



Original

Factores pronósticos de muerte en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en UCI

Prognostic factors for death in patients with SARS-CoV-2 infection admitted to the ICU

Ricardo Rubio-Sánchez, María del Carmen Esteban de Celis, Mariagracia Zárate, Marta Giménez Blanco, María del Mar Viloria Peñas

UGC Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Recibido: 21/07/2021
Aceptado: 29/12/2021

Correspondencia: Ricardo Rubio-Sánchez. UGC Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Virgen de Valme. AGS Sur de Sevilla. Ctra. de Cádiz, km. 548,9. 41014 Sevilla
e-mail: ricrubsan@gmail.com

Palabras clave:

COVID-19. Laboratorio. Pronóstico. SARS-CoV-2. UCI.

RESUMEN

Introducción: la infección por SARS-CoV-2 ha generado un impacto sin precedentes en la salud pública a nivel mundial. El objetivo de este estudio fue la identificación de factores pronósticos de muerte en pacientes con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) para predecir el curso de la infección en las etapas críticas.

Métodos: estudio descriptivo en el que se incluyen pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la UCI de un hospital de área (Sevilla, España) entre el 25 de agosto de 2020 y el 21 de mayo de 2021. Los pacientes fueron clasificados en recuperados y fallecidos, en función del desenlace de su estancia en UCI. Se realizó un análisis multivariante para conocer los factores pronósticos de muerte.

Resultados: la población de este estudio incluyó a 164 pacientes, con una mediana de edad de 71 años, siendo la tasa de mortalidad del 65,9 %. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la edad y algunos parámetros de laboratorio (leucocitos, neutrófilos, hematíes, urea y potasio) en el momento del ingreso en UCI. Los parámetros con mayor asociación a la muerte de los pacientes fueron una edad superior a 63 años, neutrófilos $> 10,2 \times 10^9/L$, urea $> 7,2 \text{ mmol/L}$ y hematíes $\leq 4,7 \times 10^{12}/L$.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00090

Rubio-Sánchez R, Esteban de Celis MC, Zárate M, Giménez Blanco M, Viloria Peñas MM. Factores pronósticos de muerte en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en UCI. Rev Med Lab 2021;2(3):91-99

Conclusiones: los factores pronósticos de muerte en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI identificados en este estudio (edad, neutrófilos, urea y hematíes) pueden ser empleados para predecir el curso de la infección en las etapas críticas, permitiendo a los clínicos adelantarse al posible desenlace de la enfermedad.

Keywords:

COVID-19. Laboratory. Prognostic. SARS-CoV-2. ICU.

ABSTRACT

Background: the SARS-CoV-2 infection has had an unprecedented impact on public health worldwide. The aim of this study was to identify prognostic factors for death in COVID-19 patients admitted to intensive care units (ICU) to predict the course of infection in critical stages.

Methods: a descriptive study including patients with SARS-CoV-2 infection admitted to the ICU of an area hospital (Seville, Spain) was carried out between August 2020 and May 2021. Patients were classified into recovered and deceased, depending on the outcome of their ICU stay. A multivariate analysis was performed to determine prognostic factors for death.

Results: the study population included 164 patients with a median age of 71 years old and a mortality rate of 65.9 %. Statistically significant differences were found between the two groups in age and some laboratory parameters (leukocytes, neutrophils, red blood cells, urea, and potassium) at ICU admission. The parameters most associated with patient death were age > 63 years, neutrophils > $10.2 \times 10^9/L$, urea > 7.2 mmol/L, and red blood cells $\leq 4.7 \times 10^{12}/L$.

Conclusions: the prognostic factors for death in patients with COVID-19 admitted to the ICU identified in this study (age, neutrophils, urea, and red blood cells) can be used to predict the course of infection at critical stages, allowing clinicians to anticipate the possible outcome of the disease.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es el betacoronavirus responsable de la enfermedad infecciosa COVID-19 que se caracteriza, sobre todo, por neumonía intersticial bilateral en los pacientes más graves (1). Desde la declaración de la pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020, el SARS-CoV-2 ha ocasionado un gran impacto tanto en la salud pública, causando millones de muertes, como en la prestación de servicios sanitarios a nivel mundial, obligando a los países a tomar decisiones sin precedentes (2).

Las características clínicas de esta infección abarcan un amplio espectro, desde cuadros asintomáticos o con síntomas leves (tos seca, congestión nasal, fiebre, dolor de garganta, dolor muscular, anosmia y ageusia) hasta casos graves de neumonía. Un alto porcentaje de los pacientes requiere ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI) debido a la rápida progresión hacia un estado crítico que incluye síndrome de distrés respiratorio agudo, *shock* séptico, acidosis metabólica y coagulopatía, entre otros, y que finalmente puede conllevar a la muerte en muchos pacientes (3). Esto ocurre, sobre todo, en personas de edad avanzada o con comorbilidades subyacentes, por lo que es de especial importancia el estudio de biomarcadores que permitan la identificación de los pacientes con mayor

probabilidad de infección severa y muerte por COVID-19.

Entre los parámetros de laboratorio que se han asociado con más frecuencia con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 se encuentran los niveles disminuidos de linfocitos y las concentraciones elevadas de leucocitos, PCR, PCT y dímero D, entre otros (1,4,5). El objetivo de este estudio ha sido describir las características clínicas y los parámetros de laboratorio de pacientes ingresados en UCI con infección por SARS-CoV-2 para identificar factores pronósticos de muerte que permitan adelantar la atención sanitaria necesaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y pacientes

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el que se incluyen pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la UCI de un hospital de área con 591 camas (Sevilla, España) entre el 25 de agosto de 2020 y el 21 de mayo de 2021. Este trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Sevilla Sur (N.º 1447-N-20) y cumple los principios éticos de la Declaración de Helsinki (6).

Los criterios de inclusión empleados fueron: pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), en el analizador BD MAX (BD, Nueva Jersey, EE. UU.), y con una analítica completa (perfil COVID-19) previa a su ingreso en UCI debido a neumonía bilateral. Se excluyeron del estudio los pacientes con alteraciones en los resultados de la analítica debido a la hemólisis del suero y aquellos que fallecieron por una causa principal diferente a la COVID-19.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron clasificados en dos grupos en función del desenlace de su estancia en UCI: pacientes recuperados (recibieron el alta hospitalaria) y pacientes fallecidos.

Datos recogidos

Los datos demográficos, comorbilidades, información clínica y resultados de laboratorio fueron recogidos de la historia clínica digital de los pacientes. Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Datos demográficos: edad y sexo.
- Duración de la estancia en UCI y desenlace.
- Información de interés: fumador y obesidad.
- Comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, dislipemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, patología tiroidea, insuficiencia renal crónica, cáncer, accidente cerebrovascular, enfermedad hepática y anemia.
- Tratamiento farmacológico: corticoides, anakinra, tocilizumab, remdesivir, sarilumab y ciclosporina.
- Intervenciones en UCI: intubación orotraqueal (IOT), traqueostomía, posición decúbito prono, administración de aminas vasoactivas y hemodiafiltración (HDF).
- Infecciones nosocomiales: bacteriemia, fungemia y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM).
- Parámetros analíticos del perfil COVID-19: leucocitos, linfocitos, neutrófilos, hematíes, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, velocidad de sedimentación globular (VSG), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), dímero D, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, bilirrubina total, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), γ -glutamilttransferasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), ferritina e interleucina-6 (IL6).

Análisis de laboratorio

Se recogieron muestras de sangre por venopunción en tres tubos diferentes: uno con el anticoagulante EDTA para el recuento de células sanguíneas y parámetros hematológicos, empleando el analizador Sysmex XN-2000 (Sysmex, Kobe, Japón); otro tubo con citrato sódico para el estudio del TP, TTPA y dímero D

en el analizador Sysmex CS-5100 (Sysmex, Kobe, Japón); y un último tubo con heparina de litio para el análisis en plasma de parámetros bioquímicos en el analizador modular Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suiza) mediante fotometría (glucosa, urea, creatinina, bilirrubina total, ALT, AST, GGT y LDH), inmunoturbidimetría (PCR) o electroquimioluminiscencia (PCT, ferritina e IL-6).

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados con el programa SPSS Statistics 25.0 (IBM, Chicago, EE. UU.). Las variables categóricas se describen utilizando el valor absoluto (n) y los porcentajes (%); la comparación de estas variables entre los dos grupos se realizó mediante la prueba de χ^2 de Pearson. Las variables continuas se expresan como la mediana y el intervalo intercuartílico (IQR). Estas variables fueron comparadas en ambos grupos utilizando la prueba t de Student si la distribución era normal o U de Mann-Whitney si la distribución no era normal; la normalidad de las variables se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizaron análisis univariantes y multivariantes de factores pronósticos de muerte utilizando la regresión logística. En el análisis multivariante se empleó el método “pasos sucesivos hacia atrás (condicional)”, incluyendo en el paso inicial todas las variables que mostraron una asociación univariante con un valor $p < 0,05$. Como criterio de salida para la sucesiva exclusión de variables del modelo multivariante se estableció un valor $p > 0,10$. El riesgo de *exitus* atribuido a cada variable se expresa mediante la *odds ratio* (OR), junto al intervalo de confianza (IC) al 95 %.

El punto de corte de cada variable utilizado en la regresión logística fue el que mostraba mayor índice de Youden en la curva de la característica operativa del receptor (ROC). El área bajo la curva (AUC), la sensibilidad y la especificidad de los parámetros incluidos en la regresión logística también se analizaron mediante la curva ROC. El nivel de significación estadística se estableció en un valor $p < 0,05$ en todos los análisis estadísticos realizados.

RESULTADOS

La población incluida en este estudio está compuesta por 164 pacientes con edades comprendidas entre 32 y 83 años (mediana = 71), siendo 120 hombres (73,2 %) y 44 mujeres (26,8 %). El 34,1 % (56/164) fueron pacientes que se recuperaron y recibieron el alta hospitalaria mientras que el 65,9 % (108/164) acabó falleciendo durante su ingreso en la UCI. La duración media de la estancia en UCI fue de 17 días, siendo el máximo 78 días. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la edad, siendo la mediana 63 años en los pacientes recuperados y 73 años en los pacientes fallecidos.

La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente (67,1 %), seguida de la diabetes *mellitus* (40,2 %). El 39 % de los pacientes era fumador o había fumado alguna vez en la vida mientras que el 28 % eran pacientes obesos. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las comorbilidades analizadas; tampoco en el sexo, en si son fumadores o si tienen obesidad. Los datos demográficos, información de interés y comorbilidades de los pacientes se recogen en la tabla I.

La mayoría de los medicamentos administrados en pacientes graves con COVID-19 estaban en fase de investigación y su utilización seguía criterios incluidos en el protocolo de manejo clínico del hospital. Solo remdesivir estaba autorizado para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, en pacientes mayores de 12 años con neumonía y requerimiento de oxígeno suplementario.

Los medicamentos más utilizados para la COVID-19 durante la estancia en UCI en nuestro hospital fueron los corticoides sistémicos (dexametasona y metilprednisolona) (98,8 %), seguidos de anakinra (54,9 %) y tocilizumab (19,5 %). Los medicamentos menos utilizados fueron remdesivir (7,3 %), sarilumab (6,1 %) y ciclosporina (1,2 %). En uno de los pacientes se optó por la limitación del esfuerzo terapéutico al considerar que la administración de medicamentos no tendría un beneficio clínico significativo. El tratamiento farma-

cológico utilizado no influyó significativamente en la evolución y desenlace de los pacientes.

Entre las intervenciones realizadas en UCI a los pacientes graves con infección por SARS-CoV-2 destaca la IOT, realizada en el 86,6 % de los casos. Otros de los procedimientos más utilizados fueron la administración de aminas vasoactivas (81,7 %) y la colocación de los pacientes en posición decúbito prono (79,3 %). Los procedimientos menos utilizados fueron la HDF (24,4 %) y la traqueostomía (22,0 %).

El 36,6 % de los pacientes desarrolló durante su ingreso en UCI bacteriemia o fungemia, siendo las bacterias más frecuentemente aisladas en los hemocultivos *Staphylococcus aureus* (16 casos) y *Enterococcus faecalis* (16 casos). La distribución de los agentes etiológicos y el número de pacientes se detalla en la figura 1. De los casos de *Staphylococcus aureus*, 4/16 (25,0 %) estaban causados por bacterias resistentes a meticilina (SAMR). Por su parte, 6/8 (75,0 %) *Enterobacter cloacae* y 4/8 (50,0 %) *Klebsiella pneumoniae* eran productoras de carbapenemasa del tipo OXA-48.

El 52,4 % de los pacientes desarrolló NAVM, siendo la bacteria más frecuente *Staphylococcus aureus* (18 casos) y el hongo más aislado en muestras respiratorias *Aspergillus niger* (14 casos). La distribución de los microorganismos responsables y el número de pacientes se detalla en la figura 2. De los 18 casos de *Staphylo-*

Tabla I.
Datos demográficos y antecedentes personales de los pacientes

	Total n = 164	Recuperados n = 56	Fallecidos n = 108	p
Edad (años) (mediana, IQR)	82 (62-76)	63 (58-74)	73 (66-76)	0,011
Sexo (hombre/mujer)	120/44	38/18	82/26	0,434
Fumador (n, %)	64 (39,0)	20 (35,7)	44 (40,7)	0,658
Obesidad (n, %)	46 (28,0)	20 (35,7)	26 (24,1)	0,266
Comorbilidades (n, %)				
Hipertensión arterial	110 (67,1)	32 (57,1)	78 (72,2)	0,168
Diabetes <i>mellitus</i>	66 (40,2)	24 (42,9)	42 (38,9)	0,728
Dislipemia	54 (32,9)	16 (28,6)	38 (35,2)	0,546
Enfermedad cardiovascular	54 (32,9)	14 (25,0)	40 (37,0)	0,271
Enfermedad pulmonar	24 (14,6)	4 (7,1)	20 (18,5)	0,167
Patología tiroidea	22 (13,4)	8 (14,3)	14 (13,0)	0,868
Insuficiencia renal crónica	22 (13,4)	4 (7,1)	18 (16,7)	0,230
Cáncer	18 (11,0)	4 (7,1)	14 (13,0)	0,424
Accidente cerebrovascular	14 (8,5)	6 (10,7)	8 (7,4)	0,611
Enfermedad hepática	12 (7,3)	6 (10,7)	6 (5,6)	0,395
Anemia	12 (7,3)	6 (10,7)	6 (5,6)	0,395

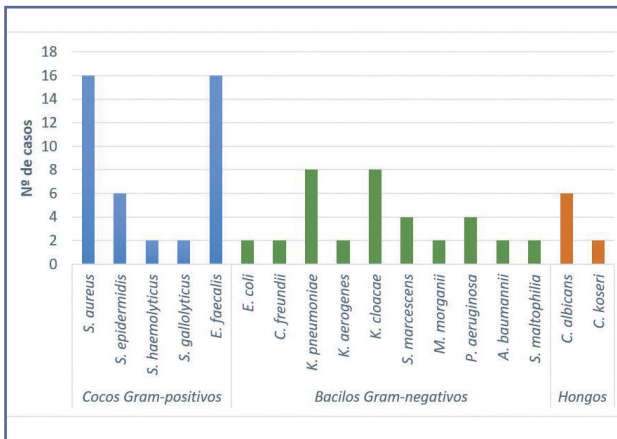


Figura 1 – Agentes etiológicos asociados a bacteriemia y fungemia.

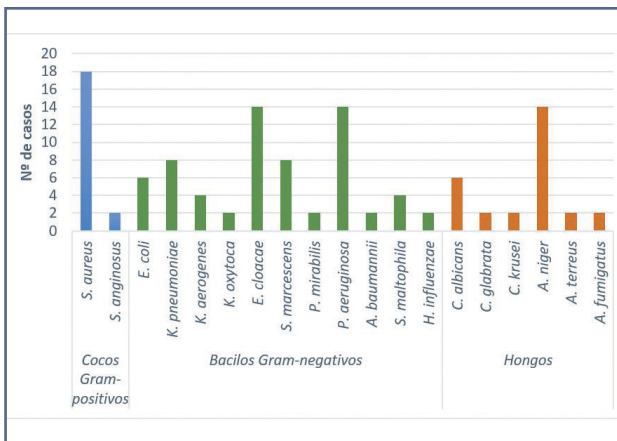


Figura 2 – Agentes etiológicos de los casos de NAVM.

coccus aureus, dos de ellos (11,1 %) eran SAMR. Por su parte, 10/14 (71,4 %) *Enterobacter cloacae* y 4/8 (50,0 %) *Klebsiella pneumoniae* eran productoras de carbapenemasa del tipo OXA-48.

La tabla II muestra los resultados de las pruebas de laboratorio en los dos grupos estudiados. Existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes recuperados y fallecidos en parámetros hematológicos (leucocitos, neutrófilos, hematíes) y bioquímicos (urea, potasio).

En el análisis multivariante, los parámetros en el momento del ingreso en UCI con mayor asociación a la muerte de los pacientes fueron una edad superior a 63 años (OR = 4,957; IC 95 % 1,421-17,288), neutrófilos > 10,2 × 10⁹/L (OR = 4,519; IC 95 % 1,197-17,062), urea > 7,2 mmol/L (OR = 3,610; IC 95 % 1,081-12,049) y hematíes ≤ 4,7 × 10¹²/L (OR = 3,333; IC 95 % 0,961-11,559). En el modelo de regresión logística, la edad presentó el mayor coeficiente, seguido de la concentración de neutrófilos en sangre.

En el análisis univariante se observa, en cambio, que la urea es el parámetro con mayor asociación con la muerte de pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en UCI (OR = 5,867; IC 95 % 2,125-16,200). Los resultados completos de la regresión logística, junto con el AUC, se muestran en la tabla III. La curva ROC de los factores pronósticos de *exitus* en UCI incluidos en el análisis multivariante se muestra en la figura 3.

Los puntos de corte con mayor índice de Youden obtenidos mediante la curva ROC fueron: edad > 63 años (sensibilidad 81,5 % y especificidad 53,6 %), neutrófilos > 10,2 × 10⁹/L (sensibilidad 53,7 % y especificidad 75,0 %), urea > 7,2 mmol/L (sensibilidad 81,5 % y especificidad 57,1 %) y hematíes ≤ 4,7 × 10¹²/L (sensibilidad 75,9 % y especificidad 53,6 %).

Tabla II
Resultados de laboratorio en el momento del ingreso en UCI

	Total n = 164	Recuperados n = 56	Fallecidos n = 108	p
Hematológicos (mediana, IQR)				
Leucocitos (× 10 ⁹ /L)	10,68 (7,01-14,97)	8,95 (6,48-11,80)	12,10 (7,58-16,89)	0,024
Linfocitos (× 10 ⁹ /L)	0,76 (0,49-1,06)	0,87 (0,52-1,05)	0,68 (0,48-1,09)	0,398
Neutrófilos (× 10 ⁹ /L)	9,23 (5,92-13,46)	7,40 (5,54-10,24)	10,83 (6,34-15,17)	0,019
Hematíes (× 10 ¹² /L)	4,53 (4,15-4,82)	4,75 (4,41-4,99)	4,43 (4,00-4,70)	0,024
Hemoglobina (g/L)	132 (120-144)	134 (123-150)	132 (114-142)	0,242
Hematocrito (%)	41 (37-44)	42 (38-45)	41 (36-44)	0,230
Plaquetas (× 10 ⁹ /L)	254 (181-321)	251 (203-310)	259 (167-327)	0,872
VSG (mm/h)	50 (21-78)	45 (11-75)	57 (22-80)	0,318

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (Cont.)
Resultados de laboratorio en el momento del ingreso en UCI

	Total n = 164	Recuperados n = 56	Fallecidos n = 108	p
Hemostáticos (mediana, IQR)				
TP (s)	12,6 (12,0-13,7)	12,4 (12,0-13,1)	12,9 (12,1-14,3)	0,051
TTPA (s)	33,3 (28,4-37,0)	33,2 (28,6-37,8)	33,3 (28,2-37,0)	0,784
Dímero D (mg/L)	1,17 (0,62-4,43)	0,91 (0,56-2,45)	1,21 (0,66-6,98)	0,319
Bioquímicos (mediana, IQR)				
Glucosa (mmol/L)	8,6 (6,6-11,9)	9,4 (7,4-12,5)	8,2 (6,4-11,9)	0,273
Urea (mmol/L)	8,8 (6,2-11,8)	7,0 (5,2-11,3)	9,7 (7,5-13,0)	0,016
Creatinina (μmol/L)	82,2 (63,6-114,0)	69,8 (57,5-95,5)	89,3 (68,1-119,3)	0,056
Sodio (mmol/L)	140 (136-142)	140 (136-142)	140 (136-143)	0,930
Potasio (mmol/L)	4,2 (3,8-4,5)	4,0 (3,7-4,4)	4,3 (3,9-4,5)	0,031
Bilirrubina total (μmol/L)	8,6 (6,8-12,1)	7,4 (5,1-11,8)	8,9 (6,8-12,8)	0,125
ALT (U/L)	35 (22-58)	38 (20-58)	34 (23-57)	0,899
AST (U/L)	36 (24-60)	40 (25-76)	36 (23-52)	0,340
GGT (U/L)	97 (50-166)	78 (47-145)	113 (54-172)	0,350
LDH (U/L)	506 (348-621)	458 (313-643)	514 (402-618)	0,195
PCR (mg/L)	114,4 (55,1-190,0)	134,6 (62,3-208,8)	96,8 (50,3-182,4)	0,278
PCT (ng/mL)	0,16 (0,09-0,34)	0,15 (0,08-0,35)	0,17 (0,09-0,34)	0,490
Ferritina (μg/L)	1264 (630-1648)	1208 (632-1405)	1311 (629-1716)	0,350
IL-6 (pg/mL)	52 (14-182)	61 (7-244)	52 (15-182)	0,782

VSG: velocidad de sedimentación globular; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: γ -glutamilttransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; IL-6: interleucina-6.

Tabla III
Regresión logística y área bajo la curva de los factores pronósticos de *exitus* en UCI

	Análisis univariante			Análisis multivariante				
	β	OR (IC 95 %)	p	β	OR (IC 95 %)	p	AUC (IC 95 %)	p
Edad (años)								
≤ 63		1 (ref)			1 (ref)			
> 63	1,625	5,077 (1,846-13,960)	0,002	1,601	4,957 (1,421-17,288)	0,012	0,672 (0,560-0,772)	0,009
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)								
≤ 10,2		1 (ref)			1 (ref)			
> 10,2	1,448	4,253 (1,489-12,146)	0,007	1,508	4,519 (1,197-17,062)	0,026	0,659 (0,546-0,760)	0,009

(Continúa en la página siguiente)

Tabla III (Cont.)
Regresión logística y área bajo la curva de los factores pronósticos de *exitus* en UCI

	Análisis univariante			Análisis multivariante			AUC (IC 95 %)	p
	β	OR (IC 95 %)	p	β	OR (IC 95 %)	p		
<i>Urea (mmol/L)</i>								
≤ 7,2		1 (ref)			1 (ref)			
> 7,2	1,769	5,867 (2,125-16,200)	0,001	1,284	3,610 (1,081-12,049)	0,037	0,663 (0,550-0,764)	0,015
<i>Hematías (× 10¹²/L)</i>								
> 4,7		1 (ref)			1 (ref)			
≤ 4,7	1,253	3,500 (1,314-9,325)	0,012	1,204	3,333 (0,961-11,559)	0,058	0,652 (0,539-0,754)	0,017

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; AUC: área bajo la curva.

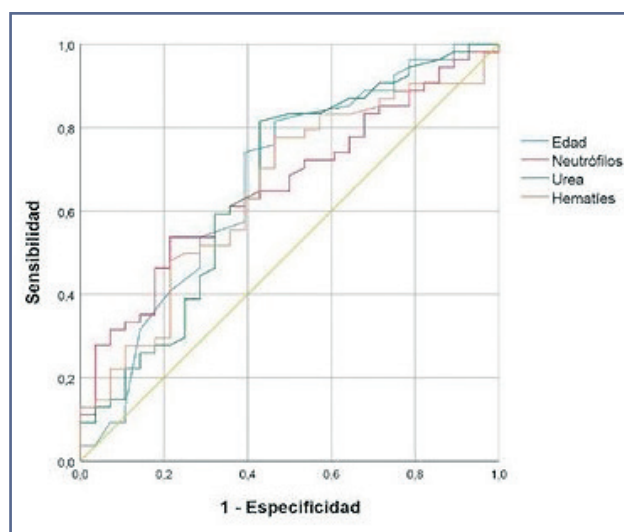


Figura 3 – Curva ROC de los factores pronósticos de *exitus* en UCI.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la tasa de mortalidad fue del 65,9 %, cifra similar a lo comunicado por otros autores (7,8) en COVID-19 y notablemente superior a lo observado en pacientes ingresados en UCI a causa de otras neumonías víricas (9).

Los medicamentos más utilizados en pacientes con una infección grave por SARS-CoV-2 son los corticoides sistémicos, ya que parecen reducir la inflamación y mejorar temporalmente la oxigenación en estos pacientes (10). Aunque la relación entre los beneficios y los daños de este tratamiento siguen sin estar claros, los corticoides se relacionan con una disminución

de la progresión de la enfermedad, las infecciones secundarias y la mortalidad (11,12).

La IOT es una técnica invasiva, de alto riesgo, utilizada en el 86,6 % de los pacientes de nuestro estudio debido a la necesidad de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria. La necesidad de IOT es el principal motivo de ingreso en UCI (8,13) y la realización de esta técnica da lugar a NAVM en aproximadamente la mitad de los pacientes de nuestro estudio, siendo el agente etiológico más frecuente *Staphylococcus aureus* (14-17).

Otra de las intervenciones realizadas en UCI es la colocación del 79,3 % de los pacientes con COVID-19 en posición en decúbito prono (8). Esta estrategia se ha utilizado durante años en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo que requieren soporte ventilatorio mecánico para mejorar la oxigenación y prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador (18). Además, en el 81,7 % de los pacientes ingresados en UCI se administraron aminas vasoactivas (8), ya que el uso de fármacos sedantes en la mayoría de los pacientes ventilados mecánicamente ocasiona una caída de la presión arterial (13).

Este estudio ha identificado factores predictores de mortalidad en pacientes que ingresan en UCI como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2. En concreto, una edad superior a 63 años, concentraciones aumentadas de neutrófilos ($> 10,2 \times 10^9/L$) y urea ($> 7,2 \text{ mmol/L}$) y niveles disminuidos de hematías ($\leq 4,7 \times 10^{12}/L$) en el momento del ingreso en UCI se relacionan con una mayor probabilidad de muerte en estos pacientes. Al igual que en otros estudios, la mayoría de los pacientes ingresados en UCI eran hombres, pero, en nuestro caso, la mediana de edad fue superior (8,13), situándose en 71 años.

Los resultados de nuestro estudio indican que los pacientes que acabaron falleciendo tuvieron niveles

de neutrófilos más elevados en el momento del ingreso en UCI. Esto coincide con otros estudios que asocian la neutrofilia a una secreción elevada de IL-6 y TNF- α , creando un estado hiperinflamatorio que participa en la patogenia de la enfermedad (19,20). Debido a esto, la elevación de este biomarcador en pacientes críticos aumenta el riesgo de mala evolución y muerte (21,22).

La HDF es una técnica de reemplazo renal que se utiliza en pacientes que presentan un deterioro grave de la función renal, ya que proporciona una alta eficacia depurativa al eliminar toxinas urémicas con un amplio intervalo de peso molecular (23). Esta técnica ha sido utilizada en el 22,0 % de los pacientes de nuestro estudio, ya que la función renal se deteriora en un gran número de pacientes con una infección grave por SARS-CoV-2 (8,13). En nuestros resultados destaca el aumento de la concentración de urea en sangre, siendo el parámetro sérico con mayor asociación con la muerte de pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en UCI (24). El SARS-CoV-2 actúa directamente sobre el receptor ECA2, expresado tanto en los pulmones como en las células epiteliales de los túbulos renales (25). Se ha determinado que el virus actúa por acción citopática directa en el tejido renal y de forma indirecta debido al efecto de los mediadores liberados, causando hipoxia, *shock* y daño renal inducido por rabiomólisis (26).

Algunos autores sugieren que la infección por SARS-CoV-2 inhibe significativamente la hematopoyesis (27), mientras que otros comunican que puede producirse destrucción de la médula ósea por desregulación inmunológica tras la infección vírica. Además, la elevación de citoquinas produce un estado de hiperinflamación que puede afectar a la liberación o respuesta a la eritropoyetina, así como comprometer la función o estructura de los glóbulos rojos, aumentando su fragilidad (28) y causando eriptosis (29). Por eso, estudios anteriormente publicados indican que los pacientes críticos presentaban niveles de hematíes significativamente reducidos (27), aunque no lo destacaban como un biomarcador predictor de mortalidad, hecho que sí se refleja en nuestro estudio.

Este estudio presenta como limitación el tamaño muestral relativamente pequeño (n = 164) que puede dar lugar a resultados sesgados. Además, la elevación de neutrófilos y urea, así como el descenso de los hematíes, pueden estar presentes en múltiples enfermedades inflamatorias e infecciosas.

CONCLUSIONES

En conclusión, la edad avanzada, niveles aumentados de neutrófilos, una concentración elevada de urea y niveles disminuidos de hematíes en la analítica previa al ingreso en UCI han sido identificados como predictores de mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y pueden ser empleados para predecir el curso de la COVID-19 en las etapas críticas, permitiendo a los clínicos adelantarse al posible desenlace de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Rubio R, Lepe E, Vilorio MM. Factores pronósticos de gravedad de la infección por SARS-CoV-2. *Adv Med Lab* 2020;2020069. DOI: 10.1515/almed-2020-0069
- Wendel PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine* 2020;25:100449. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100449
- Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(10):e0239802. DOI: 10.1371/journal.pone.0239802
- 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;52(7):498-505. DOI: 10.1080/23744235.2020.1759817
- 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(10220):1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
- Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* 2020;17(9):1281-92. DOI: 10.7150/ijms.46614
- Chand S, Kapoor S, Orsi D, Fazzari MJ, Tanner TG, Umeh GC, et al. COVID-19-associated critical illness-report of the first 300 patients admitted to intensive care units at a New York City medical center. *J Intensive Care Med* 2020;35(10):963-70. DOI: 10.1177/0885066620946692
- Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2020;75(10):1340-9. DOI: 10.1111/anae.15201
- Vidal-Cortés P, del Río-Carbajo L, Nieto-Del Olmo J, Prol-Silva E, Tizón-Varela AI, Rodríguez-Vázquez A, et al. COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. Impact of corticosteroid treatment and predictors of poor outcome. *Rev Esp Quimioter* 2021;34(1):33-43. DOI: 10.37201/req/091.2020
- Ma S, Xu C, Liu S, Sun X, Li R, Mao M, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sig Transduct Target Ther* 2021;6(1):83. DOI: 10.1038/s41392-021-00521-7
- Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care* 2021;25(1):2. DOI: 10.1186/s13054-020-03422-3
- Laake JH, Buanes EA, Smastuen MC, Kvale R, Olsen BF, Rustoen T, et al. Characteristics, management and survival of ICU patients with coronavirus disease-19 in Norway, March - June 2020. A prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021 [ahead of print]. DOI: 10.1111/aas.13785
- Blong G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care* 2021;25(1):72. DOI: 10.1186/s13054-021-03493-w

15. Giacobbe DR, Battaglini D, Enrile EM, Dentone C, Vena A, Robba C, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19: a multicenter study. *J Clin Med* 2021;10(4):555. DOI: 10.3390/jcm10040555
16. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020;S0213-005X(20)30404-3. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.11.003
17. Sharifipour E, Shams, S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infection of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z
18. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2159-68. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1214103
19. Pitre T, Jones A, Su J, Helmeczi W, Xu G, Lee C, et al. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med* 2021:1-10. DOI: 10.1007/s11739-021-02637-8
20. Henry BM, Santos MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021-8. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
21. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(12):1465-74. DOI: 10.5858/arpa.2020-0471-SA
22. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: a meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One* 2020;15(8):e0238160. DOI: 10.1371/journal.pone.0238160
23. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;20(5):CD006258. DOI: 10.1002/14651858.CD006258.pub2
24. Pascual NF, Monge I, Granero I, Figuerola A, Ramasco F, von Wernitz A, et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2020;33(4):267-73. DOI: 10.37201/req/060.2020
25. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care* 2020;24(1):394. DOI: 10.1186/s13054-020-03098-9
26. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829-38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
27. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int J Hematol* 2020;112(4):553-9. DOI: 10.1007/s12185-020-02930-w
28. Lee JJ, Montazerin SM, Jamil A, Jamil U, Marszalek J, Chuang ML, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(4):2513-22. DOI: 10.1002/jmv.26797
29. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: the rollercoaster of fibrin(ogen), D-dimer, von Willebrand factor, P-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):5168. DOI: 10.3390/ijms21145168