

# Comorbilidades asociadas a mortalidad o enfermedad severa en pacientes hospitalizados con COVID-19

## *Comorbidities associated with mortality or severe disease in hospitalized patients with COVID-19*

M. Carmen Gayol-Fernández<sup>1</sup>, M. Carmen Beceiro-Abad<sup>2</sup>, María Pazo-Núñez<sup>2</sup>, Lara M. Mateo-Mosquera<sup>1</sup>, Emilio Páez-Guillán<sup>1</sup>, M. Aurora Freire-Romero<sup>2</sup>, Manuel Taboada-Muñiz<sup>3</sup>, Sonia Molinos-Castro<sup>2</sup>

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal da Barbanza. SERGAS

2. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). SERGAS

3. Servicio de Anestesia y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). SERGAS

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 and identify which ones are associated with severe COVID-19 disease and/or in-hospital mortality.

**Methods:** Unicenter retrospective cohort study was performed. All patients admitted with confirmed COVID-19 from March 1 to May 31, 2020 were included consecutively. A descriptive analysis of comorbidities at admission was made. We evaluated what comorbidities are associated with in-hospital mortality and/or severe COVID-19 disease using a binary logistic regression model.

**Results:** A total of 336 patients were included in the study: 284 (84,5%) were discharged and 52 (15,5%) died during hospitalization. The diagnosis of COVID-19 was made by SARS-CoV-2 polymerase chain reaction in 317 patients (94%). Mean age was 66 + 14 years, 58% were men and Charlson Comorbidity Index was 1. In multivariate analysis, age >65 years (OR 2,65; 95%CI 1,15 to 6,10; p 0,021), male sex (OR 3,26; 95%CI 1,47 to 7,24; p 0,004), atherosclerotic cardiovascular disease (OR 2,11; 95%CI 1,03 to 4,29; p 0,040), non-atherosclerotic cardiovascular disease (OR 6,40; 95%CI 2,25 to 18,21, p<0,001) and malignancy (OR 5,09; 95%CI 2,28 to 11,34; p< 0,001), were identified as comorbidities associated with in hospital-mortality. Age >65 years (OR 1,87; 95%CI 1,05 to 3,34; p 0,033), male sex (OR 2,86; 95%CI 1,58 to 5,17; p<0,001), obesity (OR 1,82; 95%CI 1,04 to 3,18; p 0,034) and obstructive sleep apnea (OR 5,26; 95%CI 1,60 to 17,25; p 0,006) were associated with severe COVID-19 disease.

**Conclusions:** Previous cardiovascular disease and malignancy are risk factors of in-hospital mortality while obesity and obstructive sleep apnea are associated with severe COVID-19 disease in hospitalized patients. Age >65 years and male sex are associated with both.

**Keywords:** Comorbidity; COVID-19; mortality; severe disease.

### INTRODUCCIÓN

Tras la aparición de los primeros casos de infección por una nueva cepa de coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 ó SARS-CoV-2) en diciembre 2019 en Wuhan-China, el número de casos ha ido en aumento en todo el mundo declarándose pandemia mundial el 11 de marzo 2020. España es uno de los países más afectados por la infección por SARS-CoV-2, notificándose a 1 diciembre de 2021, unos 5.174.720 casos con 88.080 fallecidos<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son comunes a otros virus respiratorios (fiebre, tos, disnea, mialgias, fatiga, diarrea y anosmia/ageusia); también se han confirmado casos asintomáticos<sup>2</sup>. Una de las principales complicaciones potencialmente mortales de la enfermedad es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) debido a la afectación pulmonar bilateral extensa<sup>3</sup>. La tasa de mortalidad global en pacientes hospitalizados en la primera ola se sitúa entre 20-30% según estudios, pudiendo algunos factores como la edad o

### RESUMEN

**Objetivo:** Conocer las comorbilidades de los pacientes hospitalizados con COVID-19 e identificar cuales se asocian a mayor severidad y/o mortalidad intrahospitalaria.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo unicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes ingresados con COVID-19 desde marzo del 2020 hasta mayo de 2020. Se realizó un análisis descriptivo de las comorbilidades al ingreso y se vio cuales se asocian a una mayor mortalidad intrahospitalaria y/o mayor severidad de la enfermedad mediante un modelo de regresión logística binaria.

**Resultados:** Un total de 336 pacientes fueron incluidos en el estudio de los cuales 284 (84,5%) fueron dados de alta y 52 (15,5%) fallecieron durante el ingreso. El diagnóstico de COVID-19 fue realizado por reacción en cadena de la polimerasa a SARS-CoV-2 en 317 pacientes (94%). Un 58% eran varones, la edad media fue 66 años y el índice Charlson fue de 1. En el análisis multivariante se identificaron como comorbilidades asociadas a mortalidad la edad > 65 años (OR 2,65; IC95% 1,15-6,10; p 0,021), el sexo masculino (OR 3,26; IC95% 1,47-7,24; p 0,004), la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (OR 2,11; IC95% 1,03-4,29; p<0,040) y no aterosclerótica (OR 6,40; IC95% 2,25-18,21; p<0,001) y la neoplasia activa (OR 5,09; IC95% 2,28-11,34; p<0,001). Se asociaron a mayor severidad de la COVID-19 la edad > 65 años (OR 1,87; IC95% 1,05-3,34; p 0,033), el sexo masculino (OR 2,86; IC95% 1,58-5,17; p <0,001), la obesidad (OR 1,82; IC95% 1,04-3,18; p 0,034) y (OR 5,26; IC95% 1,60-17,25; p 0,006).

**Conclusiones:** La enfermedad cardiovascular previa y la neoplasia se asocian a mortalidad intrahospitalaria mientras que la obesidad y el SAOS se asocian a mayor severidad de la enfermedad en pacientes hospitalizados con COVID-19. La edad >65 años y el sexo masculino se asocian a una mayor severidad y mortalidad intrahospitalaria.

**Palabras clave:** Comorbilidad; COVID-19; mortalidad; severidad.

las comorbilidades explicar estas diferencias de mortalidad<sup>4,5</sup>. Se han descrito algunos factores de riesgo clínicos asociados a un mal pronóstico en pacientes con COVID-19: la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades como la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad renal crónica (ERC) y neoplasia maligna<sup>5-7</sup>.

En la actualidad, el número creciente de nuevas infecciones junto con la alta prevalencia de comorbilidades condicionan una sobrecarga para el sistema sanitario sin precedentes<sup>8</sup>. Profundizar en el conocimiento de esta infección es importante para poder mejorar el manejo de estos pacientes. Identificar aquellos que pueden tener una peor evolución o mayor mortalidad podría ayudarnos en la toma de decisiones, optimizar las medidas de soporte e iniciar los tratamientos recomendados de forma precoz. El objetivo de nuestro estudio es conocer la prevalencia de las

principales comorbilidades entre las personas hospitalizadas con COVID-19 en nuestra área sanitaria durante la primera ola (previa a la aparición de vacunas y tratamientos específicos), así como identificar cuales se asocian a una mayor mortalidad intrahospitalaria y/o severidad de la enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1. Tipo de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo observacional realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña, España), un hospital de aproximadamente 1395 camas que cuenta con unidad de cuidados intensivos (UCI) y trasplantes, con una población de referencia de 384.852 habitantes. Se incluyeron de forma consecutiva pacientes ingresados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 desde el 01 de marzo de 2020 hasta el 31 de mayo de 2020. A todos los pacientes se les hizo seguimiento hasta la fecha de fin del estudio o fallecimiento. Criterios de inclusión: todos los pacientes >18 años ingresados en nuestro centro con infección por SARS-CoV-2 confirmada. La COVID-19 se confirmó mediante un test positivo de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en una muestra de exudado faríngeo, esputo o lavado broncoalveolar o bien por un resultado positivo de un test serológico con un cuadro clínico compatible. Criterios de exclusión: ingresos posteriores del mismo paciente, ausencia de consentimiento informado o pacientes asintomáticos con COVID-19 ingresados por otro motivo.

### 2.3. Recogida de información

Se revisaron las historias clínicas de dichos pacientes tras obtener su consentimiento. Se recogieron las variables agrupadas por: 1) datos epidemiológicos 2) datos relacionados con RT-PCR y serología 3) hábitos tóxicos como tabaco y alcohol 4) situación funcional 5) índice de Charlson y comorbilidades que incluyen hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), otras enfermedades pulmonares, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, neoplasia activa, enfermedades sistémicas 6) medicación previa como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA-2), estatinas, diuréticos, beta bloqueantes, antagonistas de los canales del calcio (ACC), corticoides sistémicos e inhalados, inmunosupresores, terapias biológicas, antiagregantes, anticoagulantes 7) síntomas, hallazgos en la exploración física al ingreso y tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso 8) datos de laboratorio y radiológicos al ingreso 9) necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) y no invasiva (VMNI) 10) evolución del paciente (alta, reingreso, fallecimiento).

Para la valoración del grado de comorbilidad se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson<sup>9</sup> y para valorar el estado funcional previo al ingreso el índice de Barthel (independiente o dependencia leve: 91-100; dependencia moderada: 61-90; y dependencia severa: <60)<sup>10</sup>. Definimos enfermedad cardiovascular aterosclerótica como historia previa de cardiopatía isquémica (incluye infarto de miocardio, angor, síndrome coronario agudo o revascularización coronaria), enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico o hemorrágico, accidente isquémico transitorio) o enfermedad

arterial periférica (claudicación intermitente, revascularización, amputación extremidades o aneurisma aorta abdominal). Enfermedad cardiovascular no aterosclerótica incluye fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca congestiva. Se define obesidad cuando el índice masa corporal fue >30 Kg/m<sup>2</sup>. Se consideró que el paciente presentaba hipertensión, diabetes mellitus o dislipemia cuando estaban diagnosticados al ingreso o tomaban medicación para ello. El diagnóstico de neoplasia activa incluye tumores sólidos y/o hematológicos activos o diagnosticados en los últimos 5 años, excluyendo el melanoma. ERC fue definida como un filtrado glomerular <45 mL/1.73 m<sup>2</sup> según CKD-EPI<sup>11</sup>. El SDRA fue valorado según la clasificación de Berlín<sup>12</sup>. Se define infección grave o severa por SARS-CoV-2 aquellos pacientes que fallecen, precisan VMI o VMNI, atención en UCI o presentan SDRA severo definido como presión parcial oxígeno arterial/fracción de oxígeno inspirado (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) <200 mmHg durante el ingreso. Consideramos mortalidad intrahospitalaria al fallecimiento del paciente durante la hospitalización por cualquier causa.

### 2.4. Análisis estadístico

Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron como media + desviación típica (mediana). La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para analizar la normalidad de la distribución de parámetros. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante el test de T-student (para variables con distribución normal) y test de U de Mann-Whitney (para variables con distribución no normal). La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. El grado de asociación se estimó mediante la odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Para identificar aquellas comorbilidades que se asocian de forma independiente a mortalidad intrahospitalaria o a mayor severidad se realizó un análisis de regresión logística binaria (procedimiento hacia delante según Wald). Se asigna como variable dependiente la muerte intrahospitalaria o la infección grave y como variable independiente aquellas que presentaron diferencias significativas (p<0,05) en el análisis univariante. Se confirma la ausencia de colinealidad significativa a través del factor de inflación de la varianza entre las variables incluidas en el modelo. El análisis estadístico se realiza mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows versión 18.0 (SPSS Inc., an IBM Co. Chicago, Illinois, EE.UU.).

### 2.5. Aspectos éticos y legales

Los datos personales se tratan cumpliendo con la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica, así como con el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, Reglamento general de protección de Datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Este estudio forma parte del Registro SEMI-COVID-19 que tiene la aprobación del Comité de Ética e Investigación de la provincia de Málaga, además del comité de ética de nuestro centro.

Se solicitó a los pacientes el consentimiento informado. Cuando no fue posible obtenerlo por escrito por razones de bioseguridad o por encontrarse el paciente ya de alta hospitalaria, se recogió de forma verbal, dejando constancia en su historia clínica.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 336 pacientes. El 94,3% se diagnosticaron mediante PCR-RT en exudado nasofaríngeo, siendo negativa la primera muestra en un 17% de los casos. El resto fueron diagnosticados por serología positiva con un cuadro clínico compatible. En un 12,5% de los casos la adquisición fue nosocomial y sólo un 5,4% era personal sanitario. El 55% de los pacientes referían un contacto estrecho previo. La edad media fue de 66 + 14 años, un 58% eran varones y el índice de comorbilidad de Charlson fue de 1. La mayoría no tenían hábitos tóxicos y hasta un 12,5% de los pacientes tenían una dependencia moderada-severa para sus actividades habituales. El 83,6% de los casos presentaban alguna comorbilidad siendo las más frecuentes hipertensión (48,5%), dislipemia (46,4%), diabetes mellitus (25,3%), obesidad (38,4%), enfermedad cardiovascular previa (31%, siendo la más frecuente la cardiopatía isquémica), neumopatía crónica (15,8% destacando la EPOC y el asma) y neoplasias (11,9%). Al ingreso la duración media de los síntomas era de 7 días siendo los más frecuentes febrícula-fiebre, tos, astenia y disnea, esta última presente en la mitad de los casos. Al ingreso, el grado de severidad SDRA fue: leve en el 28% de los casos, moderado en el 8,6% y severo en 1 paciente. Durante el ingreso 44 pacientes (13,1%) necesitaron ingreso en UCI, 18 pacientes (5,4%) oxigenoterapia de alto flujo, 5 pacientes VMNI y 33 pacientes (10%) VMI con una duración media de estancia en UCI de 13 días y estancia hospitalaria de 10 días. De los 336 pacientes el 15,5% (52 pacientes) fallecieron durante el ingreso, la mayoría debido a COVID-19; sólo 5 fallecieron por otras causas

### 3.2. Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria.

La tabla 1 muestra los datos epidemiológicos y comorbilidades de los pacientes del estudio. La edad media (76 vs 65 años), así como edad >65 años (83 vs 54%) y sexo masculino (81 vs 54%) fueron mayores en los pacientes fallecidos. El consumo de alcohol fue también mayor en el grupo de fallecidos, sin diferencias significativas en relación al hábito tabáquico. La media de tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el ingreso hospitalario fue mayor en el grupo de vivos (7 vs 5 días) siendo los síntomas similares en ambos grupos. En cuanto a las comorbilidades analizadas, se observaron diferencias significativas siendo más frecuentes en los pacientes fallecidos: diabetes mellitus, obesidad, enfermedad cardiovascular previa, SAOS, enfermedad neurológica degenerativa y neoplasia. Cuando analizamos por separado enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica y no aterosclerótica ambas se asocian a una mayor mortalidad siendo más marcada en la ECV-no aterosclerótica. Sin embargo no hubo diferencias significativas en hipertensión, dislipemia, EPOC, enfermedad cerebrovascular ERC.

Se analizaron las diferencias en los tratamientos médicos previos al ingreso observándose que los pacientes tratados con diuréticos, beta bloqueantes, anticoagulantes, IDPP-4 e insulina presentaban una mayor mortalidad. No hubo diferencias en cuanto al tratamiento previo con IECAS, ARA-2, estatinas ni ácido acetil-salicílico (AAS).

Cuando realizamos el análisis multivariante con las variables que resultaron significativas en el univariante, sólo 5 de ellas se asocian de forma independiente con mortalidad intrahospitalaria: la edad > 65 años (OR 2,65; IC95% 1,15-6,10; p 0,021), el sexo mas-

culino (OR 3,26; IC95% 1,47-7,24; p 0,004), la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (OR 2,11; IC95% 1,03-4,29; p<0,040) y no aterosclerótica (OR 6,40; IC95% 2,25-18,21; p<0,001) y la neoplasia activa (OR 5,09; IC95% 2,28-11,34; p<0,001) (tabla 2).

### 3-Factores asociados a severidad de la COVID-19.

En la tabla 3 se muestra la distribución de los pacientes en función de si tenían enfermedad severa o no. La edad media (71 vs 65 años), así como edad >65 años (73.5 vs 54%) y sexo masculino (76 vs 52%) fueron mayores en los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 sin observarse diferencias significativas en relación a los hábitos tóxicos ni al grado de dependencia. La media de tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el ingreso hospitalario fue similar en ambos grupos (7 días) siendo la disnea el síntoma más frecuente en infección grave y los síntomas gastrointestinales en los casos de infección no grave. En cuanto a las comorbilidades analizadas, la diabetes mellitus, obesidad, enfermedad cardiovascular previa, SAOS y neoplasia presentaban con mayor frecuencia enfermedad grave. En cuanto a la medicación previa al ingreso se observó una mayor severidad de la COVID-19 en pacientes tratados con diuréticos, beta bloqueantes, ACC, anticoagulantes e IDPP-4. No se encontraron diferencias con IECAS, ARA-2, estatinas ni AAS.

Se realizó un análisis multivariante usando como variable dependiente la presencia de COVID severo y como variables independientes aquellas que mostraron mayor significación estadística (p<0,05) en el análisis univariante previo. En nuestro estudio hemos encontrado que la edad > 65 años (OR 1,87; IC95% 1,05-3,34; p 0,033), el sexo masculino (OR 2,86; IC95% 1,58-5,17; p <0,001), la obesidad (OR 1,82; IC95% 1,04-3,18; p 0,034) y (OR 5,26; IC95% 1,60-17,25; p 0,006) se asocian a una mayor severidad de la COVID-19 (tabla 4)

Tabla 1. Datos epidemiológicos y comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio según mortalidad

Variables	Total	Vivos	Fallecidos	Análisis univariante		
	n (%)	n (%)	n (%)	OR	IC 95%	p
Varón	195 (58,0)	153 (53,9)	42 (80,8)	3,59	1,73-7,44	<0,001
Edad (media + DE)	76 + 14 (68)	65 +13 (67)	76+11 (77)	1,09	1,05-1,12	<0,001
Edad >65 años	197 (58,6)	154 (54,2)	43 (82,7)	4,03	1,89-8,58	<0,001
Alcohol	25 (7,4)	17 (6)	8 (15,4)	2,85	1,16-7,01	0,025
Tabaco						
-no	210 (98,8)	186 (65,5)	24 (46,2)			0,107
-exfumador	111 (33,0)	83 (29,2)	28 (53,8)			
-fumador activo	15 (4,5)	15 (5,3)	0			
<b>Estado funcional</b>						
independiente o leve	295 (87,8)	259 (91,2)	26 (69,2)			<0,001
dependencia moderada	17 (5,1)	8 (2,8)	9 (17,3)			
dependencia severa	24 (7,1)	17 (13,5)	7 (13,5)			
<b>Comorbilidad</b>						
Charlson (media + DE)	1,5+ 2,1 (1)	1+ 1,5 (0)	2,4+ 2 (2)	1,37	1,21-1,56	<0,001
Hipertensión	163 (48,5)	132 (46,5)	31 (59,6)	1,70	0,93-3,10	0,081
Dislipemia	156 (46,4)	131 (46,1)	25 (48,1)	1,08	0,59-1,95	0,795
Diabetes	85 (25,3)	61 (21,5)	24 (46,2)	3,13	1,69-5,79	<0,001
Obesidad	129 (38,4)	100 (35,2)	29 (55,8)	2,32	1,27-4,22	0,005
Depresión/Ansiedad	50 (14,9)	41 (14,4)	8 (15,4)	1,07	0,47-2,45	0,859
Enf. NRL degenerativa	23 (6,8)	16 (5,6)	7 (13,5)	2,60	1,01-6,68	0,047
ECV aterosclerótica	88 (26,2)	62 (21,8)	26 (50,0)	3,58	1,94-6,60	<0,001
ECV no-aterosclerótica	21 (6,3)	12 (4,2)	9 (17,3)	4,74	1,88-11,93	<0,001
Neumopatía crónica	53 (15,8)	42 (14,8)	11 (21,2)	1,54	0,73-3,24	0,247
Hepatopatía crónica	13 (3,9)	11 (3,9)	2 (3,8)	0,99	0,21-4,61	0,675
ERC	15 (4,5)	11 (3,9)	4 (7,7)	2,06	0,63-6,76	0,188
Neoplasias	40 (11,9)	23 (8,1)	17 (32,7)	5,51	2,68-11,31	<0,001
Conectivopatías	17 (5,1)	12 (4,2)	5 (9,6)	2,41	0,81-7,15	0,104
<b>Enfermedad cardiovascular aterosclerótica</b>						
Cardiopatía isquémica	36 (10,7)	26 (9,2)	10 (19,2)	2,36	1,06-5,25	0,031
Enf. cerebrovascular	20 (6,0)	15 (5,3)	5 (9,6)	1,90	0,66-5,49	0,181
Enf. Vascular periférica	24 (7,1)	15 (5,3)	9 (17,3)	3,75	1,54-9,11	0,005

Enfermedad cardiovascular NO aterosclerótica						
ICC	20 (6,0)	8 (2,8)	12 (23,1)	10,35	3,98-26,87	<b>&lt;0,001</b>
Fibrilación auricular	34 (10,1)	19 (6,7)	15 (28,8)	5,65	2,64-12,08	<b>&lt;0,001</b>
Neumopatía crónica						
EPOC	20 (6,0)	15 (5,3)	5 (9,6)	1,90	0,66-5,49	0,181
Asma	25 (7,4)	24 (8,5)	1 (1,9)	0,21	0,02-1,60	0,075
SAOS	16 (4,8)	10 (3,5)	6 (11,5)	3,57	1,23-10,30	<b>0,024</b>
Tratamientos						
Estatinas	141 (42,0)	119 (41,9)	22 (42,3)	1,01	0,55-1,85	0,956
IECA	45 (13,4)	37 (13,0)	8 (15,4)	1,21	0,53-2,78	0,646
ARA-2	87 (25,9)	73 (25,7)	14 (26,9)	1,06	0,54-2,07	0,854
Diuréticos	83 (24,7)	63 (22,2)	20 (38,5)	2,19	1,17-4,09	<b>0,012</b>
Beta bloqueantes	49 (14,6)	35 (12,3)	14 (26,9)	2,62	1,29-5,31	<b>0,006</b>
Antagonistas del calcio	52 (15,5)	36 (12,7)	16 (30,8)	3,06	1,54-6,07	0,001
AAS	47 (14,0)	36 (12,7)	11 (21,2)	1,84	0,87-3,92	0,105
Anticoagulantes	31 (9,2)	19 (6,7)	12 (23,1)	4,18	1,88-9,27	<b>0,001</b>
Metformina	53 (15,8)	42 (14,8)	11 (21,2)	1,54	0,73-3,24	0,247
IDPP-4	36 (10,7)	25 (8,8)	11 (21,2)	2,78	1,27-6,07	<b>0,008</b>
GLP-1	5 (1,5)	4 (1,4)	1 (1,9)	1,37	0,15-12,53	0,571
SGLT-2	9 (2,7)	7 (2,5)	2 (3,8)	1,58	0,32-7,84	0,418
Insulina	25 (7,4)	16 (5,6)	9 (17,3)	3,50	1,45-8,43	<b>0,007</b>
Corticoides sistémicos	30 (8,9)	22 (7,7)	8 (15,4)	2,16	0,90-5,16	0,071
Corticoides inhalados	26 (7,7)	20 (7,0)	6 (11,5)	1,72	0,65-4,51	0,197
Inmunosupresores	16 (4,8)	15 (5,3)	1 (1,9)	0,35	0,04-2,72	0,260
Terapias biológicas	7 (2,1)	7 (2,5)	0	0,84	0,80-0,88	0,305
TARGA	2 (0,6)	2 (0,7)	0	0,84	0,80-0,88	0,714
<b>Total</b>	<b>336</b>	<b>284</b>	<b>5</b>			

Tabla 2. Variables incluidas en el análisis multivariante para predecir mortalidad intrahospitalaria

Variables	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Alcohol	2,85	1,16-7,01	0,025			
Obesidad	2,32	1,27-4,22	0,005			
Enfermedad neurológica degenerativa	2,60	1,01-6,68	0,047			
Neoplasia activa	5,51	2,68-11,31	<0,001	5,09	2,28-11,34	<b>&lt;0,001</b>
ECV aterosclerótica	3,58	1,94-6,60	<0,001	2,11	1,03-4,29	<b>0,040</b>
ECV <i>no-aterosclerótica</i>	4,74	1,88-11,93	<0,001	6,40	2,25-18,21	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes mellitus	3,13	1,69-5,79	<0,001			
SAOS	3,57	1,23-10,30	0,024			
Sexo	3,59	1,73-7,44	<0,001	3,26	1,47-7,24	0,004
Edad >65 años	4,03	1,89-8,58	<0,001	2,65	1,15-6,10	<b>0,021</b>

Abreviaturas: OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; DE, desviación estándar; ECV, enfermedad cardiovascular; SAOS, síndrome apnea obstructiva del sueño.

Tabla 3. Datos epidemiológicos y comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio según gravedad de la COVID-19.

Variables	Total	Vivos	Fallecidos	Análisis univariante		
	n (%)	n (%)	n (%)	OR	IC 95%	p
Varón	195 (58,0)	132 (52,2)	63 (75,9)	2,88	1,64-5,05	<b>&lt;0,001</b>
Edad (media + DE)	76 + 14 (68)	65 + 13 (67)	71 + 12 (73)	1,03	1,01-1,05	<b>&lt;0,001</b>
Edad >65 años	197 (58,6)	136 (53,8)	61 (73,5)	2,38	1,38-4,12	<b>0,002</b>
Alcohol	25 (7,4)	15 (5,9)	10 (12,0)	2,17	0,93-5,04	<b>0,065</b>
Tabaco	15 (4,5)	14 (5,5)	1 (1,2)	0,54	0,11-2,50	0,532

Comorbilidad						
Charlson (media + DE)	1,5+ 2,1 (1)	1,1+ 1,7 (0)	1,7+ 1,8 (1)	1,22	1,10-1,37	<b>&lt;0,001</b>
Hipertensión	163 (48,5)	115 (45,5)	48 (57,8)	1,64	0,99-2,71	0,050
Dislipemia	156 (46,4)	114 (45,1)	42 (50,6)	1,24	0,76-2,05	0,380
Diabetes	85 (25,3)	50 (19,8)	35 (42,2)	2,96	1,73-5,05	<b>&lt;0,001</b>
Obesidad	129 (38,4)	83 (32,8)	46 (55,4)	2,54	1,53-4,22	<b>&lt;0,001</b>
Depresión/Ansiedad	50 (14,9)	36 (14,2)	14 (16,9)	1,22	0,62-2,40	0,558
Enf. NRL degenerativa	23 (6,8)	16 (6,3)	7 (8,4)	1,36	0,54-3,44	0,509
ECV aterosclerótica	88 (26,2)	57 (22,5)	31 (37,3)	2,05	1,20-3,49	<b>0,008</b>
ECV no-aterosclerótica	21 (6,3)	11 (4,3)	10 (12,0)	3,01	1,23-7,37	<b>0,012</b>
Neumopatía crónica	53 (15,8)	37 (14,6)	16 (19,3)	1,39	0,73-2,66	0,313
Hepatopatía crónica	13 (3,9)	9 (3,6)	4 (4,8)	1,37	0,41-4,58	0,743
ERC	15 (4,5)	10 (4,0)	5 (6,0)	1,55	0,51-4,69	0,539
Neoplasias	40 (11,9)	23 (9,1)	17 (20,5)	2,57	1,30-5,10	<b>0,005</b>
Conectivopatías	17 (5,1)	11 (4,3)	6 (7,2)	1,71	0,61-4,78	0,384
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica						
Cardiopatía isquémica	36 (10,7)	25 (9,9)	11 (13,3)	1,39	0,65-2,97	<b>0,389</b>
Enf. cerebrovascular	20 (6,0)	13 (5,1)	7 (8,4)	1,70	0,65-4,41	0,288
Enf. Vascular periférica	24 (7,1)	15 (5,9)	9 (10,8)	1,93	0,81-4,59	<b>0,131</b>
Enfermedad cardiovascular NO aterosclerótica						
ICC	20 (6,0)	8 (3,2)	12 (14,5)	5,17	2,03-13,15	<b>0,001</b>
Fibrilación auricular	34 (10,1)	17 (6,7)	17 (20,5)	3,57	1,73-7,38	<b>&lt;0,001</b>
Neumopatía crónica						
EPOC	20 (6,0)	13 (5,1)	7 (8,4)	1,70	0,65-4,41	0,288
Asma	25 (7,4)	20 (7,9)	5 (6,0)	0,74	0,27-2,05	0,571
SAOS	16 (4,8)	5 (2,0)	11 (13,3)	7,57	2,55-22,52	<b>&lt;0,001</b>

Tratamientos						
Estatinas	141 (42,0)	104 (41,1)	37 (44,6)	1,15	0,69-1,90	0,578
IECA	45 (13,4)	33 (13,0)	12 (14,5)	1,12	0,55-2,29	0,743
ARA-II	87 (25,9)	61 (24,1)	26 (31,3)	1,43	0,83-2,47	0,193
Diuréticos	83 (24,7)	54 (21,3)	29 (34,9)	1,97	1,15-3,40	<b>0,013</b>
Beta bloqueantes	49 (14,6)	30 (11,9)	19 (22,9)	2,20	1,16-4,17	<b>0,013</b>
Antagonistas del calcio	52 (15,5)	32 (12,6)	20 (24,1)	2,19	1,17-4,09	<b>0,014</b>
AAS	47 (14,0)	34 (13,4)	13 (15,7)	1,19	0,59-2,39	0,161
Anticoagulantes	31 (9,2)	17 (6,7)	14 (16,9)	2,81	1,32-6,00	<b>0,006</b>
Metformina	53 (15,8)	34 (13,4)	19 (22,9)	1,91	1,02-3,57	<b>0,040</b>
IDPP-4	36 (10,7)	19 (7,5)	17 (20,5)	3,17	1,56-6,44	<b>0,001</b>
Insulina	25 (7,4)	15 (5,9)	10 (12,0)	2,17	0,93-5,04	<b>0,065</b>
Corticoides sistémicos	30 (8,9)	21 (8,3)	9 (10,8)	1,34	0,59-3,06	0,481
<b>Total</b>	<b>336</b>	<b>253</b>	<b>83</b>			

Abreviaturas: n, número; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; DE, desviación estándar; Enf, enfermedad; NRL, neurológica; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS, síndrome apnea obstructiva del sueño; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2, antagonistas del receptor de la aldosterona 2; AAS, ácido acetil salicílico; IDPP-4, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Tabla 4. Variables incluidas en el análisis multivariante para predecir COVID severo

Variables	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Obesidad	2,54	1,53-4,22	<0,001	1,82	1,04-3,18	<b>0,034</b>
Neoplasia activa	2,57	1,30-5,10	0,005	2,06	1,01-4,29	<b>0,049</b>
ECV aterosclerótica	2,05	1,20-3,49	0,008			
ECV no-aterosclerótica	3,01	1,23-7,37	0,012			
Diabetes mellitus	2,96	1,73-5,05	<0,001			
SAOS	7,57	2,55-22,52	<0,001	5,26	1,60-17,25	<b>0,006</b>
Sexo	2,88	1,64-5,05	<0,001	2,86	1,58-5,17	<b>&lt;0,001</b>
Edad >65 años	2,38	1,38-4,12	0,002	1,87	1,05-3,34	<b>0,033</b>

Abreviaturas: OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; DE, desviación estándar; ECV, enfermedad cardiovascular; SAOS, síndrome apnea obstructiva del sueño.

## DISCUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 ha provocado en todo el mundo una sobrecarga sanitaria sin precedentes. Esto junto con el envejecimiento y la alta prevalencia de comorbilidades en la población nos obliga a optimizar los recursos disponibles. Por ello es importante conocer que pacientes podrían tener un peor pronóstico, ya sea por mortalidad o gravedad de la infección. Nuestra serie son pacientes predominantemente varones, de edad avanzada y con una alta comorbilidad (84%), superior a la descrita en algunas series chinas<sup>6,13</sup>. La hipertensión, diabetes, dislipemia y obesidad son las comorbilidades más frecuentes, hallazgos similares a otras series<sup>13-15</sup>. La mortalidad intrahospitalaria en el presente estudio (15,5%) es similar a otras series españolas pero inferiores a las descritas en Wuhan<sup>13-15</sup>.

La edad avanzada, el sexo masculino y las neoplasias son factores de riesgo de mortalidad descritos en algunas series<sup>7,16-17</sup>. En nuestra cohorte casi el 60% eran mayores de 65 años observándose diferencias de mortalidad y severidad partir de los 80 años. Además hemos encontrado que el sexo masculino es un factor de riesgo independiente de mortalidad y de enfermedad grave, con un riesgo 3,5 veces mayor de morir que las mujeres. Estas diferencias se explican parcialmente en base a una mayor incidencia de enfermedades preexistentes en los varones y en la edad avanzada. En nuestro estudio los varones presentaban más ECV aterosclerótica y ERC mientras que los pacientes de edad avanzada tenían mayor frecuencia de todas las comorbilidades excepto las neumopatías y ERC. Se ha descrito en la literatura que los varones presentan comportamientos de mayor riesgo, exposición ocupacional y altos niveles de andrógenos que aumentan la expresión de una proteína, la transmembrana proteasa serina 2 (TMPRSS2), que permitiría la entrada de SARS-CoV-2 en receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)<sup>18</sup>. Respeto a la edad pasaría algo similar: los receptores ACE2 y CD26, sobreexpresados en células senescentes, favorecerían la entrada del SARS-CoV-2 en la célula explicando una mayor severidad y mortalidad<sup>19</sup>.

También hemos observado que, en nuestros pacientes, la neoplasia y la ECV previa son factores de riesgo independientes de mortalidad. En cuanto a la ECV, hemos analizado por separado ECV aterosclerótica y no aterosclerótica y en ambas se mantiene esta diferencia en el análisis multivariante con un riesgo de 2 y 6 veces respectivamente de fallecer. Sin embargo esta diferencia no se mantiene cuando analizamos severidad de la enfermedad. Creemos que ello puede estar relacionado con el hecho de que muchos pacientes con neoplasias activas y ECV sobretodo no aterosclerótica, se limita el esfuerzo terapéutico; es decir, habrá pocos pacientes con estas características no fallecidos que hayan recibido cuidados en UCI. Nuestros resultados contrastan con los resultados de un metaanálisis previo de 3 estudios, que no encontraron correlación entre la historia de la ECV y la mortalidad, pero revelaron una asociación con mayor gravedad de la enfermedad<sup>20</sup>. Otros estudios sin embargo han revelado una asociación entre ECV preexistente y mortalidad<sup>21,22</sup>. Se piensa que la tormenta de citoquinas que tiene lugar en el SARS-CoV-2 agrava la insuficiencia cardíaca preexistente, causando depresión de la actividad miocárdica, hipercoagulabilidad y mayor disfunción endotelial<sup>23</sup>.

Hay publicaciones que relacionan la obesidad con una mayor mortalidad<sup>15,24</sup>. Se cree que puede tener relación con una mayor expresión de los receptores ACE2<sup>25</sup>. Además los pacientes con obesidad suelen asociar otras comorbilidades como enfermedades cardíacas y cerebrovasculares<sup>26,27</sup>. En nuestra serie no hemos observado esta asociación en el análisis multivariante pero encontramos que la obesidad es un factor de riesgo independiente de presentar enfermedad severa con un riesgo 1,8 veces mayor que los que no tienen obesidad.

El SAOS se asocia con las principales comorbilidades que a su vez se asocian a mayor severidad de la COVID-19, entre ellas la obesidad. Se cree que el empeoramiento de la hipoxemia por el SAOS asociado a la tormenta de citoquinas que presentan los pacientes con obesidad podrían explicar una peor evolución en este grupo de pacientes. Dos estudios de pacientes con neumonía COVID-19 muestran que una cuarta parte de los pacientes tenían SAOS<sup>28,29</sup>. En nuestro estudio los pacientes con SAOS tienen un riesgo 5 veces mayor que los que no lo tienen de presentar enfermedad severa. No hemos encontrado diferencias en la mortalidad.

Otras comorbilidades como la hipertensión, la diabetes, la ERC o la cirrosis se han descrito como factores pronósticos de mortalidad<sup>4,24,30</sup>. Sin embargo en nuestra serie no hemos confirmado estos hallazgos salvo la diabetes que ha mostrado diferencias en el análisis univariante pero no se mantiene en el multivariante. En el caso de la cirrosis y de la ERC creemos que es debido al pequeño tamaño de la muestra.

En cuanto a las diferencias encontradas en los pacientes tratados con diuréticos, betabloqueantes, ACC, anticoagulantes e IDPP-4, éstas son un fiel reflejo de las comorbilidades que presentan.

## FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta las limitaciones propias de un estudio retrospectivo donde los resultados dependen de la calidad de los datos recogidos por distintas personas. Además el estudio es unicéntrico y los resultados son menos extrapolables a la población general ya que puede haber sesgos locales. Hay que tener en cuenta que se realizó antes de la aparición de las vacunas por lo que habría que valorar si estos resultados se mantienen en pacientes vacunados. Quizás una de las limitaciones más importantes sea la diversidad de tratamientos empleados, consecuencia de los cambios frecuentes en los protocolos: esto hace complicado poder identificar factores de riesgo de mortalidad en relación con los tratamientos empleados, ya que crea sesgos. Además el escaso número de eventos en algunas de las variables de comorbilidad podría limitar los resultados habiéndose excluido potenciales variables pronósticas al ser muestras pequeñas. Quizás esto se podría resolver haciendo subanálisis de distintas poblaciones en estudios multicéntricos. Otros factores pronósticos como variables genéticas, niveles de vitamina D, etc no se han podido incluir por ausencia de estos datos.

Como fortalezas cabe destacar que el tamaño de la serie es considerable y sus características son similares a la mayoría de las series europeas. Además los factores que se exploran son comorbilidades, fáciles de obtener por la historia clínica sin necesidad de realizar procedimientos invasivos.

## CONCLUSIONES

Es importante conocer las características de los pacientes con COVID-19 que presentan peor evolución para así poder mejorar su atención. En pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, la edad >65 años y el sexo masculino se asocian a mayor riesgo de mortalidad y gravedad de la COVID. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sobretodo la no-aterosclerótica además de la neoplasia activa se asocian a mayor mortalidad a diferencia de la obesidad o SAOS que tienen un mayor riesgo de enfermedad severa pero no de mortalidad. Por lo tanto es en estos grupos de pacientes donde debemos hacer hincapié en optimizar las medidas de soporte y los tratamientos recomendados en ese momento.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

### ASPECTOS ÉTICOS

Los investigadores han seguido las normas éticas vigentes y la Declaración de Helsinki. Los participantes en el estudio han firmado un consentimiento informado para participar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Update n.515. Coronavirus disease (COVID-19). 01.12.2021 (consolidated data at 19:00 p.m. on 01.12.2021). Internet. Ministry of Health, Government of Spain; 2021 December (see also do 1 Dic 2021). Available at: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ncayes/alertsActual/nCov/documents/Update\\_515\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ncayes/alertsActual/nCov/documents/Update_515_COVID-19.pdf).
- McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology and prevention. In: UpToDate. 2021.
- Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research*. 2020 Apr 19;220:2402961.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-95.
- Sheng-Qun Deng, Hong-Juan Peng. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019. Outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9(2):575.
- 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* 2020b;395(10223):497-506.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
- Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2049-2055.
- 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(5):373-83.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
- Levey A, Stevens L, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
- Definition Task Force ARDS, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
- 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(10229):1054-62.
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):480-94.
- Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A et al. Evaluation of the clinical characteristics and evolution of patients with COVID-19 from a series of 1000 patients treated in Spanish emergency services. *Emergencies* 2020;233-41.
- Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;99:47-56.
- Moula AI, Micali LR, Matteucci F, Lucà F, Rao CM, Parise O et al. Quantification of Death Risk in Relation to Sex, Pre-Existing Cardiovascular Diseases and Risk Factors in COVID-19 Patients: Let's Take Stock and See Where We Are. *J Clin Med*. 2020;9(9):2685.
- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11:29.
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res*. 2020;126(10):1456-1474.
- Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, Wong J, Lippi G, Lavie CJ et al. Association of Cardiovascular Disease With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol* 2020;45(8):100617.
- Martos Pérez F, Luque Del Pino J, Jiménez García N, Mora Ruiz E, Asencio Méndez C, García Jiménez JM, et al. Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021; 221(9):529-535.
- 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: m1091.
- Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation* 2020;142:426-428.
- Richardson S, MD, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
- Huang JF, Wang XB, Zheng KI, Liu WY, Chen JJ, George J et al. Letter to the Editor: Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. *Metabolism*. 2020;108:154249.
- Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6.
- Arentz M, Kim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region-Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-22.
- Motta JC, Novoa DJ, Gómez CC, Moreno JM, Vargas L, Pérez J et al. Prognostic factors in hospitalized patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection, Bogotá, Colombia. *Biomedical*. 2020;40(Suppl 2):116-30.