetas < 150.000 /mm ³	56 (27,6)	4 (17,4)	7 (20,6)	3 (33,3)	0,305	0,589
D-dímero ≥ 1.000 ng/mL	41 (24,0)	7 (38,9)	9 (30,0)	2 (25,0)	0,227	0,537
Hallazgos radiológicos						
Infiltrados pulmonares	191 (92,7)	20 (87,0)	30 (88,2)	7 (77,8)	0,113	0,322
Afectación bilateral	163 (85,8)	18 (90,0)	28 (93,3)	5 (71,4)	0,473	0,411
Necesidades de soporte						
Necesidad de VMNI	37 (17,8)	4 (17,4)	6 (17,6)	0 (0,0)	0,621	0,587
Necesidad de TAFCN	36 (17,3)	3 (13,0)	12 (35,3)	0 (0,0)	0,324	0,029
Corticoides	62 (30,0)	7 (31,8)	23 (67,6)	2 (22,2)	0,004	< 0,001
Ingreso UCI	20 (9,6)	8 (34,8)	20 (58,8)	1 (11,1)	< 0,001	< 0,001
Necesidad de VMI	24 (11,5)	7 (30,4)	20 (58,8)	1 (11,1)	< 0,001	< 0,001

[†]Comparación entre muerte por lesión pulmonar única y muerte cardiovascular, séptica u otras causas.

[‡]Comparación entre las cuatro categorías de mortalidad (ANOVA 1 factor).

CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; PCR: proteína C reactiva; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; TAFCN: terapia con alto flujo con cánulas nasales; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva.

estar vacunado y existir tratamientos específicos que mejoran el pronóstico, puede hacer que la mortalidad por la lesión pulmonar aguda por el COVID-19 esté ahora menos presente y más la de las complicaciones asociadas, sépticas o cardiovasculares.

Conclusiones

La mortalidad en la infección por COVID-19 está sobre todo relacionada con la lesión pulmonar única, sin em-

bargo, existen situaciones clínicas que provocan la muerte y no son debidas únicamente a la lesión pulmonar por la acción directa del virus. Si bien, existen variables predictoras de mortalidad que están bien identificadas, hay escasas diferencias según la tipología de mortalidad, por lo que se deben seguir estableciendo protocolos generales de profilaxis trombótica y de complicaciones sépticas en todos los pacientes que presentan COVID-19 grave, especialmente en los que precisan un ingreso en UCI.

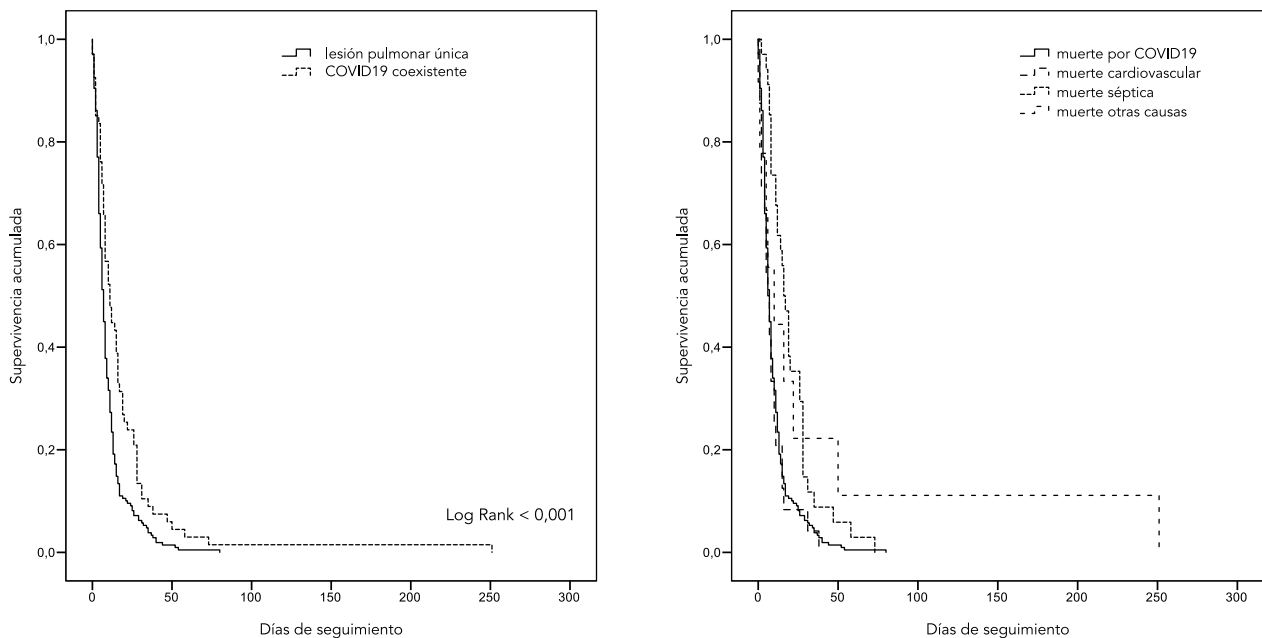


Figura 2. Curvas de supervivencia para la mortalidad del episodio índice al año de seguimiento.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

ADENDA

Grupo de Trabajo sobre la atención de la COVID-19 en Urgencias (HUBCOVID365): Arantxa Albert, Javier Jacob, José Carlos Ruibal, Ferrán Llopis, Lidia Fuentes, Cristina Martín, Cristina García, Orlando Rodríguez, Concepción Martínez, Elena Fuentes, Marco Cordero, Lara Guillén, Francisco Chamorro, Sebastián Quetglas, Carles Ferre, Pierre Malchair.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (Consultado 14 Diciembre 2022). Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Solà S, Jacob J, Azeli Y, Trenado J, Morales-Álvarez J, Jiménez-Fábrega FX. Desarrollo y validación prospectiva de la escala TIHCOVID: una herramienta de triaje y priorización del traslado interhospitalario de pacientes COVID-19 graves. *Emergencias*. 2022;34:29-37.
3. Moreno-Pérez O, Ribes I, Fuertes-Kenneally L, Carratala JM, Román F, Otero-Rodríguez S, et al. Modelo asistencial ambulatorio de alta resolución COVID-A2R: una solución efectiva en el servicio de urgencias para pacientes con COVID-19 y riesgo de evolución desfavorable. *Emergencias*. 2022;34:103-10.

4. Albert A, Llorens P, Aguirre A, Martín-Sánchez FJ, Mínguez S, Moreno O, et al. Revisit after discharge from the emergency department in a cohort of patients with COVID-19 pneumonia and analysis based on the healthcare resource used for follow-up. RESALSEVID study. *J Healthc Qual Res*. 2022;S2603-6479(22)00050-1.
5. Navalpotro-Pascual JM, Fernández Pérez C, Peinado Vallejo A, Carrillo Alvarez A, Muñecas Cuesta Y, Muñoz Isabel B, et al. Actividad y asistencia a la parada cardiorrespiratoria en un servicio extrahospitalario de emergencias durante la pandemia COVID-19. *Emergencias*. 2021;33:100-6.
6. Estella A. Aprender de la pandemia: clave para combatir la saturación de los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2022;34:141-3.
7. Alquézar-Arbé A, Miró Ó, Piñera P, Jacob J, Martín A, Agra Montava I, et al. Análisis de la evolución de consultas atendidas en los servicios de urgencias españoles durante la primera ola pandémica. *An Sist Sanit Navar*. 2021;44:243-52.
8. Czeisler MÉ, Marynak K, Clarke KEN, Salah Z, Shakya I, Thierry JM, et al. Delay or Avoidance of Medical Care Because of COVID-19-Related Concerns - United States, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1250-7.
9. Bigdelou B, Sepand MR, Najafikhoshnood S, Negrete JAT, Sharaf M, Ho JQ, et al. COVID-19 and Preexisting Comorbidities: Risks, Synergies, and Clinical Outcomes. *Front Immunol*. 2022;13:890517.
10. Miró O, González Del Castillo J. Red de investigación SIESTA: memoria de resultados de su primer reto investigador (reto COVID-19). *Emergencias*. 2022;34:225-7.
11. García-Lamberechts EJ, Miró Ó, Fragiél M, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, et al; Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) network. A case-control analysis of stroke in COVID-19 patients: Results of unusual manifestations of COVID-19-study 11. *Acad Emerg Med*. 2021;28:1236-50.
12. Miró Ó, Sabaté M, Jiménez S, Mebazaa A, Martínez-Nadal G, Piñera P, et al; Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) network; SIESTA network. A ca-

se-control, multicentre study of consecutive patients with COVID-19 and acute (myo)pericarditis: incidence, risk factors, clinical characteristics and outcomes. *Emerg Med J*. 2022;39:402-10.

13. Miró Ó, Jiménez S, Mebazaa A, Freund Y, Burillo-Putze G, Martín A, et al; Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) network. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J*. 2021;42:3127-42.
14. Alquézar-Arbé A, Miró Ó, Castillo JGD, Jiménez S, Llorens P, Martín A, et al; Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) Network. Incidence, Clinical Characteristics, Risk Factors and Outcomes of Acute Coronary Syndrome in Patients With COVID-19: Results of the UMC-19-S1010. *J Emerg Med*. 2022;62:443-54.
15. Degarege A, Naveed Z, Kabayundo J, Brett-Major D. Heterogeneity and Risk of Bias in Studies Examining Risk Factors for Severe Illness and Death in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2022;11:563.
16. Vincent JL, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:430-2.
17. Albert A, Jacob J, Malchair P, Llopis F, Fuentes L, Martín C, et al. Predictores de revisita en pacientes con infección aguda COVID-19 con seguimiento al año: estudio de cohorte HUBCOVID365. *Emergencias*. 2022;34:38-46.
18. Romanova ES, Vasilyev VV, Startseva G, Karev V, Rybakova MG, Platonov PG. Cause of death based on systematic post-mortem studies in patients with positive SARS-CoV-2 tissue PCR during the COVID-19 pandemic. *J Intern Med*. 2021;290:655-65.
19. Fresco L, Osorio G, Carbó M, Marco DN, García-Gozalbes J, Artajona L, et al; Grupo de Trabajo sobre la atención de la COVID-19 en Urgencias (COVID19-URG). Risk score for mortality due to COVID-19: a prospective temporal validation cohort study in the emergency department of a tertiary care hospital. *Emergencias*. 2022;34:196-203.

20. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21:855.
21. Giannitsioti E, Louka C, Mamali V, Kousouli E, Velentza L, Papadouli V, et al. Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome. *Microorganisms.* 2022;10:1314.
22. Musuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0251170.
23. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1559-1561.
24. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol.* 2022;5:1-11.
25. Sagris D, Papanikolaou A, Kvernland A, Korpoki E, Frontera JA, Troxel AB, et al. COVID-19 and ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2021;28:3826-36.
26. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest.* 2021;160:1471-80.
27. Zhao YH, Zhao L, Yang XC, Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22:159-65.
28. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation.* 2021;143:1031-42.
29. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-7.
30. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al.; Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8:506-517. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020;8:e42.