



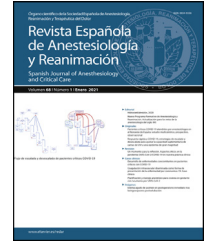
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL

Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España



L.M. Vaquero-Roncero^a, E. Sánchez-Barrado^{a,*}, D. Escobar-Macias^a, P. Arribas-Pérez^a, R. González de Castro^b, J.R. González-Porrás^c, M.V. Sánchez-Hernández^a y Grupo de trabajo COVID[◇]

^a Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^b Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de León, Universidad de León, León, España

^c Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 16 de agosto de 2020; aceptado el 20 de noviembre de 2020

Disponible en Internet el 16 de enero de 2021

PALABRAS CLAVE

Neumonía por COVID-19;
Cuidados críticos;
Proteína C reactiva;
SOFA - evaluación de fallo orgánico secuencial

Resumen

Objetivo: Identificar marcadores potenciales durante el ingreso que predigan la necesidad de cuidados críticos en pacientes con neumonía causada por COVID-19.

Material y métodos: Estudio autorizado, observacional y retrospectivo realizado entre el 15 de marzo y el 15 de abril de 2020; incluyó a 150 pacientes adultos menores de 75 años con índice de comorbilidad de Charlson ≤ 6 diagnosticados de neumonía por COVID-19. Se seleccionaron aleatoriamente 75 pacientes de entre los ingresados en las unidades de cuidados críticos (grupo de cuidados críticos [GC]) y 75 pacientes hospitalizados que no requirieron cuidados críticos (grupo de cuidados no críticos [GnC]) que representaron el grupo control. Se utilizó una cohorte adicional de pacientes hospitalizados con COVID-19 para validar la escala.

Medidas y resultados principales: La regresión multivariante reflejó unos incrementos de los odds ratio de cuidados críticos hospitalarios asociados al incremento de proteína C reactiva (PCR) (odds ratio: 1,052 [1,009-1,101]; $p=0,0043$) y puntuaciones en *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) más altas (1,968 [1,389-2,590]; $p < 0,0001$) en el momento del ingreso hospitalario. El valor de la curva AUC-ROC para el modelo combinado fue de 0,83 (0,76-0,90) (frente a AUC-ROC SOFA $p < 0,05$). El valor de AUC-ROC para la cohorte de validación fue de 0,89 (0,82-0,95) ($p > 0,05$ frente a AUC-ROC de la cohorte desarrollo).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mesanchezba@saludcastillayleon.es (E. Sánchez-Barrado).

◇ Los miembros del Grupo de Trabajo COVID, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, se presentan en el Anexo 1.

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.11.014>

0034-9356/© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusión: Los pacientes de COVID-19 que presentan al ingreso una puntuación SOFA ≥ 2 combinada con PCR $\geq 9,1$ mg/ml podrían ser de alto riesgo a la hora de requerir cuidados críticos. © 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19 pneumonia;
Critical care;
C-reactive protein;
Sequential organ
failure assessment -
SOFA

C-Reactive protein and SOFA scale: A simple score as early predictor of critical care requirement in patients with COVID-19 pneumonia in Spain

Abstract

Objective: To identify potential markers at admission predicting the need for critical care in patients with COVID-19 pneumonia.

Material and methods: An approved, observational, retrospective study was conducted between March 15 to April 15, 2020. 150 adult patients aged less than 75 with Charlson comorbidity index ≤ 6 diagnosed with COVID-19 pneumonia were included. Seventy-five patients were randomly selected from those admitted to the critical care units (critical care group [CG]) and seventy-five hospitalized patients who did not require critical care (non-critical care group [nCG]) represent the control group. One additional cohort of hospitalized patients with COVID-19 were used to validate the score.

Measurements and main results: Multivariable regression showed increasing odds of in-hospital critical care associated with increased C-reactive protein (CRP) (odds ratio 1.052 [1.009-1.101]; $P = .0043$) and higher Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (1.968 [1.389-2.590]; $P < .0001$), both at the time of hospital admission. The AUC-ROC for the combined model was 0.83 (0.76-0.90) (vs AUC-ROC SOFA $P < .05$). The AUC-ROC for the validation cohort was 0.89 (0.82-0.95) ($P > 0.05$ vs AUC-ROC development).

Conclusion: Patients COVID-19 presenting at admission SOFA score ≥ 2 combined with CRP $\geq 9,1$ mg/mL could be at high risk to require critical care.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre de 2019 apareció una neumonía atípica, y posteriormente se supo que estaba causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). En abril de 2020 el virus se había extendido por 212 países a nivel mundial, infectando a más de 1.607.467 personas y causando más de 98.866 muertes¹. El día 9 de mayo se habían diagnosticado en España 223.578 casos de infección, con 26.478 muertes relacionadas². Al inicio de la enfermedad los pacientes pueden experimentar poca fiebre o síntomas parecidos a los de la gripe, pero puede aparecer repentinamente insuficiencia respiratoria grave³. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 tienen altas tasas de hospitalización e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁴. Ha existido un gran número de parámetros que han sido relacionados con la morbimortalidad^{3,5-8}, desde el sexo⁹ al incremento de los niveles circulantes de dímeros D³, lo cual puede sugerir activación endotelial. Además, en muchos informes se ha descrito la asociación entre el deterioro clínico grave y una posible tormenta de citocinas, caracterizada por la liberación de citocinas de tipo IL-6 e IL-1, pero también marcadores clásicos de la inflamación, como proteína C reactiva (PCR) y niveles de ferritina^{10,11}. Además, algunos informes sugieren la posibilidad de que la gravedad sea

predicha por diferentes perfiles de la inflamación que pueden identificarse a nivel sérico.

Por otro lado, algunos pacientes infectados por SARS-CoV-2 pueden requerir cuidados críticos, lo cual se convierte en una de las limitaciones principales de los sistemas de salud en casos de pandemia¹². Hasta la fecha no sabemos con claridad qué comorbilidades, resultados de las pruebas de laboratorio o características de la gravedad son capaces de predecir la necesidad potencial de estos recursos, lo cual deriva en el colapso del sistema sanitario. Las herramientas adecuadas de triaje, así como la identificación de los perfiles de los pacientes de alto riesgo, podrían ser esenciales para individualizar el manejo¹³.

Sobre la base de estos antecedentes decidimos evaluar nuestras series de pacientes de COVID-19 a fin de identificar marcadores, en el momento del ingreso hospitalario, con capacidad de predecir la necesidad de cuidados críticos.

Material y métodos

Selección de los pacientes

Realizamos un estudio retrospectivo recopilando datos de 150 pacientes diagnosticados de neumonía por COVID-19. Todos ellos tenían diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2.

Se seleccionaron aleatoriamente 75 pacientes de entre los ingresados en las unidades de cuidados críticos del Hospital Universitario de Salamanca (grupo de pacientes críticos [GC]) entre el 15 de marzo y el 15 de abril de 2020. A partir de un estudio piloto previo de 10 pacientes sabíamos que la edad de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados críticos era inferior a 75 años y que su índice de comorbilidad de Charlson¹⁴ era inferior a 6, por lo que del mismo modo y durante el mismo periodo de tiempo seleccionamos a 75 pacientes hospitalizados que no requirieron cuidados críticos, con edades inferiores a 75 años y con un índice de comorbilidad de Charlson igual o inferior a 6 (grupo de pacientes no críticos [GnC]). Dicho grupo representa nuestro grupo control para comparación con el grupo que requirió ingreso en la unidad de cuidados críticos.

Se excluyó a los pacientes menores de 18 o mayores de 76 años, así como a los pacientes con un índice de comorbilidad de Charlson superior a 6, o con ausencia de resultados de laboratorio esenciales para evaluar la gravedad.

Los criterios de admisión en la unidad de cuidados críticos fueron insuficiencia respiratoria refractaria grave secundaria a neumonía por COVID-19, con o sin distrés respiratorio¹⁵, con necesidad de intubación y ventilación mecánica, tras sopesar los beneficios del ingreso en la UCI con las comorbilidades y la fragilidad subyacentes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de investigación del Hospital Clínico de Salamanca (PI 2020 05 487), siendo exonerado el requisito de consentimiento informado por parte del Comité de Ética.

Recopilación de los datos

En cada grupo recopilamos todos los datos de las historias médicas, incluyendo variables clínicas y antropométricas, así como los resultados de laboratorio a la llegada a la unidad de urgencias del hospital, con anterioridad al ingreso. Registramos la sintomatología reportada por los pacientes, el inicio de los síntomas, la fecha de ingreso hospitalario y la fecha del ingreso en la unidad de cuidados críticos, así como los tratamientos recibidos. Se recopiló la *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), o evaluación de fallo orgánico secuencial, como escala de la gravedad a la llegada al hospital¹⁶. Todos los datos fueron revisados por dos médicos (PAP y ESB), y un tercer investigador (LMVR) resolvió las discrepancias.

Se seleccionaron PCR y ferritina como biomarcadores de la activación de las diferentes rutas de la inflamación, que podrían estar relacionados con el deterioro clínico^{10,11}. Dependiendo de sus valores en el análisis de sangre, creamos cuatro perfiles de la inflamación.

Procedimientos de laboratorio

Se realizó a todos los pacientes en el momento del ingreso una prueba diagnóstica rRT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real) para SARS-CoV-2, con una torunda nasofaríngea. El análisis de sangre incluyó hemograma completo, perfil de coagulación, pruebas bioquímicas séricas (incluyendo función renal y hepática, creatina quinasa, lactato deshidrogenasa y electrolitos), PCR, interleucina-6 (IL-6), ferritina sérica y

procalcitonina. Se realizaron a todos los pacientes radiografías de tórax y tomografías computarizadas (TAC) cuando lo requirieron durante su estancia.

Definiciones

Se definió la fiebre como la temperatura axilar de al menos 38 °C. La neumonía por COVID-19 se describió como síntomas respiratorios (fiebre, tos seca, disnea...) más infiltrados en la imagen torácica^{2,3}. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se definió conforme a las directrices internas de la OMS para el nuevo coronavirus¹⁵. La hipoxemia se definió como tensión de oxígeno arterial (PaO₂) sobre fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) inferior a 300 mmHg¹⁷, o SpO₂ sobre FIO₂ inferior a 220^{18,19}. La hipoxemia grave se definió como PaO₂/FIO₂ inferior a 150 mmHg²⁰. La insuficiencia respiratoria refractaria grave se definió como fallo (incremento de trabajo respiratorio o hipoxemia) de la terapia de oxígeno estándar, aun con administración de O₂ a través de una mascarilla facial con reservorio (tasas de flujo de 10-15 l/min y FiO₂ de 0,60-0,95)¹⁵.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para resumir los datos. No se realizó imputación de los datos ausentes. Se evaluó la normalidad de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC: 25-75), y los valores cualitativos como porcentajes y cifras absolutas. Para comparar las variables cuantitativas utilizamos pruebas no paramétricas cuando la distribución no fue normal (prueba U de Mann-Whitney) y paramétricas cuando fue normal (prueba t de Student). Se compararon las variables cualitativas mediante las pruebas χ^2 o exacta de Fisher.

Calculamos las áreas bajo la curva (AUC-ROC) de los biomarcadores con un valor de $p < 0,05$ entre los dos grupos en el análisis univariante. De entre ellos seleccionamos exclusivamente los cuatro parámetros con las mejores AUC, con la intención de incluir el menor número posible de covariables para el tamaño de la muestra²¹. Los parámetros seleccionados serán las covariables en un modelo multivariante para predecir el resultado primario. Excluimos las variables del análisis multivariante cuando las diferencias entre grupos no eran significativas, cuando el número de eventos era demasiado pequeño para calcular los odds ratios, y cuando tenían colinealidad con otra variable.

Además, para las variables seleccionadas calculamos los puntos de corte para diferenciar entre los dos grupos, conforme al mejor índice de Youden, calculando la sensibilidad y la especificidad de dichos puntos. Seguidamente utilizamos un enfoque de selección de técnica de reducción y revisión (regresión logística) para crear un modelo para los biomarcadores seleccionados, que requirió un valor de $p < 0,05$ para entrar en el modelo, y un valor de $p < 0,10$ para permanecer en el modelo, que fue realizado utilizando conjuntos de datos replicados simulados, calculándose una diferencia media de AUC-ROC entre estos modelos y el mejor de los biomarcadores con IC del 95%. A tal fin se utilizó la prueba de DeLong. Para realizar la calibración del

modelo se aplicó la prueba de regresión múltiple de Hosmer-Lemeshow. Para validar la generalizabilidad de la escala de riesgo crítico utilizamos los datos de un hospital (Hospital Universitario de León), que no fueron incluidos en la cohorte de desarrollo. Los 97 pacientes de esta cohorte de validación tenían los mismos criterios de inclusión que los pacientes del grupo del conjunto de entrenamiento.

Por último, obtuvimos puntos de corte (CPm) de ferritina y PRC de las curvas ROC de dichas variables, con arreglo al mejor índice de Youden, calculando la sensibilidad y la especificidad para estos puntos, a fin de definir cuatro perfiles de inflamación dependiendo del resultado de la prueba de laboratorio: perfil 1 (si el valor PCR > CPm y ferritina > CPm), perfil 2 (si el valor PCR > CPm y ferritina < CPm), perfil 3 (si el valor PCR < CPm y ferritina > CPm) y perfil 4 (si el valor PCR < CPm y ferritina < CPm), que estudiamos en los dos grupos. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

Se utilizaron SPSS 21® y Stata 15® para realizar el análisis estadístico.

Resultados

Entre el 15 de marzo y el 15 de abril se incluyeron 150 pacientes en el presente estudio: 75 pacientes que requirieron ingreso en el grupo de pacientes críticos (GC) y 75 pacientes que no lo requirieron y que representan nuestro grupo control. Todos los pacientes del GC fueron intubados y conectados a ventilación mecánica. Cuatro pacientes fueron excluidos de este grupo dado que se carecía de datos, por lo que la muestra final se compuso de 146 pacientes.

Las características basales de los pacientes de ambos grupos a la llegada al hospital se representan en la [tabla 1](#). La edad media de los pacientes fue de 66 años (RIC: 57,75-71). A nivel general, el 68% de los pacientes eran varones (el 60% en el grupo de no críticos [GnC] vs el 76% en el GC ($p < 0,05$)). Las comorbilidades subyacentes más comunes fueron hipertensión (62 [42,5%]), seguida de obesidad (46 [31,5%]), diabetes (31 [21,1%]) y cardiopatía (27 [18,5%]), que se dieron de manera equilibrada en ambos grupos.

En cuanto a los síntomas y signos en el momento del ingreso hospitalario, fiebre (119 [85%] pacientes), tos (86 [59%]) y disnea (59 [40,4%]) fueron los más comúnmente reportados, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

La duración media desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 7 días (3-9), que fue similar en el grupo de pacientes críticos y no críticos. El tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el tratamiento antiviral fue de 8 días (7-11), siendo similar en ambos grupos. En el GC el tiempo medio desde el inicio de los síntomas a la admisión en la unidad de críticos fue de 9 (7-14) días.

La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 27,4% en el grupo total, siendo significativamente superior en el GC (40,8%) en comparación con el GnC (14,7%).

Los diferentes tratamientos suministrados a los pacientes durante su hospitalización se representan en la [tabla 1](#). Aunque se observó una tendencia a que más pacientes dentro del GC recibieran hidroxycloquina y azitromicina ($p = 0,05$), se observaron diferencias más significativas en cuanto al tratamiento con heparina a alta dosis, inhibidores de los receptores de IL-6 y corticosteroides, que fueron

suministrados al 43, al 69 y al 77,1% de los pacientes en el GC en comparación con el 13,3% ($p = 0,000$), 50,7% ($p = 0,024$) y 40% ($p = 0,000$) de pacientes del GnC, respectivamente.

La [tabla 2](#) representa los resultados de las pruebas de hemograma, coagulación y bioquímica realizadas en el momento del ingreso hospitalario, incluyendo marcadores proinflamatorios. En el hemograma se observó más frecuentemente un mayor nivel de neutrófilos y linfopenia en el grupo de pacientes que requirieron ingreso en las unidades de cuidados críticos. En cuanto a las pruebas bioquímicas, se encontraron mayores niveles basales de creatinina, creatinina quinasa y lactato deshidrogenasa en el GC. Además, los pacientes que requirieron ingreso en el GC presentaron mayores niveles basales de fibrinógeno, IL-6, PCR, procalcitonina y ferritina como marcadores proinflamatorios. Por último, los valores SpO_2/FiO_2 fueron significativamente inferiores en el GC con respecto al GnC. Cabe resaltar que los pacientes que requirieron ingreso en la unidad de cuidados críticos presentaron al ingreso una puntuación SOFA considerablemente superior ([tabla 1](#)). La escala SOFA fue desglosada en seis valores relacionados con los sistemas orgánicos, reflejando una mayor relevancia del ítem respiratorio, fundamentalmente en el grupo de pacientes críticos, en ambas cohortes ([tablas 1 y 3](#)).

La [tabla 4](#) incluye las AUC para los parámetros con diferencias significativas entre el GnC y el GC, así como los puntos de corte para los parámetros que mantuvieron su significación estadística en el análisis de regresión logística. Dichas variables fueron la escala SOFA ≥ 2 (70% de sensibilidad y 76% de especificidad) y PCR $\geq 9,1$ (75% de sensibilidad y 53% de especificidad). Además, existe una diferencia significativa cuando se combinan SOFA y PCR, en comparación con las curvas ROC para la escala SOFA como variable aislada, alcanzando unos niveles de sensibilidad y de especificidad del 77%. El área ROC aquí observada (0,8) sugiere el alto valor predictivo de este modelo al considerar la escala SOFA y PCR en el momento del ingreso hospitalario.

Se realizó un modelo de regresión logística multivariable, y la alta puntuación SOFA originó un odds ratio de la necesidad de ingreso en el GC de 1,968, así como un valor elevado de PCR, durante el ingreso, se asoció a un odds ratio de necesidad de cuidados críticos de 1,052 ([tabla 5](#)). La presencia de altos niveles de procalcitonina originó también un odds ratio de 1,152 para la necesidad de cuidados críticos, aunque se eliminó finalmente debido a la baja especificidad reportada en el AUC.

La cohorte de validación incluyó 97 pacientes con una edad media de 65 años (57-70), de los cuales 71 (73%) eran varones y 96 (96%) tenían un índice de Charlson ≤ 4 . Las variables utilizadas en la escala de riesgo crítico para la cohorte de validación se reflejan en la [tabla 3](#). La precisión de la escala de riesgo crítico en la cohorte de validación fue similar a la de la cohorte de desarrollo, con una AUC en la cohorte de validación de 0,89 (IC 95%: 0,82-0,95) con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 72% ($p = 0,236$ en comparación con la cohorte de desarrollo).

La [tabla 6](#) representa la distribución de los pacientes en el GnC y el GC con arreglo a los perfiles inflamatorios a la llegada al hospital. Cabe resaltar que el 67,7% de los pacientes con perfil inflamatorio 1 (PCR > 9,1 mg/dl y ferritina > 969 ng/ml) durante el ingreso requirieron cuidados críticos, mientras que solo el 16,1% que ingresaron con un

Tabla 1 Características basales y parámetros de los pacientes de COVID-19 durante el ingreso

	Total (n = 146)	No críticos (GnC) (n = 75)	Críticos (GC) (n = 71)	p
<i>Edad, media (± desviación estándar)</i>	66,00 (57,75-71)	61,89 (55,25-70)	65,11 (60-72)	0,162
<i>Sexo, varones, n (%)</i>	99 (67,8)	45 (60)	54 (76)	0,038
<i>Índice de Charlson ≤ 4, n (%)</i>	141 (96,6)	74 (99)	66 (93)	0,105
<i>Comorbilidad de la enfermedad subyacente, n (%)</i>				
Hipertensión	62 (42,5)	30 (40)	32 (45)	0,223
Tratamiento con inhibidores ECA/ARAI	48 (32,9)	21 (28)	27 (38)	0,536
Obesidad	46 (31,5)	22 (29,3)	24 (33,8)	0,197
Diabetes	31 (21,2)	14 (18,7)	17 (23,9)	0,436
Historia de enfermedad trombótica	9 (6,1)	5 (6,7)	4 (5,6)	0,346
Cardiopatías	27 (18,5)	15 (20)	12 (16,9)	0,674
Inmunosupresión	13 (8,9)	7 (9,3)	6 (8,5)	0,852
Insuficiencia renal	11 (7,5)	5 (6,7)	6 (8,5)	0,683
Tabaquismo	10 (6,8)	4 (5,3)	6 (8,5)	0,525
EPOC	10 (6,8)	5 (6,7)	5 (7)	0,928
Asma	8 (5,5)	5 (6,7)	3 (4,3)	0,060
AOS	7 (4,8)	1 (1,3)	6 (8,5)	0,720
Cáncer activo	3 (2,1)	2 (2,7)	1 (1,4)	1,000
Otros	13 (8,9)	7 (9,3)	6 (8,5)	0,861
<i>SOFA, mediana (RIC)</i>				
SOFA respiratoria	2 (2-4)	1 (0-2)	3 (1-4)	0,000
SOFA renal	1 (0-3)	1 (0-2)	2 (0-3)	0,000
SOFA hematológica	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,123
SOFA hemodinámica	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,122
SOFA hepática	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,345
SOFA neurológica	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,053
<i>Exitus, n (%)</i>	40 (27,4)	11 (14,7)	29 (40,8)	0,432
<i>Signos y síntomas durante el ingreso, n (%)</i>				
Fiebre	119 (85,1)	59 (79,7)	60 (84,5)	0,364
Tos	86 (58,9)	39 (52)	47 (66,2)	0,081
Disnea	59 (40,4)	31 (41,9)	28 (39,4)	0,815
Dolor muscular	22 (15,1)	11 (14,7)	11 (15,5)	0,889
Diarrea	19 (13,1)	9 (12,0)	10 (14,1)	0,708
Astenia	11 (7,53)	9 (12,2)	2 (2,8)	0,051
Síntomas neurológicos	8 (5,47)	5 (6,7)	3 (4,2)	0,314
Dolor de garganta	3 (2,05)	1 (1,40)	2 (2,8)	1,000
Síncope	3 (2,05)	1 (1,40)	2 (2,8)	1,000
<i>Tiempos, mediana (RIC)</i>				
Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la hospitalización (días)	7 (3-9)	7 (3-10)	6 (3-9)	0,890
Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el tratamiento antiviral (días)	8 (7-11)	7 (3-10)	7 (5-10)	0,412
Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el tratamiento con hidroxiclороquina (días)	7 (4-10)	7 (3-10)	7 (4-10)	0,479
Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el tratamiento con inhibidores del receptor de la interleucina-6 (días)	8 (7-11)	9 (7-11)	8 (6-10)	0,148
Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta los cuidados críticos (días)	NA	NA	9 (7-14)	NA
Tiempo desde la hospitalización hasta los cuidados críticos (días)	NA	NA	3 (1-5)	NA
<i>Tratamientos durante la hospitalización</i>				
No heparina, n (%)	11 (7,53)	11 (14,6)	0	NA
Heparina a bajas dosis, n (%)	111 (76,6)	54 (72,0)	57 (81,4)	0,181
Heparina a alta dosis, n (%)	40 (28)	10 (13,3)	30 (43)	0,000
Azitromicina, n (%)	120 (82,2)	57 (76,0)	63 (88,7)	0,639
Interferón, n (%)	12 (8,2)	5 (6,7)	7 (9,9)	0,054
Hidroxiclороquina, n (%)	141 (96,6)	70 (93,4)	71 (100)	0,059
Lopinavir/ritonavir, n (%)	137 (93,8)	68 (90,6)	69 (97,2)	0,102
Inhibidores del receptor de la interleucina 6, n (%)	87 (48,63)	38 (50,7)	49 (69,01)	0,024
			33 (46,5) ^a	0,612
Inhibidores del receptor de la interleucina-1, n (%)	3 (2,1)	1 (1,3)	2 (2,8)	NA
Corticosteroides, n (%)	84 (59,7)	30 (40)	54 (77,1)	0,000
			23 (32,4) ^a	0,339

AOS: apnea obstructiva del sueño; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NA: no aplicable; SOFA: evaluación de fallo orgánico secuencial.

^a Tratamiento previo al traslado a la UCI.

Tabla 2 Parámetros analíticos de los pacientes de COVID-19 durante el ingreso hospitalario, en función del lugar del ingreso subsiguiente

	Total (n = 146)	No críticos (n = 75)	Críticos (n = 71)	p
Creatinina (mg/dl), mediana (RIC)	1,03 (0,81-1,22)	0,98 (0,72-1,18)	1,12 (0,92-1,31)	0,015
Bilirrubina (mg/dl), mediana (RIC)	0,56 (0,39-0,72)	0,52 (0,34-0,67)	0,57(0,39-0,76)	0,105
Creatina quinasa (U/l), mediana (RIC)	108 (56,25-192)	87 (52,5-168,5)	124,5 (56-306,25)	0,047
LDH (U/l), mediana (RIC)	358 (286-458)	299 (239-365)	481 (365-615)	0,001
Albúmina (g/dl), mediana (RIC)	3,8 (3,40-4,05)	3,8 (3,4-4,1)	3,7 (3,4-4)	0,069
TP (%), mediana (RIC)	86 (78-96)	86 (78,0-97,5)	86,0 (76,0-94,5)	0,645
TTPA (s), mediana (RIC)	33,6 (30,8-36,9)	33,5 (31,1-36,7)	33,7 (30,3-37,2)	0,380
INR, mediana (RIC)	1,10 (1,03-1,19)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	0,799
Fibrinógeno (mg/dl), mediana (RIC)	619 (482-796)	588 (452-744)	676 (538-832)	0,016
Dímero D (μg/ml), mediana (RIC)	0,7 (0,4-1,10)	0,7 (0,40-1,0)	0,7 (0,4-1,3)	0,152
Plaquetas ($\times 10^9/l$), mediana (RIC)	177 (143-227)	180 (135-237)	173 (148-226)	0,906
Neutrófilos ($\times 10^9/l$), mediana (RIC)	5,17 (3,62-8,64)	4,26 (3,14-6,26)	6,13 (3,90-9,86)	0,007
Linfocitos ($\times 10^9/l$), mediana (RIC)	0,795 (0,65-1,11)	0,94 (0,71-1,22)	0,72 (0,62-1,00)	0,009
Hemoglobina (g/l), mediana (RIC)	14,20 (13-15,4)	14,15 (13-15,33)	14,2 (12,95-15,50)	0,596
PCR (mg/dl) mediana (RIC)	10,6 (5,6-20,26)	8,03 (4,01-14,9)	13,49 (8,91-28,98)	0,000
Procalcitonina (ng/ml), mediana (RIC)	0,13 (0,08-0,38)	0,10 (0,06-0,28)	0,25 (0,12-0,47)	0,000
IL-6 (pg/ml), mediana (RIC)	42,2 (22,1-111,65)	31,05 (9,90-42,35)	56,55 (21,88-188)	0,001
Ferritina (ng/ml), mediana (RIC)	1.118 (567-2052)	927 (398-1398)	1.416 (805-2606)	0,007
Troponina (pg/ml), mediana (RIC)	12,85 (10,69-18,05)	15,53 (10,25-17,23)	12,85 (9,29-123,08)	0,945
SaO ₂ /FiO ₂ , mediana (RIC)	424 (346-448)	433 (419-452)	361 (180-428)	0,000

IL-6: interleucina-6; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Rango normal: TP (11-13,5 s); TTPa (27-40 s); Fibrinógeno (130-400 mg/dl); Dímero D (<0,5 μg/ml); Recuento plaquetario ($150 \times 10^9/l$ - $400 \times 10^9/l$); Recuento linfocitario ($1,2$ - $3,5 \times 10^9/l$); Recuento de neutrófilos ($1,4$ - $6,5 \times 10^9/l$); LDH (135-225 U/l); CK (34-145 U/l); PCR (<0,5 mg/ml); Creatinina (0,5-0,9 mg/ml); Bilirrubina (0,15-1,2 mg/ml); Albúmina (3,5-5,2 g/dl); Procalcitonina (0-0,5 ng/ml); IK6 (0-3,4 pg/ml); Ferritina (15-150 ng/ml); Troponina (0-210 pg/ml).

Tabla 3 Características de laboratorio de los pacientes de la cohorte de validación, sensibilidad y especificidad y puntos de corte

	Total (n = 97)	No críticos (n = 45)	Críticos (n = 52)	Sensibilidad (S); Especificidad (E)
PCR (mg/dl) mediana (RIC)	10,9 (6,5-29,8)	7,4 (1,8-11,8)	16,8 (9,5-25,6)	77% S; 63% E
SOFA, mediana (RIC)	3 (2-4)	2 (1-3)	4 (3-4)	86% S; 69% E
SOFA respiratoria	2 (1-3)	1 (0-2)	3 (2-3)	
SOFA renal	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
SOFA hematológica	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	
SOFA hemodinámica	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	
SOFA hepática	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
SOFA neurológica	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	

PCR: proteína C reactiva; SOFA: evaluación de fallo orgánico secuencial.

Regresión múltiple: OR SOFA: 2,46 (1,54-3,95); OR PCR: 1,08 (1,01-1,16).

Prueba de Hosmer-Lemeshow: χ^2 4,71; 8 gl; p=0,785.

valor de perfil inflamatorio de 4 (PCR < 9,1 mg/dl y ferritina < 969 ng/ml) requirieron cuidados críticos.

Discusión

Desarrollamos y validamos una escala de riesgo clínico para predecir el progreso de la enfermedad crítica entre los pacientes hospitalizados por COVID-19. El desempeño de esta escala del riesgo fue satisfactorio, con una precisión de 0,8 basada en AUC tanto de la cohorte de desarrollo como de la cohorte de validación.

En este estudio retrospectivo reportamos que la presencia de niveles de PCR $\geq 9,1$ mg/dl y escala SOFA ≥ 2 en pacientes de COVID-19+ en el momento del ingreso hospitalario son factores predictivos independientes de la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados críticos, con niveles de sensibilidad y de especificidad del 77%. Hasta la fecha no existe literatura relativa a la conjunción de ambos marcadores para predecir el ingreso en cuidados intensivos en los pacientes de COVID-19.

La escala SOFA y su asociación con la gravedad en los pacientes de COVID-19 ha sido previamente reportada en otros estudios^{5,6}. Sin embargo, la puntuación de 2

Tabla 4 AUC-ROC y punto de corte, sensibilidad y especificidad de los parámetros de los pacientes de COVID-19 en el momento del ingreso, para la probabilidad de cuidados críticos

	AUC-ROC	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
SOFA	0,78 (0,70-0,86)	≥ 2	70	76
Procalcitonina	0,74 (0,66-0,83)	≥ 0,1 ng/ml	88	52
PCR	0,69 (0,61-0,78)	≥ 9,1 mg/dl	75	53
Ferritina ^a	0,68 (0,56-0,83)	≥ 969 ng/ml	74	56
LDH	0,67 (0,58-0,76)	NA		
Neutrófilos	0,64 (0,56-0,73)	NA		
Linfocitos	0,63 (0,54-0,73)	NA		
Glucosa	0,63 (0,54-0,72)	NA		
Fibrinógeno	0,63 (0,53-0,72)	NA		
CK	0,62 (0,52-0,71)	NA		
IL-6 ^a	NA	NA		
Combinación (SOFA-PCR)	0,83 (0,76-0,90)	≥ 0,43 ^b	77	77

CK: creatina quinasa; IL-6: interleucina-6; NA: no aplicable; PCR: proteína C reactiva; SOFA: evaluación de fallo orgánico secuencial.

^a Ferritina e IL-6 se excluyen del modelo debido al bajo número de sujetos.

^b Punto de corte para combinación SOFA-PCR = $1 + 1/e^{-2,186 + 0,68 \times \text{valor SOFA} + 0,05 \times \text{valor PCR}}$.

Tabla 5 Regresión múltiple con las cuatro covariables de interés

	Coefficiente B	OR (IC 95%)
SOFA	0,68	1,968 (1,389-2,590)
PCR	0,05	1,052 (1,009-1,101)
Procalcitonina	0,14	1,152 (0,770-1,979)
Sexo	-0,21	0,806 (0,309-1,993)
Constante	-2,19	

Tabla 6 Perfil de los parámetros de la inflamación de los pacientes de COVID-19 durante el ingreso, en función de su destino durante el ingreso

	Total (n=65)	No críticos (n=34)	Críticos (n=31)	p
Perfil 1, n (%) (PCR ≥ 9,1 mg/dl y ferritina ≥ 969 ng/ml)	30 (46,2)	9 (26,5)	21 (67,7)	0,007
Perfil 2, n (%) (PCR ≥ 9,1 mg/dl y ferritina < 969 ng/ml)	9 (13,8)	6 (17,6)	3 (9,7)	1,000
Perfil 3, n (%) (PCR < 9,1 mg/dl y ferritina ≥ 969 ng/ml)	8 (12,3)	6 (17,6)	2 (6,5)	0,563
Perfil 4, n (%) (PCR < 9,1 mg/dl y ferritina < 969 ng/ml)	18 (27,7)	13 (38,2)	5 (16,1)	0,016

Calculado en pacientes a quienes se solicitó ferritina y PCR.

evidenciada en nuestras series originó un valor de AUC de 0,78 (0,70-0,86) que es aceptable y que, de hecho, es el punto de corte considerado para distinguir entre pacientes sépticos y no sépticos¹⁶. Aunque esto es aplicable a las infecciones bacterianas, las infecciones víricas pueden originar un síndrome séptico, y casi el 40% de los adultos con neumonía adquirida en la comunidad debido a infección vírica desarrollaron una sepsis²².

Además, en nuestras series el rol de la escala SOFA como factor predictivo de la necesidad de cuidados críticos se mantuvo tras la corrección del resto de covariables principales tales como PCR, procalcitonina y sexo. Las [tablas 1 y 3](#) incluyen la importancia del ítem respiratorio en la escala SOFA en el momento del ingreso, según lo esperado.

En lo referente a PCR, se ha descrito que valores elevados se han relacionado con el pronóstico y la gravedad en la

COVID-19^{23,24}. En nuestras series, el rol de PCR como factor predictivo de la necesidad de cuidados críticos mantiene su significación en el análisis univariante, y el punto de corte de 9 mg/dl demostró ser el factor más sensible y específico para discriminar a los pacientes que requerirán cuidados críticos frente a los que no los precisarán. Su papel como factor predictivo se mantuvo en el análisis multivariante. Como su síntesis se produce principalmente como respuesta a las citocinas proinflamatorias¹⁰, principalmente IL-6 y en menor grado IL-1, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), se recomienda su determinación en el momento del ingreso, ya que es más accesible que el resto de determinaciones de los niveles de citocinas.

Combinando PCR y SOFA encontramos en nuestras series un valor del AUC de 0,83 (0,76-0,90), que es excelente para predecir la necesidad de cuidados intensivos durante el ingreso y que, a nuestro entender, no había sido previamente reportado. Sin embargo, su plausibilidad biológica es evidente, dado que, como sucede en otros procesos infecciosos²⁵, la combinación de uno de los principales marcadores de la inflamación (PCR) con una escala validada de fallo orgánico en el contexto infeccioso (SOFA) es capaz de aportar más precisión al diagnóstico/pronóstico de esta enfermedad.

Otro hallazgo relevante de este estudio ha sido que casi el 70% de los pacientes que ingresaron con una PCR superior a 9,1 mg/dl y ferritina superior a 969 ng/ml requirieron cuidados críticos, lo cual sugiere su precisión a la hora de predecir el pronóstico. Por otro lado, el perfil inflamatorio con un valor de PCR inferior a 9,1 mg/dl y ferritina inferior a 969 ng/ml ayudaría a identificar a los pacientes con baja probabilidad de necesitar cuidados críticos y, de hecho, solo el 16% de los pacientes de nuestras series con este perfil requirieron ingresar en el GC.

Como hemos mencionado previamente, la PCR es un intermediario de la vía de IL-6. Se ha demostrado que la IL-1 y la IL-6 desencadenan una activación aguda de las células endoteliales²⁴ que origina altos niveles de estas y de otras citocinas en pacientes críticos²⁶. La ferritina es también un intermediario de la vía de la IL-1^{10,11}, por lo que el uso de PCR y ferritina combinadas pueden suponer un patrón inflamatorio a tener en cuenta con respecto a su impacto en el pronóstico.

La prolactinina se ha relacionado con el pronóstico en pacientes con una respuesta inflamatoria similar a la encontrada en nuestras series²⁷. Sin embargo, su rol como factor predictivo de cuidados críticos no se mantuvo en el análisis multivariante, quizá debido a su débil precisión para el diagnóstico de infecciones víricas²⁸.

El sexo ha sido descrito en otras series como factor pronóstico^{8,9}, pero para la mortalidad general. No obstante, en nuestro estudio, ser varón no predijo un mayor riesgo de requerir cuidados críticos. Se produjo el mismo efecto para el tiempo transcurrido hasta el ingreso hospitalario, o hasta el inicio del tratamiento. La comorbilidad derivada de enfermedades subyacentes no fue diferente, a la llegada al hospital, entre los grupos, salvo para el asma, que ya ha sido identificada previamente en otros estudios²⁹. Con relación a los tratamientos, el grupo de enfermos críticos recibieron más cantidad de lo esperado de heparina a alta dosis,

inhibidores del receptor de interleucina y corticosteroides, debido a su gravedad.

LDH, CK y glóbulos blancos parecen ser factores pronósticos en otras publicaciones^{3,5,7,30}, y específicamente relacionados con la carga viral (LDH y CK)³⁰. En nuestro caso no estuvieron incluidos en el análisis multivariante por presentar AUC-ROC inferior a lo adecuado para el diagnóstico.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones debido a su naturaleza retrospectiva, así como por la ausencia de algunas pruebas de laboratorio en algunos pacientes. Las limitaciones potenciales de este estudio incluyen un tamaño de muestra modesto para construir la escala de riesgo, así como un tamaño muestral relativamente pequeño a efectos de validación. Pease a las posibles deficiencias en el tamaño muestral, la inclusión de pacientes adultos aleatorizados de COVID-19 es representativa del número de casos tratados en las unidades de cuidados críticos.

Por último, en general y según lo esperado, los pacientes que requirieron ingresar en las unidades de cuidados críticos tuvieron una tasa de mortalidad hospitalaria considerablemente superior, más del doble, en comparación con los pacientes que no lo requirieron. La tasa de mortalidad aquí reportada es consistente con la publicada en otras series³ y, sobre la base de este hecho, resulta crucial la identificación potencial de este grupo de pacientes en el momento de su ingreso. Como los pacientes que presentan una puntuación SOFA > 2 y altos niveles de PCR parecen más propensos a requerir cuidados críticos, podrían implementarse más acciones a fin de reducir la necesidad de dichos cuidados en estos pacientes con el objetivo final de reducir la tasa de mortalidad hospitalaria, siendo necesarios más estudios y ensayos prospectivos para incrementar la evidencia.

Conclusión

Los pacientes de COVID-19 que presentan durante el ingreso una puntuación SOFA ≥ 2 y PCR $\geq 9,1$ mg/ml podrían ayudar a los facultativos a identificarlos como grupo con mayor probabilidad de requerir cuidados críticos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ninguna subvención específica de las entidades financieras de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Autoría

LMVR diseñó el estudio. La recopilación de los datos fue realizada por ESB, DEM, PAP y RG. El análisis de los datos fue realizado por LMVR. LMVR y JRGP redactaron el documento, con la contribución de todos los autores. MVSH realizó la revisión crítica del documento en cuanto a contenido intelectual importante. Todos los autores aprobaron la versión final del informe.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Quisiéramos agradecer a María-Victoria Mateos, del Departamento de Hematología, su contribución a la revisión de este documento, así como a Pedro Luis Sánchez-Fernández, del Departamento de Cardiología, y a todos los doctores y personal sanitario implicado en el Grupo de Trabajo COVID-19.

También quisiéramos expresar nuestro agradecimiento a todos los miembros del Departamento de Anestesiología y Reanimación: Jordana Almeida, Daniel Álvarez, Laura Alonso, Begoña Alonso, Marta Criado, Isabel de Celis, Alberto de Diego, Esther del Barrio, Carlos Espinel, Iolanda Freire, Emilio García, Isabel Garrido, Eugenia González, María Heredia, Felipe Hernández, Janna Hermmanova, Jose Luis Iglesias, Elisa Jausoro, Diego Leoz, Adela López, Rocio López, Pamela López, Virgilio Martín, Laura Nieto, M. Jesús Pascual, Diego Pérez, Isabel Pingarrón, Rosa Prieto, J.M. Rodríguez, Mercedes Rojo, Cruz Ruano, Daniel Salgado, Lucio San Norberto, Pilar Sánchez, Manuel J. Sánchez, Eduardo Sánchez, Francisco J. Sánchez, David Sánchez, Valentín Santana, Ignacio Trejo, Joaquín Valdunciel, Ana Vara, M. José Villoría, Gema Yusta.

Y a todos los pacientes de COVID-19 ingresados en el Hospital Universitario de Salamanca, así como a sus familiares.

Anexo 1. Grupo de Trabajo COVID, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL

Jesús F. Bermejo-Martín, MD, PhD. Grupo de investigación biomédica en sepsis (BioSepsis), IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Cristina Doncel. Grupo de investigación biomédica en sepsis (BioSepsis), IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

José María Bastida, MD, PhD. Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Azucena Hernández-Valero, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Carolina Jambriña-García Montoto, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

José Sánchez-Crespo, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Pablo Alonso-Hernández, MD, PhD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Domingo Bustos-García, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Antonio Rodríguez-Calvo, MD, PhD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Raúl Alzibeiro, MD. Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Alberto Hernández-Sánchez, MD. Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Rocío Eiros, MD. Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

M. Carmen Vargas, MD, PhD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

María Ángeles Martín, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Teresa López, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

José Alfonso Sastre, MD, PhD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

José Carlos Garzón, MD, PhD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

José Luis González, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Mar Fernández, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Belén García, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

M. Magdalena Muñoz, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

María Isabel Martínez, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Gonzalo García, MD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Agustín Díaz, MD, PhD. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Edgard Marcano, MD. Departamento de Medicina de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.redar.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.11.014).

Bibliografía

- WHO main website [consultado May 2020]. Disponible en: <https://www.who.int>.
- Actualización n.º100 (09.05.2020). Enfermedad por el coronavirus. Centros de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: Early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020;233:1545–6.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62.
- Yao Q, Wang P, Wang X, Qie G, Meng M, Tong X, et al. Retrospective study of risk factors for severe SARS-CoV-2 infections in hospitalized adult patients. *Pol Arch Intern Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.15312>.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;368. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
- Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Critical Care*. 2020;24:179.
- Meng Y, Wu P, Lu W, Liu K, Ma K, Huang L, et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog*. 2020;16:e1008520.
- Hurlimann J, Thorbecke JH, Hochwald GM. The liver as the site of C reactive protein formation. *J Exp Med*. 1966;123:365–78.
- Emmenegger U, Reimers A, Frey U. Reactive macrophage activation syndrome: A simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:230–6.
- Rascado Sedes P, Ballesteros Sanz MA, Bodí Saera MA, Carrasco Rodríguez-Rey LF, Castellanos Ortega A, Catalán González M, et al. Plan de contingencia para los servicios de medicina intensiva frente a la pandemia COVID-19. *Med Intensiva*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.006>.
- Matheny Antommaria AH, Gibb TS, McGuire AL, Root Wolpe P, Wynia MK, Applewhite MK, et al. Ventilator triage policies during the COVID-19 pandemic at U.S. hospitals associated with members of the association of bioethics program directors. *Ann Intern Med*. 2020;173:188–94.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- WHO. Novel coronavirus – China. Jan 12, 2020 [consultado 20 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of SpO₂/FiO₂ ratio to impute for PaO₂/FiO₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score. *Crit Care Med*. 2009;37:1317–21.
- Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132:410–7.
- Narendra DK, Hess DR, Sessler CN, Belete HM, Guntupalli KK, Khushid F, et al. Update in management of severe hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 2017;152:867–79.
- Sánchez-Cantalejo ES. Regresión logística en salud pública. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2000.
- Zhou F, Wang Y, Liu Y. Disease severity and clinical outcomes of community-acquired pneumonia caused by non-influenza respiratory viruses in adults: A multicentre prospective registry study from the CAP-China Network. *Eur Respir J*. 2019;54:1802406.
- Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen K, et al. Serum amyloid is a biomarker to distinguish the severity and prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Infect*. 2020;80:646–55.
- Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond)*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2020.1759817>.
- Yang Y, Xie J, Guo F, Longhini F, Gao Z, Huang Y, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6:51.
- Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017;149:38–44.
- Tugrul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, Cakar N, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30:747–54.
- Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;59:131.
- Pennington E. Asthma increases risk of severity of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc002>.
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *China Life Sci*. 2020;63:364–74.