

Análisis de una serie de pacientes con clínica moderada ingresados en una unidad COVID-19 creada ex profeso

Cristina Ampurnales Villar¹, Joan Vidal², Helena Rodríguez Barber³, Manuel Domínguez Lizarbe⁴, Camila Beatriz Jiménez Castedo¹, Pablo González Álvarez³, Eulalia Bertran⁵, Elisabet Capdevila⁵, Hatice Kumru⁵, Oriol Estrada Cuixart⁶, Carlos Rodrigo de Liria⁷, Xavier Vallès⁸, Maria Aparicio Espinar⁹, Lluís Valerio Sallent⁸, y Grupo de Trabajo COVID-Institut Guttmann (COVID-IG)¹⁰

¹Servicio de Rehabilitación. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ²Institut Guttmann. Badalona. Barcelona. ³Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ⁴Servicio de Neurología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ⁵Especialista en Rehabilitación, Institut Guttmann. Badalona. Barcelona. ⁶Especialista en Medicina Interna. Gerencia Territorial Metropolitana nord. Badalona. Barcelona. ⁷Especialista en Pediatría. Gerencia Territorial Metropolitana nord. Badalona. Barcelona. ⁸Programa de Salud Internacional Metropolitana nord. Gerencia Territorial Metropolitana nord. Badalona. Barcelona. ⁹Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ¹⁰Grupo de Trabajo COVID-IG: Alba Alcaraz Hurtado (Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Jesús Benito (Institut Guttmann), Rosa Terre (Institut Guttmann), Carolina Castellà Vera (Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Sílvia Ballesta Purroy (Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol), Agustí Rodríguez-Palmero Seuma (Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol), Daniela Buccione (Institut Català d'Oncologia), Sergiu Albu (Institut Guttmann), Clara Sangüesa Gómez (Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol), Sara Corral Muñoz (Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Laura Monlleó Neila (Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Elisenda Cortès Saladelafont (Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), María Hernández Pérez (Servicio de Neurología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Assumpció López Paradís (Institut Català d'Oncologia), Gabriela Cerdà (Institut Català d'Oncologia), Marta Azuara Robles (Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Christopher Cabib (Institut Guttmann), Paula Fernández Pérez (Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Berta López Berbel (Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Raul Pelayo (Institut Guttmann), Maria Pilar Saiz (Institut Guttmann), Montserrat Montraveta Querol (Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Margarita Vallès (Institut Guttmann).

Resumen

Introducción: En este estudio presentamos los datos clínicos y demográficos y los factores asociados a la evolución clínica de los pacientes con clínica moderada COVID-19 en una unidad creada ex profeso.

Materiales y métodos: Estudio transversal retrospectivo que incluyó pacientes ingresados y que finalizaron su curso clínico entre el 25 de marzo y el 23 de abril del 2020 en la Unidad COVID-IG.

Resultados: Se ingresaron un total de 169 pacientes (49,1% mujeres) con una edad media de 65,6 años (SD=12,7, rango 31-91) con diagnóstico de COVID-19 y clínica moderada. Se registraron 9 exitus (5,4%). El 77,4% presentaban alguna patología previa (51,8% cardiovascular). La duración media de síntomas antes del ingreso era de 7,8 días, siendo tos (73,5%), disnea (50,6%) y fiebre (39,5%) los más frecuentes. 24,9% presentaban también síntomas digestivos. ProtReactiva C, Ferritina y D-Dímero tenían valores elevados al ingreso (85,8%, 75,0% y 70,1% respectivamente) y 55,1% linfopenia y 26,8% plaquetopenia. El fármaco más frecuentemente dispensado fue la hidroxiclороquina (85,8%) y se contabilizaron 41 combinaciones medicamentosas diferentes. La estancia media fue de 14,7 días. No se observaron diferencias significativas entre sexos. Se observó una asociación entre estancia prolongada y patología previa de tipo neurológico (OR=3,87, p=0,001), PaFi al ingreso <200 (OR=5,36, p=0,001), administración de corticoides (OR=3,50, p=0,002), Interferon-B (OR=4,90, p=0,02) y tolicizumab (p<0,001). Los niveles de ProtC Reactiva e Interleuquina-6 al ingreso mostraron un valor predictivo con estancia prolongada.

Conclusiones: El COVID-19 se caracteriza por una gran riqueza sintomatológica. El período de mayor infección transcurrió en la comunidad. No hay evidencias de efectos positivos de los fármacos dispensados, pero tampoco puede excluirse un efecto iatrogénico. Es necesario un análisis con una muestra más amplia para confirmar estas observaciones.

Palabras clave:

COVID-19. SARS-CoV-2.
Presentación clínica.
Factores pronósticos.
Hidroxiclороquina.

Analysis of a series of patients admitted with moderate clinical signs of COVID-19 on the Guttman device

Summary

Introduction: We present a clinical analysis of patients admitted to a COVID-19 unit.

Materials and methods: Retrospective cross-sectional study that included data from patients admitted and discharged between March 25 and April 23, 2020.

Results: We included 169 patients (49.1% women) with a mean age of 65.6 years (SD = 12.7, range 31-91) diagnosed of COVID-19 were included. Nine (5.4%) patients died. Up to a 77.4% had underlying morbidity, (51.8% cardiovascular). The mean duration of symptoms was 7.8 days; mainly cough (73.5%), dyspnoea (50.6%) and fever (39.5%). Up to 24.9% had digestive symptoms. At admission CRP, Ferritin and D-Dimer had elevated values (85.8%, 75.0% and 70.1%, respectively), and 55.1% lymphopenia and 26.8% low platelet count. Hydroxychloroquine was the most frequent drug recorded (85.8%), but up to 41 drug combinations were counted. The average stay was 14.7 day, without differences between sexes. An association was observed between prolonged stay and underlying neurological disorders (OR = 3.87, p = 0.001), PaFi at admission <200 (OR = 5.36, p = 0.001), administration of corticoids (OR = 3.50, p = 0.002), Interferon-B (OR = 4.90, p = 0.02) and tolicizumab (p <0.001). The data suggests that levels of CRP and Interleukin-6 at admission have a predictive value towards longer stay.

Conclusions: COVID-19 is characterized by wide spectrum of symptoms. The period of greatest infectivity occurred within the community. There is no evidence of positive effects of the specific drugs dispensed, but an iatrogenic effect could not be excluded. An analysis with a larger sample is necessary.

Key words:

COVID-19. SARS-CoV-2. Clinical presentation. Prognosis factors. Hydroxychloroquine.

Introducción

El *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) es una enfermedad provocada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, caracterizada inicialmente como un Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) que requiere con frecuencia hospitalización y se asocia a una importante mortalidad. Los primeros casos de SARS-CoV-2 fueron descritos en la Ciudad de Wuhan (República Popular de China), en diciembre del 2019 como un clúster de neumonías atípicas, y se ha extendido rápidamente convirtiéndose en una pandemia mundial^{1,2}. El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró el COVID-19 como una emergencia en salud pública a nivel internacional³. A fecha de hoy (16 de mayo 2020), se han contabilizado globalmente 4.434.653 infecciones, 302.169 muertes confirmadas y 216 países afectados³, con una tasa de letalidad dispar entre estados que oscila entre el 0,6% y 11%, pero que los meta-análisis más recientes sitúan en el 4,3% de los pacientes hospitalizados⁴.

En Cataluña el primer caso fue diagnosticado el 25 de febrero de 2020, y rápidamente se detectó la transmisión local intensa que conllevó a la declaración del estado de alarma, la implementación de medidas de confinamiento y bioseguridad a nivel de la población para paliar la progresión de la epidemia y a un esfuerzo y ampliación del sistema sanitario para asistir el alud de nuevos casos, tanto moderados como graves, que requiriesen hospitalización convencional o cuidados intensivos.

Uno de estos dispositivos de emergencia habilitados en la Región Sanitaria Metropolitana Norte de Barcelona fue ubicado en el Instituto Guttmann (IG), una institución dedicada al tratamiento y rehabilitación neurológica y del aparato locomotor en los alrededores del centro de referencia de tercer nivel Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP), con la transformación de dos plantas de hospitalización en unidades COVID-19 (Unidad COVID-IG). El total de camas habilitadas en este dispositivo era de 78, y estaban destinadas a paliar la presión asistencial en el HUGTiP, acogiendo pacientes post-críticos o con clínica moderada que requiriese hospitalización.

El objetivo de este trabajo es describir y analizar los factores de riesgo asociados a la evolución clínica (patologías previas, tratamientos recibidos, etc.) de los pacientes ingresados en el dispositivo COVID-IG a fin de contribuir al mejor conocimiento de esta nueva enfermedad, determinar los factores pronósticos y plantear interrogantes que precisen de estudios más amplios.

Materiales y métodos

Población de estudio

El HUGTiP es un hospital de referencia de tercer nivel que abarca las Región Sanitaria Metropolitana Norte de Barcelona (municipios de Badalona, Santa Coloma de Gramenet, Sant Adrià

del Besós y las comarcas del Maresme y Vallès Oriental). El total de población cubierta es de 1.400.000 habitantes, lo que supone el 19% de la población de la Comunidad Autónoma de Cataluña. Los pacientes con diagnóstico de COVID-19 (PCR positiva) eran admitidos en la unidad según criterios de severidad (moderada o habiendo superado una fase crítica que hubiese requerido cuidados intensivos), por lo que procedían tanto del servicio de Urgencias del HUGTiP como de las unidades de ingreso de dicho hospital.

Diseño y variables del estudio

Se trata de un estudio transversal retrospectivo. Se han incluido todos los pacientes ingresados en la Unidad COVID-IG desde el 25 de marzo y que a 23 de abril del 2020 habían finalizado su proceso clínico (alta o exitus). Se han recopilado todos los datos socio-demográficos disponibles (edad y sexo), fecha de ingreso hospitalario y fecha de salida, patologías previas (cardiovascular, neurológica, digestiva y otras), sintomatología en el momento del ingreso y parámetros de laboratorio de base, así como los tratamientos específicos del episodio COVID-19 recibidos (corticoides, descoagulación, tolicizumab, Interferon- β , Azitromicina, Ceftriaxona, Darunavir, Lopinavir/Ritonavir, Hidroxicloroquina y Amoxicilina-Clavulánico). Se ha considerado estancia prolongada a una estancia superior a la media observada (>14,7 días).

Gestión de datos y métodos estadísticos

Los datos se introdujeron en una base diseñada específicamente para el estudio en formato Access (Microsoft®, 2016). Los datos se analizaron con el paquete estadístico Stata 14.0 (Stata corp®). Las variables cualitativas se expresan en proporciones y los respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%), y las cuantitativas en medias, medianas y desviación standard (DS). Para el análisis bivariado se ha utilizado el test de χ^2 para comparar variables cuantitativas y t-student para las variables cuantitativas o sus contrapartes no-paramétricas cuando fuere necesario (test de Fisher o test de Wilcoxon). Para el análisis multivariado se ha utilizado la regresión logística cuando la variable dependiente era categórica y regresión lineal para correlaciones entre dos variables cualitativas. Para el análisis de ProtC Reactiva e Interleuquina-6 se han estratificado los datos según percentiles >25, 25-50, 50-75 y >75. Para el análisis de sensibilidad-especificidad se ha utilizado el análisis ROC. Para comprobar la igualdad de distribuciones se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov. Se ha considerado una $p \leq 0,05$ como significativa.

Aspectos éticos

Se han utilizado exclusivamente los datos registrados de forma rutinaria en el proceso clínico de los pacientes incluidos, tratándose de forma anónima y confidencial según estipula la Ley Orgánica de Protección de Datos, por lo que no se ha considerado necesaria la obtención del consentimiento informado. La base de datos generada específicamente para este estudio utilizaba identificadores alfanuméricos que no podían correlacionarse con los pacientes (base ciega).

Resultados

Descriptiva

Datos generales y patología previa

Entre el 25 de marzo y el 23 de abril del 2020 fueron admitidos y finalizaron su proceso clínico 169 pacientes. De ellos, 165 (97,6%) provenían de alguna unidad de ingreso en el HUGTiP o del Servicio de Urgencias del mismo hospital, y 4 (2,4%) fueron admitidos desde las unidades regulares de hospitalización del IG. Nueve (5,4%), estuvieron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) previo al ingreso a la unidad. En total se registraron 9 exitus (5,4%), se dieron 155 altas a domicilio (91,4%) o dispositivo de transición (Hotel Salud) más 5 (3,0%) a hospitalización domiciliaria. Reingresaron al HUGTiP 5 pacientes dados previamente de alta (3,0%), aunque todos ellos fueron debidos al empeoramiento de patologías de base no-COVID-19. En la Tabla 1 se describen las principales variables estratificadas por sexo. En resumen, la edad media de los ingresados fue de 65,6 años (DS=12,7, mediana 68,0 y rango 31-91) y el 49,1% de los pacientes eran de género femenino ($n=83$). No se determinaron diferencias significativas entre edades según sexo (64,4, SD=13,0 en mujeres y 66,8, SD=12,2 en hombres $p=0,2$), aunque si se apreció una distribución casi significativamente desigual entre los dos géneros ($p=0,06$), con un patrón bimodal entre la población femenina. La estancia media hasta el alta de hospitalización fue de 14,7 días (DS=6,7, mediana 13 días, rango 4-37 días). En total, presentaban alguna patología previa hasta 130 pacientes (76,9%): 87 cardiovascular (51,8%) siendo la HTA la condición más frecuente con 63 (72,4%) entre los pacientes con este tipo de antecedentes; 58 con patología respiratoria crónica (33,1%), representando los asmáticos el 24,6% (14 pacientes) y 45 con neurológica (26,6%) siendo el antecedente de ictus la patología previa más frecuente con un 20% en esta categoría (9 pacientes). Cuarenta y dos pacientes sufrían diabetes tipo II (24,9%) y 2 pacientes ingresados tenían síndrome de Down (1,2%).

Tabla 1. Descripción general de la muestra.

Variable	N'	Total		Masculino N=86 (50,9%)		Femenino N=83 (49,1%)		p
		N	%	N	%	N	%	
Procedencia								
Urgencias/planta	169	165	97,6	83	96,5	82	98,8	---
UCI		9	5,3	4	4,9	5	6,5	
Reingreso		5	3,0	2	2,5	3	3,8	
Otros		4	2,4	3	3,5	1	1,2	
Edad								
Media, (SD)	155	65,6	(12,7)	64,4	(13,0)	66,8	(12,2)	0,2
Mediana (IC)		68,0	(64,2-70,0)	65,0	(60,0-68,6)	70,0	(67,1-71,0)	
Franja etaria								
30-45		10	5,9	5	5,8	5	6,0	0,4*
46-55		34	20,1	20	23,3	14	16,9	
56-65		34	20,1	21	24,4	13	15,7	
66-75		48	28,4	20	23,3	28	33,7	
>75		43	25,4	20	23,3	23	27,7	
Clínica								
Días síntomas previos	154							0,2
Media, SD		7,8	(5,2)	7,5	5,4	8,1	(5,1)	
Mediana (IC)		7	(6-7)	7	(5-7)	7	(7-8)	0,6
Tos	162	119	73,5	59	72,0	60	75,0	
Disnea	158	80	50,6	36	45,6	44	55,7	0,2
Fiebre >37.5	162	64	39,5	33	40,2	31	38,	0,8
FR >20	153	95	62,1	45	55,6	50	69,4	0,08
Radiografía de tórax								
Patológica	169	156	92,3	82	95,3	74	89,2	0,2
Afectación bilateral		111	71,2	53	64,6	58	78,4	0,5
Patología previa								
Respiratoria	169	56	33,1	28	32,6	28	33,7	0,9
Cardiovascular		87	51,5	46	53,5	46	55,4	0,5
Neurológica		45	26,6	20	23,3	25	30,1	0,3
Diabetes tipo II		42	24,9	29	33,7	13	15,7	0,008
Otras patologías ^l		32	18,9	18	20,9	14	16,9	0,5
Datos de laboratorio								
<i>Proteína C Reactiva (mg/L)</i>								
Media (DS)	167	89,6	(75,5)	90,0	(67,9)	89,1	(83,3)	0,5
Mediana (IC)		70	(58-79)	74,5	(58-90)	67	(53-85)	
<i>D-Dímero (pg/L)</i>								
<500	154	45	29,2	23	28,1	22	30,6	0,9*
500-1500		89	59,8	49	59,8	40	55,6	
>1500		20	13,0	10	12,2	10	13,9	
<i>Ferritina (ng/ml)</i>								
>300	144	108	75,0	65	83,3	43	65,2	0,01
<i>Interleuquina-6 (pg/ml)</i>								
Media (DS)	155	87,7	(200,1)	106,5	(214,7)	66,6	(181,6)	0,2
Mediana (IC)		34	(29-40)	37	(28-49)	32	(27-39)	
Linfopenia <1500	167	137	82,0	73	85,9	64	78,1	0,2
Linfopenia % (<20%)		88	52,7	48	56,5	40	48,8	0,3
Plaquetopenia	164	44	26,8	32	38,1	12	15,0	0,001
Sat O2<95%	158	92	58,2	47	59,5	45	57,0	0,7
pO2<73mmHg	153	87	56,9	41	54,0	46	59,7	0,5

(continúa)

Variable	N'	Total		Masculino N=86 (50,9%)		Femenino N=83 (49,1%)		p
		N	%	N	%	N	%	
PaFi >300	141	60	42,6	35	46,7	25	37,9	0,6*
PaFi 200-300		49	34,8	26	34,7	23	34,9	
PaFi 100-200		24	17,0	10	13,3	14	21,2	
PaFi <100		8	5,7	4	5,3	4	6,1	
Tratamientos	169							
Ceftriaxona		97	57,4	47	54,7	50	61,0	0,4
Amoxicilina-clavulánico		11	6,5	7	8,1	4	4,8	0,4
Azitromicina		128	75,7	65	75,6	63	75,9	0,9
Hidroxicloroquina		145	85,8	77	89,5	68	81,9	0,2
Lopinavir/Ritonavir		39	23,1	14	16,3	25	30,1	0,03
Interferon-B		14	8,3	4	4,7	10	12,1	0,08
Tocilizumab		9	5,3	7	8,1	2	2,4	0,1
Darunavir		3	1,8	2	2,3	1	1,2	0,5
Corticoides		38	22,5	19	22,1	19	22,9	0,9
Descoagulación total		17	10,1	9	10,5	8	9,6	0,9
Evolución clínica	169							
Días de estancia								
Media (SD)		14,7	(6,7)	14,2	(6,4)	15,2	(7,0)	0,3
Mediana		14	(13-14)	13	(11-14)	14	(13-15)	
Éxito		169	9	5,3	6	7,0	3	3,6

^Número de pacientes con los datos disponibles. ^Otras patologías incluye 12 oncológica (7,6%), 7 hepática (4,1%), 3 hematológica (1,8%), 3 obesidad (1,8%), 1 renal (0,6%)

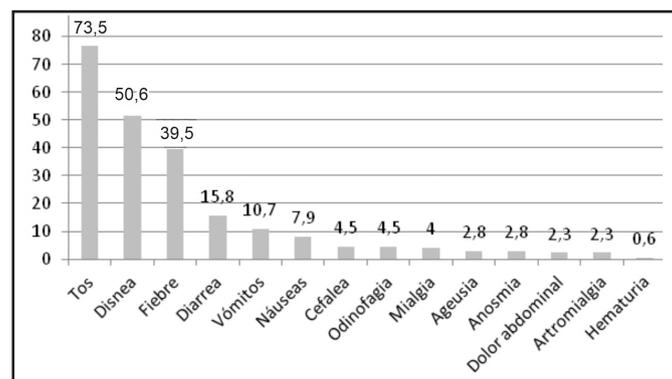
*Test de tendencia.

Sintomatología y parámetros clínicos y de laboratorio al ingreso

Los síntomas más frecuentemente referidos al ingreso fueron tos (119; 73,5%), disnea (80; 50,6%) y fiebre >37,5°C (64; 39,5%). Hasta un 24,9% (n=42) presentaban algún síntoma digestivo (diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal). Se refirieron espontáneamente 17 síntomas diferentes (incluyendo los mencionados), que incluían dermatológicos (prurito), neuro-sensoriales (anosmia y ageusia) y neuromusculares (artralgia y mialgia) entre otros; su frecuencia se muestra en la Figura 1. Cien pacientes presentaban síntomas exclusivamente respiratorios (tos y/o dificultad respiratoria, 59,1%), 6 síntomas exclusivamente digestivos (3,7%). Concurrieron síntomas respiratorios y digestivos en 37 (21,9%). La fiebre (>37,5°C) sin otros síntomas se determinó en 8 pacientes (4,7%). La duración media de los síntomas, antes del ingreso, fue de 7,8 días (rango 2-30), sin diferencias significativas entre género.

Fueron hallazgos frecuentes la elevación de la Proteína C reactiva [>5mg/L (164;98,2%)], la hiperferritinemia [>300pg/ml (108;75,0%)] y el Dímero-D aumentado [>500pg/L, (108;70,1%)] así como la plaquetopenia en 44 pacientes (26,8%), con una prevalencia más elevada entre hombres (38,1 vs. 15,0, p=0,001) y la linfopenia relativa en 92 (52,7%). La PaFi severamente alterada

Figura 1. Distribución de síntomas auto-referidos al ingreso (%; N=169).

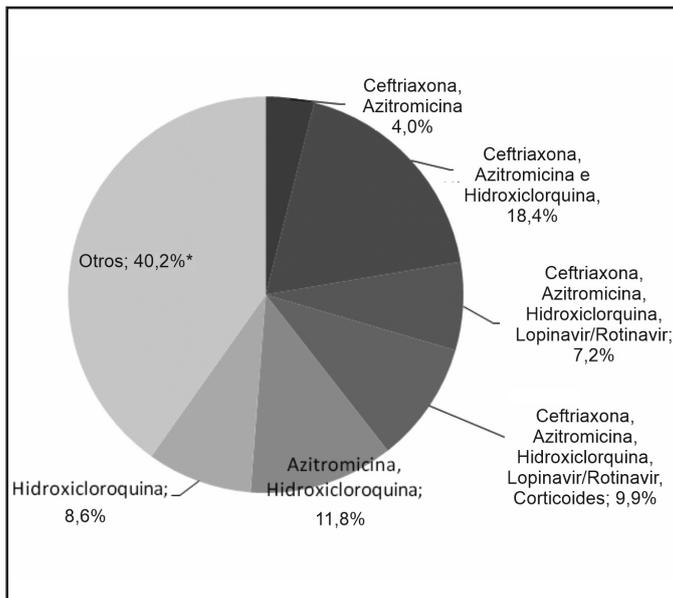


(<200) se determinó en 32 pacientes (22,7%). Véase la Tabla 1 para más detalles sobre estos parámetros. Tenían alteraciones en la placa de tórax inicial 143 pacientes (92,3%), entre los cuáles 111 con afectación bilateral (77,6%).

Tratamientos recibidos

Entre los tratamientos específicos dispensados, la hidroxicloroquina fue el más común, con 145 pacientes tratados (85,8%). La Figura 2 muestra las combinaciones de estos diferentes fármacos.

Figura 2. Distribución de combinaciones de tratamientos farmacológicos específicos dispensados (N=169).



*Otros incluye 35 regímenes con una prevalencia $\leq 3\%$.

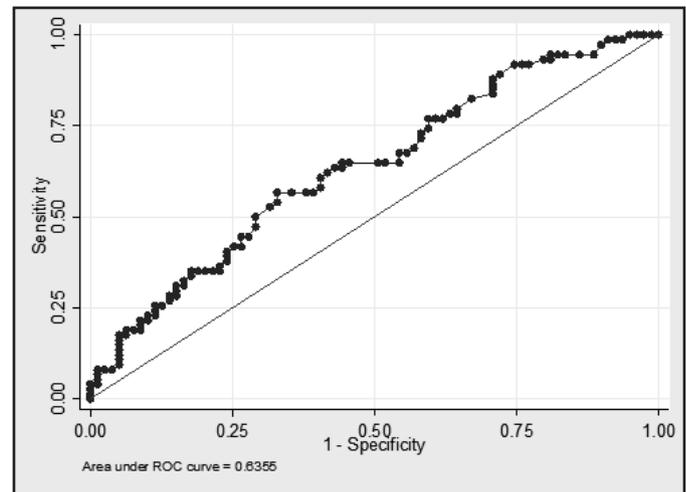
Se han descrito hasta 41 diferentes regímenes (combinaciones de los fármacos reseñados en la Tabla 1). La combinación medicamentosa más frecuente fue Ceftriaxona+Azitromicina+Hidroxicloroquina (31; 18,4%). El tratamiento profiláctico antitrombótico con enoxaparina se indicó en 146 (86,4%), incluyendo descoagulación completa a 17 (10,1%).

Análisis de factores riesgo de estancia hospitalaria prolongada

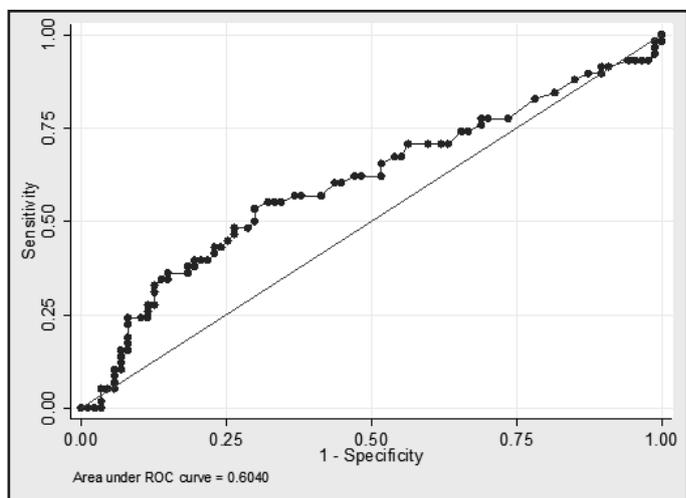
Se ha observado una asociación casi significativa o significativa con estancia prolongada según edad (OR=1,02, ponderada por incremento de un año, $p=0,07$), patología previa neurológica (OR=3.87, $p=0,001$), niveles de ProtC Reactiva (OR=1,40 ponderada por cada percentil, $p=0,03$), niveles de Interleuquina-6 (OR=1,26 ponderada por cada percentil, $p=0,03$), PaFi<200 al ingreso (OR=5,36, $p=0,001$) y tratamiento con corticoides (OR=3,50, $p=0,002$), Interferon-B (OR=4,90, $p=0,02$) y tolicizumab ($p<0,001$). Los niveles de ProtC Reactiva e Interleuquina-6 se correlacionaban linealmente con estancia prolongada ($R=0,02$, 95% IC=0,01-0,03, $p=0,02$ y $R=1,19$, 95%IC=0,3-2,1, $p=0,009$, respectivamente). En la Tabla 2 se expresan las OR ajustadas por edad y sexo respecto a estancia prolongada según los fármacos administrados. El análisis ROC de especificidad/sensibilidad respecto a estancia prolongada muestra un Área Bajo la Curva (AUC) de 0,64 para ProtC Reactiva y 0,60 para Interleuquina-6 (Figuras 3 y 4).

Figuras 3 y 4. Curvas ROC para PCR e Interleuquina-6 respecto a estancia prolongada (>14,7 días).

Proteína C Reactiva



Interleuquina-6



Discusión

La serie de pacientes incluidos en este estudio representa aproximadamente al 15% del total de ingresos en la unidad COVID-IG por COVID-19 en el HUGTiP durante las mismas fechas. Se trata de casos preseleccionados por su clínica moderada y que podrían representar a dicho subgrupo general de pacientes. En este sentido, la paridad de sexo contrasta con lo publicado en otras series en que se describe una sobrerrepresentación masculina. Esto puede deberse a que es entre los pacientes graves y la mortalidad asociada donde se observa este efecto diferencial con más claridad⁵, y nuestra serie corresponde a pacientes con clínica moderada donde la proporción entre géneros tiende a ser similar⁵. La vistosa distribución bimodal de la edad entre las pacientes

Tabla 2. Asociación dispensación de medicamentos específicos y estancia prolongada (>14,7 días)¹.

Fármaco	n/N*	%	OR**	IC	p
Ceftriaxona	39/89	(43,8)	1,12	0,6-2,2	0,7
Azitromicina	48/121	(39,7)	0,53	0,2-1,1	0,1
Amoxicilina-clavulánico	4/9	(44,4)	---	---	0,7***
Hidroxiclороquina	55/136	(40,4)	0,61	0,2-1,6	0,3
Lopinavir/Ritonavir	18/36	(50,0)	1,56	0,7-3,4	0,3
Corticoides	24/37	(64,9)	3,50	1,6-7,7	0,002
IFN-B	9/12	(75,0)	4,90	1,3-19,4	0,02
Tocilizumab	8/8	(100)	---	---	<0,001***

¹Se excluyen de este análisis los pacientes que resultaron en exitus (n=9).

*Número de pacientes con estancia prolongada respecto al total que recibieron el tratamiento

**Ajustada por edad y sexo.

***Test de Fisher.

de sexo femenino (se observa un cluster de pacientes en edades más tempranas), también se ha observado en la cohorte general de pacientes COVID-19 del HUGTIP (comunicación personal), y merecería estudiarse si se trata de un subgrupo específico de riesgo. Por otro lado, en los pacientes que fueron ingresados en la UCI durante su proceso, esta estancia fue breve (3-6 días) y no hemos detectado diferencias significativas respecto a sus perfiles demográficos y clínicos.

Según nuestros resultados, el paciente tipo de la muestra refiere el inicio de los síntomas entre 7 y 8 días antes de un ingreso que se prolonga en promedio dos semanas. No se observa correlación entre la duración de los síntomas previos y la evolución clínica. Teniendo en cuenta que el periodo de incubación medio de SARS-CoV-2 es de 5,2 días⁶, podemos estimar que en promedio la infección se produjo hasta 12-13 días antes del ingreso. Por lo tanto, los pacientes estuvieron en la comunidad con riesgo de transmitir la infección entre 9-10 días de media incluyendo pues todo el periodo de mayor carga viral e infecciosidad (2 o 3 días antes del inicio de los síntomas y 4 o 5 días posteriores) y dentro del rango del intervalo seriado de transmisión (7,5 días \pm 3,4)⁶. Con esta estimación y sin que medien medidas de aislamiento social (como ocurría en las primeras etapas de la epidemia) las posibilidades de generar casos secundarios fueron muy elevadas en la mayoría de pacientes. Esto podría explicar la evolución explosiva de la primera fase de la epidemia cuando se ingresaban pacientes que se infectaron hasta dos semanas previas.

Un hallazgo llamativo en esta serie es la diversidad de regímenes terapéuticos (hasta 41), que sugiere una falta de criterios homogéneos a la hora de administrar los fármacos específicos. Si bien algunos fármacos formaban parte del protocolo general de tratamiento de neumonías adquiridas en la comunidad (ceftriaxo-

na y azitromicina) o en caso de sospecha de neumonía por aspiración (Amoxicilina-clavulánico), el resto de tratamientos estaban indicados con un criterio simplemente compasivo ante la falta de alternativas terapéuticas. La realidad es que su uso se basaba en inferencias indirectas y no en ensayos clínicos conclusivos. Hasta ahora no hay evidencias de eficacia respecto a la COVID-19 de la hidroxiclороquina^{7,8}, lopinavir-ritonavir⁹ ni corticoides¹⁰, pero si algunos resultados positivos, y siempre discretos, en estudios muy recientes con tocilizumab¹¹ e Interferon-B¹². El resultado de nuestro análisis no demuestra ningún efecto positivo de estos tratamientos respecto a la disminución de la estancia, e incluso algunos se asocian (corticoides, tocilizumab e Interferon-B) con una estancia prolongada. Este dato debe tomarse con precaución ya que su administración fue probablemente motivada por la presencia de un deterioro clínico superior, en pacientes más graves, y que puede explicar este hallazgo (efecto de confusión). No obstante, no puede excluirse un efecto iatrogénico que debería analizarse con detalle atendiendo al elevado número de combinaciones terapéuticas y los importantes efectos secundarios descritos en algunos de estos fármacos. Estas observaciones deben ir acompañadas de una pertinente reflexión sobre esta actitud terapéutica arriesgada, comprensible en una situación de incertidumbre, falta de alternativas y elevadísima presión asistencial con pacientes a veces en estado muy crítico al ingreso. Hasta fecha de hoy, además de los tratamientos de sostén, el único tratamiento realmente efectivo ha resultado ser la oxigenoterapia y, en segundo lugar, la anticoagulación.

La diversidad de síntomas referidos es otro hallazgo sorprendente, teniendo en cuenta que durante la fase más aguda de la curva epidémica la anamnesis se centraba en la presencia de sintomatología respiratoria. Pueden haberse pasado por alto

síntomas no-respiratorios e incluso el diagnóstico de casos con sintomatología sobretodo digestiva. Otras series publicadas son coherentes con dicho hallazgo y ponen de relieve la riqueza sintomatológica del SARS-CoV-2 teniendo incluso una elevada especificidad como la anosmia y la ageusia que se han reportada con una elevada frecuencia cuando se buscan intencionadamente¹³. Estos dos síntomas podrían tener un alto valor para el diagnóstico diferencial con otros síndromes respiratorios¹⁴. En la base de esta diversidad clínica yace una afectación de tipo vasculítico sistémico que altera funcional o bioquímicamente casi cualquier órgano, algo compartido por otros virus muy invasivos y que asimismo alteran la coagulación debido a la activación secundaria de la vía extrínseca por daño celular endotelial (virus del Ébola, de Crimea-Congo o Hantavirus). Por lo tanto, las extensas lesiones pulmonares podrían deberse a una combinación de la acción citopática vírica directa, la respuesta hiperinflamatoria secundaria y a la anoxia por micro-vasculitis capilar pulmonar que deriva en SDRA y algunas veces en trombo-embolismo pulmonar. Pero la preponderancia de los síntomas respiratorios fue descrita desde los primeros estudios descriptivos¹⁵. Los síntomas y signos reportados, y los hallazgos de laboratorio característicos están en concordancia con los estudios publicados¹⁶, si bien su frecuencia aumenta a medida que se presta más atención a esta riqueza sintomatológica y se diagnostican nuevos casos con patología exclusivamente neurológica o cardiovascular (por ejemplo AVC en pacientes relativamente jóvenes y sin patología previa)¹⁷, por lo que cabe esperar que el espectro de manifestaciones clínicas del COVID-19 vaya ampliándose. En este sentido, consideramos interesante un caso (0,6%) que refirió hematuria macroscópica. La presencia de hematuria microscópica puede ser un síntoma también específico secundario a la afectación de los pequeños vasos glomerulares como han demostrado los estudios histopatológicos¹⁸. Todas estas manifestaciones diferencian claramente el SARS-CoV-2 del espectro sindrómico de sus antecesores, el MERS-CoV y el SARS-CoV.

Cabe señalar como una observación pendiente de valorar la relación entre la precocidad en acudir al centro sanitario y plaquetopenia y elevación de D-Dímero ($p=0,02$ y $p=0,06$, respectivamente), que podrían señalar un estado pro-trombótico o micro-trombótico. El valor pronóstico de estos indicadores de actividad trombótica no queda claro en nuestro estudio, pero probablemente puedan relacionarse con otras manifestaciones (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, AVC, etc.), que no hemos registrado en nuestra serie. El uso de la descoagulación profiláctica (parcial o total), puede haber evitado estos episodios.

Finalmente, hay evidencias para considerar que los valores de base de ProtC Reactiva e Interleuquina-6 puedan tener un valor

pronóstico. Cabría explorar la combinación de estos parámetros y otros adicionales que no se realizaron en los pacientes incluidos en el estudio (ALT, AST, LDH, Procalcitonina, etc.) para establecer criterios de gravedad precoces, con una muestra mayor. También se precisan estudios más precisos sobre la influencia en la susceptibilidad y evolución clínica de patologías previas específicas subyacentes y prevalentes en nuestra muestra y en otros estudios, como la HTA, diabetes tipo II¹⁹, o la obesidad que se ha señalado como factor favorecedor de enfermedad grave por COVID-19 en pacientes jóvenes²⁰.

Este estudio presenta algunas limitaciones, como el sesgo de selección al ingreso que ya hemos comentado o las inherentes a un estudio transversal. Otra limitación es que se ha considerado la administración de tratamientos medicamentosos de forma cualitativa (sí/no), sin tener en cuenta dosis y duración de los mismos. No se incluyeron en el análisis de los factores pronósticos los pacientes que resultaron en exitus, ya que tenían de entrada un diagnóstico ominoso por su patología previa y/o avanzada edad que no los hacía tributarios de medidas intensivas.

En un segundo escalón de estudio, convendría analizar el conjunto de la cohorte de pacientes COVID-19 positivos del HUGTiP o del área geográfica metropolitana norte de Barcelona a fin de llevar a cabo una recogida más detallada de datos clínicos, demográficos y terapéuticos y poder comparar, reafirmar – descartar- y pulir las conclusiones que hemos presentado, en definitiva preliminares, de manera más sólida.

Finalmente, es justo reseñar que este trabajo demuestra la viabilidad de la conversión urgente de un servicio hospitalario hacia una eficaz unidad de atención a pacientes agudos en un contexto epidémico. Esta transformación ha implicado la rápida capacitación y adaptación de un grupo de profesionales sanitarios muy dispar, que incluía médicos residentes y especialistas en pediatría, rehabilitación, neurología, reumatología, endocrinología y medicina familiar y comunitaria, además de todo el personal de enfermería y auxiliar, y se ha asentado sobre unas estrictas normas de bioseguridad gracias a las cuáles no se ha registrado ninguna infección de COVID-19 intrahospitalaria.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ni perciben ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

A Ainoa Sequeira y Andrea González por la introducción de los datos y limpieza de la base.

Queremos expresar nuestro reconocimiento al personal de enfermería y auxiliar clínico, incluyendo las responsables de la limpieza, por su profesionalidad y compromiso.

Finalmente, agradecemos muy sinceramente a todo el staff sanitario y directivo del *Institut Guttmann* su ayuda, dedicación y cordialidad durante los días más aciagos de esta epidemia.

Bibliografía

1. Bogoch A, Watts A, Thomas-Bachli C, Huger MUG, Kraemer K, Kamran K. Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Trav Med.* 2020;27(2):1-3.
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92 (4):401-402.
3. <https://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019>. Consultado en Mayo 2020.
4. Zhang JY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 May 14. [In press].
5. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *China CDC Weekly* 2020; 2:113–22.
6. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207.
7. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ.* 2020;369. [In press].
8. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20):31180-6.
9. Cao B, Wang Y, Wen D. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799.
10. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020. 15;395(10223):473-475.
11. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, Cossi S. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020 May 13. [In press].
12. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20): 31042-4.
13. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A review. *Acta Neurol Scand.* 2020. [In press].
14. Zayet S, Klopfenstein T, Mercier J, Kadiane-Oussou NJ, Lan Cheong Wah L, et al. Contribution of anosmia and dysgeusia for diagnostic of COVID-19 in outpatients. *Infection.* 2020:1-5.
15. 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(10223):497–506.
16. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020. [In press].
17. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60.
18. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;S0085-2538:30369-0.
19. Gupta R, Hussain A, Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur J Clin Nutr.* 2020;13:1-7.
20. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20):31024-2.