

Pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un centro terciario en Chile: estudio de cohorte

Prognosis of patients with COVID-19 admitted to a tertiary center in Chile: A cohort study

Miguel Araujo ^{a,*}, Paola Ossandón ^a, Ana María Abarca ^a, Ana María Menjiba ^a, Ana María Muñoz ^a

^a Dirección de Calidad, Clínica Indisa, Santiago, Chile

*Autor de correspondencia miguel.araujo@indisa.cl

Citación Araujo M, Ossandón P, Abarca AM, Menjiba AM, Muñoz AM. Prognosis of patients with COVID-19 admitted to a tertiary center in Chile: A cohort study. *Medwave* 2020;20(10):e8066

Doi 10.5867/medwave.2020.10.8066

Fecha de envío 30/08/2020

Fecha de aceptación 03/11/2020

Fecha de publicación 17/11/2020

Origen No solicitado

Tipo de revisión Con revisión por pares externa, por tres árbitros a doble ciego

Palabras clave coronavirus infections, severe acute respiratory syndrome, prognosis, biomarkers, cohort studies, mortality

Resumen

Introducción

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19, se han desarrollado diversas investigaciones sobre el pronóstico de pacientes con SARS-CoV-2 asociado a factores como edad, condiciones biodemográficas, comorbilidades, factores sociales, parámetros clínicos, hematológicos, marcadores inflamatorios, de coagulación, bioquímicos y gasométricos, entre otros. Hasta ahora, existen escasos estudios que hayan abordado el tema en América Latina, por lo que es de interés conocer el comportamiento de la enfermedad en la región.

Objetivo

Evaluar el curso del COVID-19 en pacientes ingresados en un centro terciario en Chile y analizar factores predictores, medidos en el período cercano a la admisión, que se asocien al pronóstico vital y al uso de ventilación mecánica invasiva.

Métodos

Estudio de cohorte retrospectivo realizado en Clínica Indisa de Santiago, Chile. Participaron todos los pacientes de 15 años o más hospitalizados entre el 11 de marzo y el 25 de julio de 2020. Se analizó la letalidad hospitalaria, la complejidad de los casos y se aplicaron modelos de regresión logística para identificar predictores de las variables de resultado definidas.

Resultados

La muestra estuvo constituida por 785 sujetos. La edad media fue 59 años, 59% fueron hombres y 61,3% tenía comorbilidades. El 45% requirió cuidados intensivos y 24% ventilación mecánica invasiva. La letalidad hospitalaria global fue de 18,7%. En pacientes de unidad de cuidados intensivos fue 32,1% y en quienes recibieron ventilación mecánica invasiva 59,4%. Los factores de riesgo independientes de morir incluyeron la edad (Odds ratio 1,09; intervalo de confianza 95%: 1,07 a 1,12), diabetes (1,68; 1,06 a 2,67), enfermedad pulmonar crónica (2,80; 1,48 a 5,28) y mayores niveles de proteína C reactiva, creatinina y ferritina. No se demostró asociación con el sexo, pertenencia al seguro público de salud, antecedente de cardiopatía, obesidad, ni dímero D. Similares factores fueron predictores de ventilación mecánica invasiva.

Conclusiones

El pronóstico y factores predictores en esta cohorte de pacientes hospitalizados en Chile por COVID-19 fueron comparables en su mayoría a los reportados en estudios similares de países de mayores ingresos. El sexo masculino no fue un factor de mal pronóstico en este grupo de pacientes.

Abstract

Introduction

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, extensive research has been done on the prognosis of patients with SARS-CoV-2 associated with age, biodemographic conditions, comorbidities, social factors, clinical parameters, inflammatory blood markers, coagulation, biochemical and blood gas parameters, among others. Few studies have addressed this problem in Latin America, so it is of interest to know how the disease plays out in this region.

Objective

The purpose of our study is to evaluate the course of COVID-19 in patients admitted to a tertiary center in Chile and to assess factors measured close to hospital admission that may be associated with death and the need for invasive mechanical ventilation.

Methods

We did a retrospective cohort study at Indisa Clinic in Santiago, Chile. We included all patients aged 15 years and older hospitalized between March 11 and July 25, 2020. Hospital mortality and severity of the cases were analyzed, and logistic regression models were applied to identify predictors of outcome variables.

Results

The sample included 785 subjects. The mean age was 59 years, 59% were men, and 61.3% had comorbidities. Forty five per cent required intensive care, and 24% invasive mechanical ventilation. The overall hospital fatality rate was 18.7%. In intensive care patients, the case fatality was 32.1%, and in those who received invasive mechanical ventilation, it was 59.4%. Independent risk factors for death included age (odds ratio 1.09; 95% confidence interval: 1.07 to 1.12), diabetes (1.68; 1.06 to 2.67), chronic lung disease (2.80; 1.48 to 5.28), increased C-reactive protein, creatinine, and ferritin. No association with sex, public health insurance, history of heart disease, oxygen saturation upon admission, or D-dimer was found. Similar factors were predictors of invasive mechanical ventilation.

Discussion

The prognosis and predictive factors in this cohort of patients hospitalized in Chile for COVID-19 were comparable to those reported in similar studies from higher-income countries. Male sex was not associated with a poor prognosis in this group of patients. Severe COVID-19 pneumonia. We also observed a possible clinical benefit of corticosteroids in the context of suspected cytokine storm. Further studies are needed to evaluate this therapeutic strategy.

Ideas clave

- Existe escasa literatura que aborde la letalidad y factores pronósticos del COVID-19 en el contexto latinoamericano. No se han publicado investigaciones similares en Chile.
- El estudio analiza estos aspectos en una cohorte retrospectiva de 785 pacientes hospitalizados en un centro terciario en Chile, con énfasis en la identificación de factores predictores de muerte y necesidad de ventilación mecánica medidos en el momento de admisión.
- Los resultados son similares a los reportados en países desarrollados, pero representan preferentemente a pacientes que se atienden en el sector privado de salud, por lo que no necesariamente son extrapolables a la población general.
- Además, el carácter retrospectivo del estudio limita la calidad de los datos y la posibilidad de haber estudiado más a fondo algunas comorbilidades.

Introducción

Desde las primeras cohortes estudiadas en China^{1,2}, la investigación sobre el pronóstico del COVID-19 y los factores que la afectan se fue extendiendo a otros países afectados por la pandemia³⁻⁵. Los resultados de estas cohortes comenzaron a ser consolidados en revisiones sistemáticas, inicialmente con un enfoque amplio^{6,7}, y pronto orientadas a factores específicos^{8,9}. A partir de allí se han propuesto nuevos índices pronósticos¹⁰ y modelos predictivos^{11,12}. Algunos se han aventurado en complejas investigaciones que implican el análisis de decenas de componentes metabólicos e inmunológicos que podrían tener correlación con la severidad de la enfermedad¹³. Pese a todo, el panorama sobre la importancia y aplicabilidad clínica de estas variables dista de ser concluyente. Además, existe una amplia heterogeneidad en la literatura en cuanto a los métodos de análisis, criterios de medición, y en la significación y magnitud de las asociaciones encontradas. A esto se agrega la dudosa calidad de algunas de las revisiones publicadas^{14,15}.

Por su parte, el médico que enfrenta a un paciente con COVID-19 espera disponer de información simple y confiable sobre los factores que pueden servir de alerta temprana, para anticipar el curso de la enfermedad, por ejemplo, respecto de la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Lo mismo aplica a los factores que sirven para controlar la evolución de los casos graves y monitorear las complicaciones que vaya presentando el paciente, para adoptar en forma oportuna medidas acordes.

Entre los múltiples factores estudiados, sobre los cuales existe alguna evidencia de asociación con el pronóstico de los pacientes, se incluyen condiciones biodemográficas, comorbilidades, factores sociales, parámetros clínicos, hematológicos, marcadores inflamatorios, de coagulación, bioquímicos y gasométricos, entre otros. De los mencionados, el que claramente resulta más consistente y con asociaciones de mayor magnitud es la edad.

Si bien la evidencia acumulada es posiblemente generalizable, hasta ahora existen escasos estudios que hayan abordado el tema en América Latina¹⁶⁻¹⁸, por lo que es de interés conocer el comportamiento de la enfermedad en la región. El presente estudio tiene por objetivo evaluar el curso del COVID-19 en pacientes ingresados en un centro terciario en Chile y analizar factores biodemográficos, sociales, clínicos y de laboratorio, medidos en el periodo cercano o durante la admisión, que se asocian al pronóstico vital y a la intensidad de los cuidados recibidos por los pacientes, particularmente el uso de ventilación mecánica invasiva. Por sus características, el estudio no pretende establecer un modelo con fines predictivos.

Método

El estudio corresponde a una cohorte retrospectiva. Fue realizado en Clínica Indisa, centro privado de 400 camas, ubicado en la Región Metropolitana de Santiago, que recibe principalmente pacientes de ingresos medios. Con motivo de la pandemia, la clínica desarrolló un proceso de reconversión de camas, pasando de 32 camas de unidades de cuidados intensivos de adulto en abril, a 102 en junio.

Participaron en la cohorte todos los pacientes hospitalizados desde el comienzo de la pandemia por COVID-19 en Chile (cuyo primer caso fue admitido el 11 de marzo), hasta el 25 de julio de 2020. Se utilizó como fuente de información la base de datos de pacientes COVID-19 elaborada por la clínica para el análisis y seguimiento de los casos, que se alimenta de distintas fuentes. Los datos biodemográficos, seguro de salud, resultados de laboratorio, nivel de atención (consultas médicas, urgencia u hospitalización), así como los días de estancia en servicios básicos, unidad de tratamientos y unidad de cuidados intensivos, y la condición al egreso se obtuvieron del sistema informático central. Los casos se identificaron a partir de los resultados de los test de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa de laboratorio, de los reportes del equipo de vigilancia y control de infecciones y del registro de derivaciones provenientes de centros externos. Los antecedentes clínicos, uso de ventilación mecánica invasiva y otros, se extrajeron directamente de las fichas clínicas electrónicas de cada paciente. Por último, también se validó la información revisando las notificaciones del sistema nacional Epi-vigila del Ministerio de Salud. La base fue anonimizada en dos etapas y posteriormente exportada al programa estadístico para su análisis.

Criterios de inclusión: pacientes de 15 años o más, admitidos en la clínica que al alta hubieran sido confirmados como COVID-19 mediante una retrotranscripción de reacción en cadena de la polimerasa positiva obtenida por muestras de hisopos nasales y faríngeos; o bien, un cuadro clínico y una tomografía axial computarizada compatible con neumonía viral por SARS-CoV-2, en un paciente con retrotranscripción de reacción en cadena de la polimerasa negativa, indeterminada o no disponible. Como tomografía axial computarizada compatible se consideró a los informes calificados como “aparición típica” de acuerdo a los criterios de la Sociedad Chilena de Radiología¹⁹.

Criterios de exclusión: mujeres embarazadas y pacientes con retrotranscripción de reacción en cadena de la polimerasa positiva como hallazgo (asintomáticos), hospitalizados por otras causas; pacientes que permanecían hospitalizados al cierre del seguimiento el 25 de julio.

Variables de resultado y predictores

La variable de resultado principal fue la muerte del paciente durante la hospitalización; como variable secundaria se evaluó la indicación de ventilación mecánica invasiva. Las variables independientes se seleccionaron a priori a partir de los estudios de cohorte publicados con mayores tamaños muestrales, entre aquellas que hubieran mostrado asociación independiente con la letalidad hospitalaria por COVID-19 en más de un estudio, y que pudieran ser predictores precoces de mal pronóstico. De esta forma se incluyó la edad, el sexo, el antecedente de enfermedad pulmonar crónica, de cardiopatía, de diabetes mellitus y de obesidad, junto con los niveles de proteína C reactiva, dímero D, creatinina y ferritina. También se incluyó el tipo de seguro de salud, público o privado. No se incluyó la hipertensión, que no ha demostrado asociación significativa con la mortalidad en la mayoría de las cohortes, ni el recuento de plaquetas, cuya utilidad estaría en los cambios detectados en mediciones seriadas²⁰⁻²² y no en los valores al momento de la admisión. La ferritina, que posee un rango muy amplio, fue expresada en microgramos por litros (originalmente en nanogramos por mililitro) para facilitar la interpretación de los coeficientes.

Las variables cuantitativas (edad, proteína C reactiva, dímero D, creatinina y ferritina) fueron analizadas inicialmente como tales, sin agrupar. Los datos sobre las comorbilidades están basados en la constancia del diagnóstico en la ficha clínica. La función renal fue analizada a través de la creatinina sérica más reciente. Los exámenes de laboratorio fueron realizados en la admisión, o dentro de las 48 horas previas o posteriores al ingreso. Si existían exámenes en ambos periodos, se seleccionó aquel más próximo a la admisión, dando preferencia al tomado con anterioridad al ingreso. Se analizó, además, posibles interacciones entre la diabetes y la ferritina²³, entre la diabetes y la creatinina, y entre el sexo y las distintas comorbilidades.

Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas incluyeron análisis de frecuencias (porcentajes) para variables categóricas y mediana, y rango intercuartil para variables continuas. Las comparaciones bivariadas se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas, y mediante el test de Chi-cuadrado para variables categóricas. Se evaluaron los datos perdidos y se aplicó un procedimiento de imputación múltiple totalmente condicional con cinco imputaciones. Se utilizaron modelos de regresión logística binaria para analizar la asociación de las variables independientes y las variables de resultado.

El análisis se realizó mediante un procedimiento manual, considerando la bondad de ajuste y parsimonia del modelo, usando como referencia el criterio de información de Akaike. Se realizó un análisis de residuos y del cumplimiento de supuestos. Se compararon además las curvas de supervivencia de los pacientes mayores y menores de 65 años, evaluándose su asociación mediante el Log Rank test. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor que 0,05. Los análisis fueron realizados con el software IBM SPSS V.21. De acuerdo a la fórmula propuesta por Peduzzi para regresiones logísticas²⁴, el tamaño muestral necesario para una menor probabilidad de ocurrencia del evento de 0,20 y 12 covariables, corresponde aproximadamente a 600 casos, por lo que se consideró que la muestra disponible tenía poder suficiente para satisfacer los objetivos del estudio.

El estudio se realizó cumpliendo los criterios de la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de

Bioética Institucional de la Universidad Andrés Bello (UNAB), el cual se encuentra acreditado por el Ministerio de Salud de Chile. Para garantizar la confidencialidad de la información se aplicó a la base de datos un proceso de anonimización de dos pasos.

Resultados

En el período del estudio fueron atendidos un total de 2231 pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19, de los cuales 826 fueron tratados en consultas ambulatorias, 419 en urgen-

cia y 986 fueron hospitalizados. De estos últimos, al 25 de julio habían egresado 877 y permanecían internados 109. Se excluyeron 15 pacientes menores de 15 años, 52 embarazadas y 25 pacientes que no cumplieron los criterios diagnósticos definidos para el estudio, quedando constituida la muestra por 785 sujetos.

La Tabla 1 muestra las principales características biodemográficas, comorbilidades, biomarcadores y el método diagnóstico de los integrantes de la cohorte, según estado vital al egreso.

Tabla 1. Características basales de pacientes COVID-19 hospitalizados ≥ 15 años de edad^a.

Características	Total (n = 785)	Vivos (n = 638)	Fallecidos (n = 147)
Edad, años	59 (47 a 68)	56 (43 a 64)	72 (64 a 78)
Rangos de edad			
15 a 49	233 (29,7)	227 (35,6)	6 (4,1)
50 a 59	177 (22,5)	158 (24,8)	19 (12,9)
60 a 69	196 (25,0)	155 (24,3)	41 (27,9)
70 a 79	120 (15,3)	71 (11,1)	49 (33,3)
≥ 80	59 (7,5)	27 (4,2)	32 (21,8)
Sexo			
Masculino	465 (59,2)	370 (58,0)	95 (64,6)
Femenino	320 (40,8)	268 (42,0)	52 (35,4)
Seguro de salud			
Público	442 (56,3)	328 (51,4)	114 (77,6)
Privado	343 (43,7)	310 (48,6)	33 (22,4)
Nº Comorbilidades			
0	304 (38,7)	274 (42,9)	30 (20,4)
1	260 (33,1)	209 (32,8)	51 (34,7)
2	156 (19,9)	117 (18,3)	39 (26,5)
≥ 3	65 (8,3)	38 (6,0)	27 (18,4)
	174 (22,2)	118 (18,5)	56 (38,1)
Diabetes mellitus			
Obesidad	119 (15,2)	100 (15,7)	19 (12,9)
Enfermedad pulmonar	83 (10,6)	56 (8,8)	27 (18,4)
Cardiopatía	58 (7,4)	37 (5,8)	21 (14,3)
Hipertensión arterial	342 (43,6)	246 (38,6)	96 (65,3)
Parámetros de laboratorio			
Proteína C reactiva (mg/dL)	8,4 (4,3 a 17,7)	7,4 (3,8 a 15,9)	16,9 (8,0 a 25,0)
DímeroD (mg/L)	0,6 (0,4 a 1,3)	0,6 (0,4 a 1,0)	1,2 (0,7 a 2,3)
Troponina ($\mu\text{g/mL}$)	0,01 (0 a 0,02)	0,00 (0,0 a 0,01)	0,02 (0,01 a 0,1)
Creatinina (mg/dL)	0,79 (0,6 a 1,0)	0,76 (0,6 a 0,9)	1,10 (0,8 a 1,6)
Ferritina ($\mu\text{g/mL}$)	882 (392 a 1504)	814 (359 a 1435)	1138 (634 a 882)
Saturación de O ² (%)	96 (94 a 97)	96 (94 a 97)	95 (92 a 97)
Recuento plaquetas (K/ μL)	245 (190 a 331)	249 (195 a 335)	231,5 (184 a 310)

Recuento leucocitos (K/ μ L)	7,4 (5,6 a 9,7)	7,2 (5.6 a 9.5)	8,3 (6,4 a 11,8)
Recuento linfocitos (K/ μ L)	1,0 (0,7 a 1,4)	1,1 (0.8 a 1.5)	0,8 (0,5 a 1,2)
Confirmación diagnóstica			
RT-PCR positiva	521 (66,4)	414 (64,9)	107 (72,8)
TAC compatible ^b	264 (33,6)	224 (35,1)	40 (27,2)

^aLos datos están presentados como recuento (%) o mediana (rango intercuartil).

^bCon RT-PCR negativa, indeterminada o no disponible.

mg/dL: microgramos por decilitro.

mg/L: microgramos por litro.

μ g/mL: microgramos por mililitro.

K/ μ L: miles por microlitro.

RT-PCR: retrotranscripción de reacción en cadena de la polimerasa.

TAC: tomografía axial computarizada.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

De las variables consideradas para el análisis, se detectaron datos perdidos en proteína C reactiva (n = 27; 3,4%), dímero D (n = 28; 3,6%), creatinina (n = 20; 2,5%) y ferritina (n = 37; 4,7%), que combinados produjeron un 11,1% de casos incompletos, los que fueron recuperados mediante el procedimiento de imputación.

El nivel de cuidados y soporte de ventilatorio requeridos, así como la duración de la estancia se detallan en la Tabla 2. Aproximadamente, un 55% de los pacientes fue tratado en camas convencionales o de dependencia media, manejado sin oxígeno suplementario o con aporte de oxígeno por naricera o mascarilla Venturi. El restante 45% requirió dispositivos de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o invasiva. No se utilizó oxigenación por membrana extracorpórea en ningún paciente.

Tabla 2. Complejidad de los cuidados, apoyo respiratorio y estancia^a.

	Total	Vivos	Fallecidos
Nivel de cuidados			
Básicos	249 (31,7)	242 (37,9)	7 (4,8)
Intermedios	168 (21,4)	146 (22,9)	22 (15,0)
Intensivos	368 (46,9)	250 (39,2)	118 (80,3)
Apoyo respiratorio			
Sin O ²	99 (12,6)	97 (15,2)	2 (1,4)
NRC/MV	336 (42,8)	320 (50,2)	16 (10,9)
Alto flujo	131 (16,7)	122 (19,1)	9 (6,1)
VMNI	32 (4,1)	23 (3,6)	9 (6,1)
VMI	187 (23,8)	76 (11,9)	111 (75,5)
Días de estadía en UCI^b	8 (3 a 14)	6 (3 a 12)	13 (8 a 20)
Días totales de estadía	11 (7 a 17)	11 (7 a 16)	13 (8 a 21)

^aLos datos están presentados como n (%) o mediana (rango intercuartil).

^bSólo pacientes que ingresaron a unidad de cuidados intensivos.

Sin O²: sin oxígeno suplementario.

NRC/MV: cánula nasal/mascarilla Venturi.

Alto flujo: oxigenoterapia de alto flujo.

VMNI: ventilación mecánica no invasiva (incluye dispositivos presión positiva continua y de bipresión positiva).

VMI: ventilación mecánica invasiva.

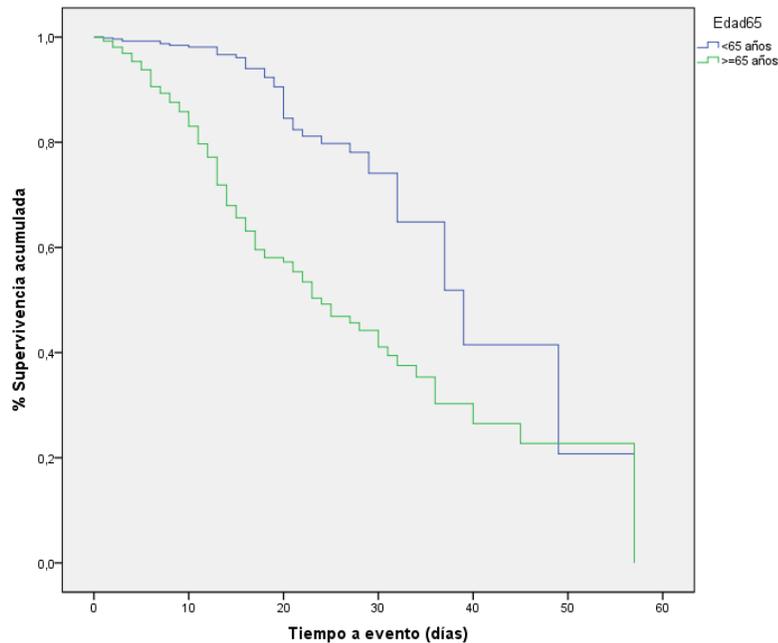
UCI: unidad de cuidados intensivos.

O²: oxígeno.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

La Figura 1 muestra la sobrevida acumulada de los integrantes de la cohorte, para aquellos pacientes de 65 años o más y los menores de 65

Figura 1. Curva de supervivencia en pacientes COVID-19 hospitalizados menores y mayores a 65 años.



Log Rank Test $p = 0,000$

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Factores pronósticos de letalidad hospitalaria

La letalidad hospitalaria global de la cohorte fue de 18,7%. En pacientes que ingresaron a unidad de cuidados intensivos fue de 32,1%, y en quienes recibieron ventilación mecánica invasiva alcanzó 59,4%. La edad mostró una fuerte asociación con la mortalidad. En el grupo de 15 a 49 años la letalidad fue 2,6%, aumentando a 10,7% entre los de 50 a 59 años; 20,9% entre los de 60 a 69; 40,8% en el grupo de 70 a 79, y 54,2% en los de 80 años o más.

La Tabla 3 muestra los resultados del análisis bivariado inicial y los Odds ratio ajustados obtenidos con el modelo de regresión, que

mostró una asociación significativa entre la letalidad y la edad, el antecedente de diabetes mellitus, de enfermedad pulmonar crónica, y valores elevados de proteína C reactiva, creatinina y ferritina. No se confirmaron como predictores independientes el sexo, el tipo de seguro de salud, el antecedente de cardiopatía u obesidad, ni los valores de dímero D. Se encontró además una interacción significativa entre la creatinina y la diabetes, de forma que la presencia o no de diabetes tiene menor efecto relativo cuando ya existe daño renal. No se identificaron otras interacciones significativas. Los supuestos del modelo se cumplieron satisfactoriamente. La especificidad del modelo fue de 95%, la sensibilidad de 42% y la exactitud global de 85%.

Tabla 3. Análisis multivariable de factores de riesgo de muerte en pacientes COVID-19 hospitalizados.

Característica	OR	OR no ajustados			OR ajustados		
		IC 95%	p	OR	IC 95%	P	
Edad (años)	1,09	(1,08 a 1,11)	0,000	1,09	(1,07 a 1,12)	0,000	
Sexo femenino	0,76	(0,52 a 1,10)	0,140	0,78	(0,48 a 1,27)	0,312	
Seguro público de salud	3,27	(2,15 a 4,96)	0,000		---		
Diabetes mellitus	2,71	(1,84 a 4,00)	0,000	1,68	(1,06 a 2,67)	0,028	
Enfermedad pulmonar	2,34	(1,42 a 3,85)	0,001	2,80	(1,48 a 5,28)	0,001	
Cardiopatía	2,71	(1,53 a 4,78)	0,000		---		
Obesidad	0,80	(0,47 a 1,35)	0,402		---		
Proteína C reactiva (mg/dL)	1,06	(1,05 a 1,08)	0,000	1,05	(1,03 a 1,07)	0,000	
Dímero D (mg/L)	1,05	(1,02 a 1,08)	0,001		---		
Creatinina (mg/dL)	1,50	(1,26 a 1,79)	0,000	1,62	(1,22 a 2,17)	0,001	

Ferritina (µg/mL)	1,41	(1,18 a 1,67)	0,000	1,39	(1,10 a 1,74)	0,005
--------------------------	------	---------------	-------	------	---------------	-------

OR: Odds ratio.

IC: intervalo de confianza.

mg/dL: microgramos por decilitro.

mg/L: microgramos por litro.

µg/mL: microgramos por mililitro.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Uso de ventilación mecánica invasiva

El 23,8% de los pacientes recibió ventilación mecánica invasiva. Los análisis bivariados mostraron respecto del uso de ventilación mecánica invasiva un patrón similar al de la letalidad. La Tabla 4 muestra

los resultados finales obtenidos con el modelo de regresión. En este caso se optó por categorizar la edad en decenios a partir de los 50 años, por la presencia de un brusco descenso en el uso de ventilación mecánica invasiva a partir de los 80 años, que afectaba el supuesto de linealidad

Tabla 4. Análisis multivariable de factores asociados al uso de VMI en pacientes COVID-19 hospitalizados.

Característica	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	p
Edad <50		(referencia)			(referencia)	
59 a 59	2,67	(1,53 a 4,65)	0,001	1,95	(1,08 a 3,51)	0,027
60 a 69	4,96	(2,95 a 8,35)	0,000	3,42	(1,96 a 5,96)	0,000
70 a 79	5,48	(3,11 a 9,66)	0,000	3,33	(1,80 a 6,16)	0,000
≥80	1,86	(0,83 a 4,17)	0,130	1,02	(0,42 a 2,49)	0,972
Sexo femenino	0,70	(0,49 a 0,98)	0,037		---	
Seguro público de salud	2,03	(1,43 a 2,87)	0,000		---	
Diabetes mellitus	2,39	(1,66 a 3,45)	0,000	1,63	(1,08 a 2,46)	0,020
Enfermedad pulmonar	1,74	(1,07 a 2,83)	0,025	1,76	(1,01 a 3,08)	0,046
Cardiopatía	1,77	(1,00 a 3,12)	0,048		---	
Obesidad	1,34	(0,87 a 2,08)	0,187		---	
Proteína C reactiva (mg/dL)	1,07	(1,06 a 1,09)	0,000	1,06	(1,04 a 1,08)	0,000
Dímero D (mg/L)	1,06	(1,03 a 1,09)	0,000	1,04	(1,00 a 1,07)	0,033
Creatinina (mg/dL)	1,21	(1,07 a 1,36)	0,002		---	
Ferritina (µg/mL)	1,56	(1,31 a 1,86)	0,000	1,36	(1,12 a 1,67)	0,002

VMI: ventilación mecánica invasiva.

mg/dL: microgramos por decilitro.

mg/L: microgramos por litro.

K/µL: miles por microlitro.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Discusión

Principales hallazgos

La enfermedad afectó mayoritariamente a hombres, situación que se ha dado en todo el mundo. Del total de casos atendidos, alrededor de 45% recibió indicación de internación. Aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos y alrededor de 1 de cada 4 fue conectado a ventilación mecánica invasiva. Estos resultados fueron similares a los reportados por diversos autores. Las diferencias con algunos estudios pudieran explicarse por la inclusión en ellos de pacientes que aún permanecían hospitalizados al cierre del seguimiento (a diferencia de nuestra cohorte que sólo incluyó casos egresados), distintos criterios para calificar los servicios de cuidados críticos y distinta proporción de comorbilidades en las poblaciones estudiadas.

Similar situación ocurre con la letalidad. Al respecto se puede afirmar que los resultados en nuestra cohorte se encuentran dentro del rango comúnmente observado, que oscila aproximadamente entre 20% de letalidad hospitalaria global, hasta guarismos del orden del 60% en los grupos de pacientes más graves. Otras cifras relativamente constantes que se reprodujeron en nuestra cohorte fueron una mediana de edad en torno a los 60 años, y los días de hospitalización en unidad de cuidados intensivos, sobre los que se reportan medianas entre 8 y 12 días en la mayoría de los estudios^{3-5,18}.

El análisis multivariable mostró que la edad, el antecedente de diabetes y de enfermedad pulmonar crónica son factores predictores de muerte en estos pacientes. Lo mismo ocurre con la elevación de la proteína C reactiva, la creatinina y la ferritina, presentes al momento de la admisión, confirmando hallazgos previos^{6,8,9,23,25}. Los mismos factores, con excepción de la creatininemia, pueden orientar al clínico para anticipar la necesidad de ventilación mecánica invasiva en el paciente con posterioridad a su ingreso, cuestión que adquiere relevancia en contextos donde la disponibilidad de ventiladores haya sido superada por la demanda. Lamentablemente la sensibilidad de los modelos es baja, lo que implica un riesgo importante de no detectar pacientes que van a requerir ventilación mecánica invasiva después del ingreso (falsos negativos). Por esto, es deseable diseñar y validar modelos con alto valor predictivo, aunque ello muchas veces se enfrenta con la dificultad para poder aplicarlos en la práctica diaria.

El estudio intentó distinguir las variables que pueden ser importantes al ingreso, de aquellas cuyo rol principal se da durante el seguimiento hospitalario. Ejemplo de ello fue la decisión de excluir el recuento de plaquetas. Si bien se ha observado asociación entre COVID-19 grave y menores recuentos de plaquetas, la disminución en general es leve y la mayoría de los pacientes exhibe valores al ingreso dentro de rango normal o sobre 100 mil por microlitro. En nuestra cohorte, sólo 11 casos (1,2%) presentaron valores inferiores o iguales a 100 mil por microlitro.

El descenso en el riesgo de ventilación mecánica invasiva en pacientes de edades muy avanzadas refleja la dificultad para adoptar decisiones terapéuticas agresivas en este grupo. En los pacientes fallecidos, alrededor de 30% tenía al momento de morir una autorización firmada por familiares, de limitación del esfuerzo terapéutico. Este subgrupo tenía alrededor de 80 años en promedio. La mención de los clínicos al esfuerzo “proporcional” del tratamiento en algunos de estos casos, apunta en el mismo sentido.

A diferencia de lo observado en diversas series, no encontramos que el sexo masculino fuera un factor de riesgo independiente de muerte en pacientes COVID-19. Si bien esta situación podría explicarse por variables de confusión relevantes no controladas en nuestro estudio, no se han descrito a nuestro entender factores patogénicos intrínsecamente ligados al sexo que expliquen el eventual mayor riesgo en hombres. Con respecto a la condición social de los pacientes, los datos iniciales sugerían que esta podía ser un factor predictor de mortalidad, pero en definitiva la diferencia observada fue explicada por variables de confusión (edad, comorbilidades) cuyo efecto fue corregido por el ajuste.

Como se indicó en la sección métodos, los autores optaron por tratar las variables continuas en su forma original, sin categorizarlas. Los argumentos en favor de limitar en lo posible la categorización artificial de variables continuas en los modelos de regresión han sido expuestos reiteradamente en la literatura^{26,27}. En las cohortes publicadas encontramos con frecuencia el uso de puntos de corte aplicados sin un criterio explícito o una justificación clara. En favor de esos autores, la interpretación de los datos se simplifica y en ocasiones facilita las comparaciones entre estudios. No obstante, agrega incertidumbre sobre los estimadores. Los autores sugieren usar los resultados respecto de estas variables como una referencia general que complemente el criterio clínico.

La limitación principal del estudio fue su carácter retrospectivo, que limita la calidad de los datos, la posibilidad de haber estudiado más a fondo algunas comorbilidades (por ejemplo, la obesidad), y expone a errores de clasificación. Aun así, es dudoso que la inclusión de una variedad mayor de predictores hubiera modificado sustancialmente los resultados, porque se incluyó aquellos con mayor evidencia previa y se evitó sobresaturar los modelos multivariantes. Otra limitación es que el estudio se haya realizado en una clínica de carácter privado, y tampoco se haya podido validar los modelos en otros grupos de pacientes, lo que restringe la posibilidad de generalizar los resultados, por ejemplo, a un espectro socioeconómico más amplio de la población, que incluya a grupos más precarios. Entre las fortalezas puede destacarse la baja proporción de datos perdidos. La condición inicial de los casos pudo influir en la pérdida de datos observada en algunos marcadores, por la menor disposición del médico a medirlos en pacientes menos graves, no obstante, no se encontraron diferencias importantes entre los casos con datos perdidos y completos, ni entre los coeficientes de los modelos con y sin imputación.

Conclusión

A diferencia de lo observado en diversas series, no encontramos que el sexo masculino fuera un factor de riesgo independiente de muerte en pacientes COVID-19. El pronóstico y factores predictores en esta cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 fueron comparables, en su mayoría, a los reportados en estudios similares de países de mayores ingresos.

En términos generales, Chile enfrentó la pandemia por COVID-19 cuando esta ya se había extendido en otros continentes, permitiendo al país adoptar medidas anticipadas para dar cobertura a la atención de los casos más graves, incluyendo la integración público privada. Ello contribuyó a que la atención hospitalaria ofreciera resultados comparables a los de países de mayores ingresos.

En situaciones similares, sería recomendable la instauración temprana de registros nacionales prospectivos, que permitan estudiar

cohortes representativas del conjunto del país, y un análisis más a fondo del efecto de los determinantes sociales en la salud de la población.

Notas

Roles de autoría

MA: participó en las etapas de conceptualización, metodología, uso de software, validación, análisis formal, investigación, codificación de datos, redacción (preparación del borrador original) y revisión y/o edición. PO: participó en las etapas de uso de software, validación, investigación, y revisión y/o edición. AMA, AMM, AMM: participaron en las etapas de investigación, y revisión y/o edición.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los pacientes cuyos antecedentes fueron utilizados en este estudio.

Conflictos de intereses

Los autores completaron la declaración de conflictos de interés de ICMJE y declararon que no recibieron fondos por la realización de este artículo; no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado en los últimos tres años y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo. Los formularios se pueden solicitar contactando al autor responsable o al Comité Editorial de la Revista.

Financiamiento

El estudio fue financiado parcialmente por Clínica Indisa.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó conforme a las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Bioética Institucional de la Universidad Andrés Bello (UNAB), el cual se encuentra acreditado por el Ministerio de Salud de Chile. El protocolo obtuvo una dispensa para la obtención de consentimiento informado individual por las condiciones excepcionales de la pandemia, y la ausencia de riesgos asociados para los pacientes. La confidencialidad de los datos fue resguardada a través de un proceso de anonimización de la base de datos por parte de la Unidad de Investigación de Clínica Indisa.

Disponibilidad de los datos

Los datos utilizados para el presente estudio se encuentran disponibles previa solicitud.

Referencias

1. 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 Mar 28;395(10229):1054-1062. | CrossRef | PubMed |
2. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*. 2020 Jul;158(1):97-105. | CrossRef | PubMed |
3. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985. | CrossRef | PubMed |
4. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345-1355. | CrossRef | PubMed |
5. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966. | CrossRef | PubMed |
6. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep*. 2020 Jun 25;5(8):1149-1160. | CrossRef | PubMed |
7. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020 Jun 8:1-9. | CrossRef | PubMed |
8. Henry BM, de Oliveira MHS, 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 Jun 25;58(7):1021-1028. | CrossRef | PubMed |
9. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175. | CrossRef | PubMed |
10. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HXH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e6-e12. | CrossRef | PubMed |
11. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 1;180(8):1081-1089. | CrossRef | PubMed |
12. McRae MP, Simmons GW, Christodoulides NJ, Lu Z, Kang SK, Fenyo D, et al. Clinical decision support tool and rapid point-of-care platform for determining disease severity in patients with COVID-19. *Lab Chip*. 2020 Jun 21;20(12):2075-2085. | CrossRef | PubMed |
13. Shen B, Yi X, Sun Y, Bi X, Du J, Zhang C, et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell*. 2020 Jul 9;182(1):59-72.e15. | CrossRef | PubMed |
14. Galbada T, Peterson BM, Awada J, Buck AS, Ramirez DA, Wilson J, Gunasekera RS. Systematic Review and Meta-Analysis of Sex-Specific COVID-19 Clinical Outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jun 23;7:348. | CrossRef | PubMed |
15. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):655-659. | CrossRef | PubMed |
16. Benites-Goni H, Vargas-Carrillo E, Peña-Monge E, Taype-Rondan A, Arróspide-Mormontoy D, Castillo-Córdova M, et al. Clinical characteristics, management and mortality of patients hospitalized with COVID-19 in a reference hospital in Lima, Peru. 2020. | Link |
17. Nunes B, Souza ASd, Nogueira J, Andrade F, Thumé E, Teixeira D, et al. Envelhecimento, multimorbidade e risco para COVID-19 grave: ELSI-Brasil. 2020. | Link |
18. Marín-Sánchez A. Características clínicas básicas en los primeros 100 casos fatales de COVID-19 en Colombia [Basic clinical characteristics in the first 100 fatal cases of COVID-19 in Colombia]. *Rev Panam Salud Publica*. 2020 Jul 31;44:e87. Spanish. | CrossRef | PubMed |
19. Sociedad Chilena de Radiología. Capítulo de Tórax toma como modelo propuesta elaborada por la RSNA, STR y la ACR en informes Covid19, para sugerir formato de informe. 2020. [On line] | Link |
20. Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, Young KH, et al. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. *Exp Hematol Oncol*. 2020 Jul 17;9:16. | CrossRef | PubMed |

21. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets*. 2020 Aug 17;31(6):740-745. | CrossRef | PubMed |
22. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1469-1472. | CrossRef | PubMed |
23. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Publica*. 2020 Jun 1;44:e72. | CrossRef | PubMed |
24. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996 Dec;49(12):1373-9. | CrossRef | PubMed |
25. Potempa LA, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Aug;103(2):561-563. | CrossRef | PubMed |
26. Altman DG, Lausen B, Sauerbrei W, Schumacher M. Dangers of using "optimal" cutpoints in the evaluation of prognostic factors. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jun 1;86(11):829-35. | CrossRef | PubMed |
27. Austin PC, Brunner IJ. Inflation of the type I error rate when a continuous confounding variable is categorized in logistic regression analyses. *Stat Med*. 2004 Apr 15;23(7):1159-78. | CrossRef | PubMed |

Correspondencia a

Santa María 1810, Providencia,
Santiago, Chile
7520440



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.