

Original

Características clínico-terapéuticas y factores de riesgo de mortalidad de los pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2 a lo largo de 6 ondas epidémicas



Beatriz Isidoro Fernández^{a,b,*}, Lourdes Sainz de los Terreros Soler^{a,b}, María Teresa García Benayas^c, Silvia Buendía Bravo^d, Cristina Gastalver Martín^d, Adrián García Romero^e y Raúl Castañeda-Vozmediano^b

^a Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria, Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España

^e Servicio de Control de Gestión, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de enero de 2024

Aceptado el 11 de abril de 2024

Palabras clave:

SARS-CoV-2

Ondas epidémicas

Factores de riesgo de mortalidad

Tratamiento

R E S U M E N

Introducción: las características clínicas y el tratamiento recibido por los pacientes hospitalizados por COVID-19 han ido modificándose con el tiempo. El objetivo fue analizar la evolución clínico-terapéutica de los pacientes en las ondas epidémicas y estimar un modelo predictivo de la mortalidad.

Métodos: estudio observacional de cohortes retrospectivo considerando los pacientes ingresados con infección confirmada por SARS-CoV-2 hasta marzo de 2022. Se recogieron variables sociodemográficas, comorbilidades y tratamientos, y se creó un modelo predictivo de fallecimiento mediante regresión logística multivariante.

Resultados: se incluyeron 1.784 pacientes. Se encontraron diferencias entre las ondas epidémicas con respecto a la edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad renal crónica. Ceftriaxona, azitromicina, hidroxiquina, metilprednisolona y lopinavir-ritonavir fueron los fármacos más frecuentemente utilizados en la primera onda. Amoxicilina, dexametasona y tocilizumab se prescribieron en mayor frecuencia en ondas sucesivas. El porcentaje de fallecimientos varió desde un 5,6% en la cuarta onda a un 14,1% en la tercera ($p < 0,001$). Los factores resultantes asociados con la mortalidad (OR; IC 95%) fueron el ingreso en UCI (56,5; 27,4-121), la edad (1,09; 1,08-1,11), los días de ingreso (0,98; 0,96-0,99), la enfermedad renal crónica (1,67; 1,16-2,40) y haber recibido tratamiento con tocilizumab (2,49; 1,43-4,30), dexametasona (1,58; 1,10-2,26) y metilprednisolona (2,46; 1,63-3,68). El área bajo la curva alcanzado por el modelo fue de 0,863.

Conclusiones: parecen existir diferencias clínico-terapéuticas en los pacientes durante las 6 primeras ondas epidémicas. El conocimiento de los factores de riesgo de mortalidad permitirá la detección de los pacientes hospitalizados con mayor riesgo y optimizar precozmente su manejo terapéutico.

© 2024 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical-therapeutic characteristics and mortality risk factors of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection along six epidemic waves

A B S T R A C T

Introduction: The clinical characteristics and treatment received by patients hospitalized with COVID-19 have changed over time. The objective was to analyze the clinicaltherapeutic evolution of patients in the epidemic waves and estimate a predictive model for mortality.

Methods: Retrospective cross-sectional study considering patients admitted with confirmed SARS-CoV-2 infection until March 2022. Sociodemographic variables, comorbidities and treatments were collected and a predictive model for mortality was created using multivariate logistic regression.

Results: 1,784 patients were included. Significant differences were found between the epidemic waves with respect to age, sex, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity and chronic kidney disease. Ceftriaxone,

Keywords:

SARS-CoV-2

Epidemic waves

Mortality risk factors

Treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.isidoro@salud.madrid.org (B. Isidoro Fernández).

azithromycin, hydroxychloroquine, methylprednisolone and lopinavir-ritonavir were the most frequently used drugs in the first wave. Amoxicillin, dexamethasone and tocilizumab were prescribed more frequently in successive waves. The percentage of deaths varied from 5.6% in the fourth wave to 14.1% in the third ($p < 0.001$). The resulting factors associated with mortality (OR; 95% CI) were ICU admission (56.5; 27.4-121), age (1.09; 1.08-1.11), days of admission (0.98; 0.96-0.99), chronic kidney disease (1.67; 1.16-2.40) and having received treatment with tocilizumab (2.49; 1.43-4.30), dexamethasone (1.58; 1.10-2.26) and methylprednisolone (2.46; 1.63-3.68). The area under the curve achieved by the model was 0.863.

Conclusion: There are significant clinical-therapeutic differences in patients along the first six epidemic waves. Knowledge of mortality risk factors will allow the detection of hospitalized patients at higher risk and early optimization of their therapeutic management.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Desde que el 31 de diciembre de 2019 las Autoridades de la República Popular China comunicaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) varios casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan (capital de la provincia china de Hubei), en España hasta la fecha se han notificado 13.868.227 de casos confirmados de COVID-19¹. De los casos confirmados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, se estima un porcentaje de hospitalizaciones que oscila entre un 57,7% en la primera onda y un 6,7% en la sexta onda².

Entre los análisis con importancia clínica y epidemiológica en esta cohorte de pacientes, destaca el estudio de los factores asociados de forma independiente a la mortalidad, encontrándose en la literatura predictores como la edad, el sexo masculino o diversas comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad renal o pulmonar crónicas y obesidad)³⁻⁶. Disponemos de menos datos sobre la potencial relación de los diferentes tratamientos empleados para el COVID-19 con la mortalidad.

Las características sociodemográficas de los pacientes ingresados, así como la duración media de ingreso, porcentaje de ingresos en unidad de cuidados intensivos (UCI), fallecimientos y tratamientos utilizados han ido evolucionando a lo largo de las diferentes ondas epidémicas^{7,8} y sus diferencias no se han desglosado suficientemente en la literatura existente. La primera onda en España abarcó desde los primeros ingresos hasta el 12 de julio de 2020, con la mayor incidencia de casos ingresados, dando paso posteriormente a la segunda onda, que se extendió hasta el 6 de diciembre de 2020. La tercera onda tuvo lugar hasta el 21 de marzo de 2021, seguido de la cuarta onda, en la que predominó la circulación de la variante alfa y se extendió hasta el 27 de junio de 2021. La quinta onda, con predominio de la variante delta, abarcó hasta el 10 de octubre de 2021, momento en el que se inicia la sexta onda, asociada a la variante ómicron, que finalizó el 13 de marzo de 2022⁹.

El objetivo del presente estudio fue describir las características sociodemográficas, comorbilidades y tratamientos utilizados en los pacientes ingresados con infección confirmada por SARS-CoV-2 en un hospital primario, analizar su evolución a lo largo de las diferentes ondas epidémicas e identificar los factores de riesgo que, de forma conjunta, están asociados con la mortalidad por COVID-19 mediante un modelo predictivo.

Material y métodos

Diseño y participantes

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo para analizar las características de los pacientes ingresados con infección confirmada por SARS-CoV-2. La población a estudio estuvo constituida por los pacientes ingresados en el Hospital Universitario de Sureste (HUS), hospital de primer nivel de la Comunidad de la Madrid, tanto en planta de hospitalización como en la UCI, con una infección

confirmada por SARS-CoV-2. Esta se definió por la obtención de una prueba de diagnóstico de infección aguda (PDIA) positiva, bien mediante pruebas de *polimerase chain reaction* (PCR) o test antigénico, realizados tanto en el HUS como en atención primaria. El periodo de estudio abarcó desde el mes de marzo del año 2020 (fecha de los primeros casos ingresados con COVID-19 confirmada) hasta el mes de marzo del año 2022, ambos inclusive, lo que incluye las 6 primeras ondas epidémicas descritas en España. Para las referencias de las fechas de las diferentes ondas se aplicó la distribución temporal de casos de la Comunidad de Madrid⁹. Se excluyeron los pacientes con sospecha de COVID-19, pero sin documentación de positividad de una PDIA, lo que incluía aquellos test antigénicos domiciliarios que no estaban registrados en la historia clínica del paciente.

Se incluyó la información disponible en la historia clínica electrónica del paciente. Se recogieron datos sociodemográficos (sexo, edad y fechas de ingreso y alta en hospitalización y/o UCI). Se estudió el desenlace del paciente teniendo en cuenta si el paciente había sido dado de alta, había fallecido durante dicho ingreso o había sido trasladado a otro centro. Los pacientes trasladados se consideraron pérdidas en el seguimiento. Asimismo, se recogió si el paciente reingresó en el hospital tras el alta por un motivo relacionado con el COVID-19 durante el periodo de estudio. Las características clínicas incluidas fueron los antecedentes patológicos del paciente (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad neurológica, enfermedad renal crónica, cirrosis, inmunodepresión e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), recogidos a través de su registro en la historia clínica del paciente. Se recogieron también los tratamientos farmacológicos recibidos (hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir, remdesivir, dexametasona, metilprednisolona, anakinra, interferón- β 1b, tocilizumab, amoxicilina con o sin ácido clavulánico, azitromicina, ceftriaxona y levofloxacino).

Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, comorbilidades, tratamiento y evolución de los pacientes incluidos en el estudio durante su ingreso. Globalmente, las variables cuantitativas se expresaron mediante la media y desviación típica (SD). Sin embargo, tras rechazar la hipótesis nula de distribución normal ($p < 0,05$), en cada una de las variables para alguna de las ondas epidémicas observadas individualmente (test Liliefords), se emplearon la mediana (Mdn) y rango intercuartílico (RIQ) por cada onda analizada. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentuales en cada una de las distintas categorías.

En segundo lugar, se compararon las características sociodemográficas, clínicas (comorbilidades y evolución) y los tratamientos utilizados entre las diferentes ondas epidémicas, utilizando el test chi cuadrado o el test de Fisher para las variables categóricas y el test de Kruskal-Wallis para analizar las diferencias en

cada una de las variables cuantitativas. Para estas últimas, se llevaron a cabo comparaciones múltiples mediante el método de Dunn para estudiar la probabilidad (p) de haber encontrado las diferencias observadas entre cada par de ondas asumiendo como verdadera, entre otros supuestos, la hipótesis nula de igualdad de promedios. Además, se estimó la V de Cramer como medida de asociación para informar de la fuerza asociativa en aquellos contrastes de independencia que informaron de p menores de 0,05. Igualmente, se reportó el índice de tamaño del efecto Epsilon Square ordinal (ξ^2) para informar de la intensidad de las diferencias encontradas entre las ondas epidémicas para cada variable cuantitativa.

Por último, para determinar los factores asociados a la mortalidad se llevaron a cabo estudios de independencia y modelos de regresión logística univariante, considerando como variable dependiente el fallecimiento del paciente durante el ingreso hospitalario. Finalmente se construyó un modelo predictivo de mortalidad en pacientes con COVID-19 mediante un análisis de regresión logística multivariante incluyendo todas aquellas variables que resultaron asociadas en los modelos univariantes ($p < 0,05$) y también aquellas con relevancia clínica, aplicando un procedimiento de elección de variables por pasos hacia atrás. Se comparó el modelo inicial y el final mediante índices como AIC corregido, BIC, el test de la ratio de verosimilitud y la prueba ANOVA. Por último, se estimaron índices de discriminación, calibración, sensibilidad, especificidad y valores predictivos entre otros, además de generar una curva ROC con el punto de corte óptimo que maximizó el índice Youden. El error tipo I asumido en todos los análisis fue un $\alpha = 0,05$. Se hizo uso del software estadístico R (versión 4.3.1.).

Resultados

Análisis descriptivo

Se incluyeron en el estudio 1.784 pacientes, que correspondieron a 1.871 ingresos hospitalarios, debido a que 78 pacientes (4,4%) reingresaron durante el periodo estudiado. Las características sociodemográficas, comorbilidades y desenlace de los pacientes a lo largo de las 6 ondas epidémicas se muestran en la [tabla 1](#). El 56,2% del total de ingresos fueron hombres, con una mediana de edad de 68 años (RIQ= 53-81). El 10,4% del total de ingresos hospitalarios falleció y un 4,4% de ellos fue trasladado a otro centro hospitalario. El 8,3% de los ingresos requirió ingreso en UCI, con una mediana de estancia hospitalaria en dicha unidad de 17 días (RIQ= 7-37). El 26,7% de los pacientes ingresados en UCI falleció. La estancia total hospitalaria de los pacientes estudiados tuvo una mediana de 8 días (RIQ= 5-13). Las enfermedades crónicas más prevalentes fueron la hipertensión arterial (37,7%), diabetes mellitus (27,0%) y las enfermedades neurológicas (26,6%). Un 22,6% del total de ingresados presentaban enfermedad renal crónica y un 20,2% enfermedad respiratoria crónica. Con respecto a los tratamientos, el más utilizado globalmente durante todo el periodo de estudio fue el levofloxacin (48,5% de los ingresos), seguido de la dexametasona (45,0%) y la ceftriaxona (33,8%).

Diferencias entre ondas pandémicas

En el análisis por las diferentes ondas epidémicas ([tabla 1](#)), se incluyeron 449 ingresos en la primera onda (24,0%), 456 en la segunda

Tabla 1
Características sociodemográficas, clínicas y tratamientos por ondas epidémicas

	Total n = 1.871 (100%) n (%)	Primera n = 449 (24,0%) ^b n (%)	Segunda n = 456 (24,4%) ^b n (%)	Tercera n = 350 (18,7%) ^b n (%)	Cuarta n = 178 (9,5%) ^b n (%)	Quinta n = 125 (6,7%) ^b n (%)	Sexta n = 313 (16,7%) ^b n (%)	p	Tamaño del efecto ^a
Sexo, mujer	818 (43,8)	180 (40,1)	200 (43,9)	145 (41,7)	70 (39,3)	53 (42,4)	170 (54,7)	0,001	0,102
Edad^c	68,0 (53,0-81,0)	65,0 (53,0-77,0)	65,0 (51,8-79,0)	71,0 (59,0-84,0)	62,0 (51,0-73,0)	74,0 (51,0-87,0)	73,0 (51,0-87,0)	<0,001	0,0236
Fallecimiento	195 (10,4)	55 (12,2)	34 (7,5)	49 (14,1)	10 (5,6)	12 (9,6)	35 (11,3)	<0,001	0,100
Días ingreso^c	8,0 (5,0-13,0)	9,0 (6,0-13,0)	8,0 (5,0-12,0)	8,0 (5,8-13,0)	8,0 (6,0-12,0)	9,0 (6,0-13,0)	7,0 (4,0-12,0)	0,004	0,009
Ingreso UCI	156 (8,3)	39 (8,7)	38 (8,3)	38 (10,9)	16 (9,0)	12 (9,6)	13 (4,2)	0,062	0,075
Días ingreso UCI^c	17,0 (7,0-37,0)	23,0 (9,0-33,5)	17,0 (8,0-33,2)	14,0 (7,0-37,0)	12,5 (2,0-40,0)	14,0 (10,5-37,5)	13,0 (7,0-25,0)	>0,9	0,001
Reingreso	95 (5,1)	12 (2,7)	17 (3,7)	25 (7,1)	5 (2,8)	13 (10,4)	23 (7,3)	<0,001	0,1
Comorbilidades									
Hipertensión arterial	705 (37,7)	155 (34,5)	195 (42,8)	157 (44,9)	69 (38,8)	46 (36,8)	83 (26,5)	<0,001	0,129
Diabetes mellitus	505 (27,0)	104 (23,2)	114 (25,0)	114 (32,6)	48 (27,0)	41 (32,8)	84 (26,8)	0,036	0,080
Obesidad	342 (18,3)	72 (16,0)	94 (20,6)	76 (21,7)	40 (22,5)	27 (21,6)	33 (10,5)	<0,001	0,107
Enfermedad respiratoria	378 (20,2)	85 (18,9)	93 (20,4)	69 (19,7)	34 (19,1)	31 (24,8)	66 (21,1)	0,8	0,036
Enfermedad neurológica	498 (26,6)	106 (23,6)	112 (24,6)	93 (26,6)	46 (25,8)	38 (30,4)	103 (32,9)	0,065	0,074
Enfermedad renal	423 (22,6)	89 (19,8)	91 (20,0)	105 (30,0)	23 (12,9)	34 (27,2)	81 (25,9)	<0,001	0,122
Cirrosis	8 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,6)	0,9	0,029
VIH	4 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,9	0,038
Immunodepresión	89 (4,8)	13 (2,9)	23 (5,0)	18 (5,1)	12 (6,7)	6 (4,8)	17 (5,4)	0,4	0,054
Tratamientos									
Hidroxicloroquina	264 (14,1)	263 (58,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	0,718
Lopinavir-ritonavir	78 (4,2)	78 (17,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	0,371
Remdesivir	78 (4,2)	1 (0,2)	63 (13,8)	3 (0,9)	3 (1,7)	2 (1,6)	6 (1,9)	<0,001	0,276
Dexametasona	842 (45,0)	21 (4,7)	264 (57,9)	227 (64,9)	131 (73,6)	82 (65,6)	117 (37,4)	<0,001	0,501
Metilprednisolona	316 (16,9)	98 (21,8)	108 (23,7)	31 (8,9)	14 (7,9)	7 (5,6)	58 (18,5)	<0,001	0,181
Anakinra	16 (0,9)	0 (0,0)	16 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	0,164
Interferón beta	11 (0,6)	11 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	0,137
Tocilizumab	158 (8,4)	38 (8,5)	62 (13,6)	6 (1,7)	22 (12,4)	12 (9,6)	18 (5,8)	<0,001	0,151
Amoxicilina	155 (8,3)	52 (11,6)	32 (7,0)	9 (2,6)	6 (3,4)	20 (16,0)	36 (11,5)	<0,001	0,150
Azitromicina	271 (14,5)	253 (56,3)	7 (1,5)	4 (1,1)	1 (0,6)	2 (1,6)	4 (1,3)	<0,001	0,668
Ceftriaxona	632 (33,8)	275 (61,2)	59 (12,9)	106 (30,3)	47 (26,4)	47 (37,6)	98 (31,3)	<0,001	0,364
Levofloxacin	908 (48,5)	61 (13,6)	334 (73,2)	215 (61,4)	126 (70,8)	67 (53,6)	105 (33,5)	<0,001	0,473

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Expresado con ξ^2 para las variables cuantitativas y la V de Cramer para las variables categóricas.

^b Porcentaje expresado sobre el total de pacientes.

^c Expresado con mediana (rango intercuartílico).

(24,4%), 350 en la tercera (18,7%), 178 en la cuarta (9,5%), 125 en la quinta (6,7%) y 313 en la sexta (16,7%). En la **figura 1** se muestra la curva epidémica de los casos confirmados ingresados en el HUS a lo largo del periodo estudiado. Pareció observarse una asociación de intensidad leve con respecto a la distribución del sexo de los pacientes ingresados y las ondas analizadas ($p < 0,001$; $V_{Cramer} = 0,09$), encontrándose una menor proporción de hombres en la sexta onda (45,3%) frente al resto, que oscilaron entre el 56 y el 61%. La diferencia observada de promedios de edad entre ondas también pareció ser poco usual o probable asumiendo como verdadera la hipótesis nula de igualdad de promedios en la edad entre las 6 ondas ($p < 0,001$) aunque con un tamaño del efecto pequeño ($\xi = 0,02$). El promedio de edad más pequeño fue encontrado en la cuarta onda (Mdn = 62 [51-73]) y el mayor en la quinta (Mdn = 74 [51-87]). El porcentaje de fallecimientos varió de forma leve entre los diferentes periodos, desde un 5,6% en la cuarta onda a un 14,1% en la tercera ($p < 0,001$, $V_{Cramer} = 0,08$). Asimismo, el promedio de los días de ingreso fue solo menor en la sexta ola (Mdn = 7 [4-12]) en comparación con la tercera (Mdn = 8 [6-13]; $p = 0,03$) y la primera (Mdn = 9 [6-13]; $p < 0,001$). Reingresaron mayor porcentaje de pacientes en la quinta y sexta onda (10,4 y 7,3%, respectivamente) y un menor porcentaje lo hicieron en la primera (2,7%) ($p < 0,001$; $V_{Cramer} = 0,10$) aunque no hay una tendencia ascendente en el tiempo. Las frecuencias observadas entre las distintas olas y haber ingresado en UCI no parecieron ser demasiado infrecuentes ($p = 0,062$) asumiendo la hipótesis nula de independencia entre estas 2 variables como verdadera, oscilando los porcentajes de ingreso en dicha unidad entre 4,2% (sexta onda) y 10,9% (tercera onda).

En relación a las comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio, se ha encontrado asociación de intensidad leve entre las ondas epidémicas y padecer hipertensión arterial (44,9% en la tercera onda frente a 26,5% en la sexta; $p < 0,001$; $V_{Cramer} = 0,129$), diabetes mellitus (32,8% y 32,6% en la quinta y tercera onda, respectivamente, frente a 23,2% en la primera; $p < 0,001$; $V_{Cramer} = 0,08$), obesidad (22,5% en la cuarta onda frente a 10,5% en la sexta; $p < 0,001$; $V_{Cramer} = 0,107$) y enfermedad renal crónica (30,0% en la tercera onda frente a 12,9% en la cuarta; $p < 0,001$; $V_{Cramer} = 0,122$). Por otro lado, las frecuencias observadas de las diferentes ondas en los pacientes con respecto a padecer enfermedad respiratoria crónica, enfermedad neurológica, cirrosis, infección por VIH e inmunodepresión, no obtuvieron probabilidades menores de 0,05 asumiendo como verdadera cada hipótesis nula de independencia.

En la **tabla 1** se muestra el cambio observado en los fármacos utilizados en cada onda epidémica para el tratamiento de la infección aguda por SARS-CoV-2. Se observaron posibles asociaciones entre la

prescripción de los 12 tratamientos estudiados y las ondas epidémicas en las que se usaron ($p < 0,001$) siendo la mayoría de intensidad moderada-alta salvo la amoxicilina, anakinra, metilprednisolona, tocilizumab e interferón que reportaron una fuerza de asociación débil ($V_{Cramer} = 0,150$, $V_{Cramer} = 0,164$, $V_{Cramer} = 0,181$, $V_{Cramer} = 0,151$, $V_{Cramer} = 0,137$, respectivamente). En la primera onda epidémica se utilizaron fundamentalmente ceftriaxona (61,2%), azitromicina (56,3%), hidroxycloloquina (58,6%), metilprednisolona (21,8%), lopinavir-ritonavir (17,4%) e interferón (2,4%), disminuyendo su uso en los siguientes periodos e incluso cesando su utilización, como en el caso del interferón. Por el contrario, amoxicilina y dexametasona se prescribieron en mayor frecuencia en las ondas sucesivas, con una frecuencia máxima del 16,0% de uso de amoxicilina en la quinta onda y del 73,6% de dexametasona en la cuarta onda. Remdesivir y anakinra se usaron fundamentalmente en el tratamiento de los pacientes en la segunda onda (13,8 y 3,5%, respectivamente) y levofloxacino entre la segunda y la quinta con mayor porcentaje con respecto a la primera y la sexta ($V_{Cramer} = 0,473$). Con respecto a tocilizumab, se utilizó en mayor proporción en los pacientes de la segunda (13,6%) y la cuarta onda (12,4%). La evolución cronológica de la utilización de los diferentes tratamientos antivirales e inmunomoduladores utilizados en el hospital según la evidencia disponible en cada momento temporal se describe en la **tabla 2**. En nuestro hospital no se emplearon tratamientos basados en los anticuerpos monoclonales contra la COVID-19 (sotrovimab, casivirimab/imdevimab y cilgavimab/tixagevimab). Tampoco se incluyen fármacos antivirales que no aplican al estudio, como nimatrelvir/ritonavir (solo para uso de paciente ambulatorio) o molnupinavir (no autorizado en el momento del estudio).

Modelo predictivo de la mortalidad

Tras el análisis univariante de cada una de las 28 variables recogidas, un total de 13 presentaron frecuencias observadas con respecto a fallecer, cuyas probabilidades parecieron ser menores de 0,05; asumiendo como verdaderas las hipótesis nulas de independencia. Del mismo modo, se encontraron intervalos de OR que no comprendían el valor 1 (**tabla 3**). Las 7 variables que finalmente predijeron la mortalidad en el modelo de regresión logística multivariante ($AIC_{corregida} = 897,4$; $BIC = 957,6$) fueron el ingreso en la UCI, como la variable con mayor OR del modelo manteniendo a nivel fijo el resto de variables ya incluidas (OR 56,5; IC 95%: 27,4-121), la enfermedad renal crónica (OR 1,67; IC 95%: 1,16-2,40), la edad (OR 1,09; IC 95%: 1,08-1,11), los días de ingreso (OR 0,98; IC 95%: 0,96-0,99), la enfermedad respiratoria crónica

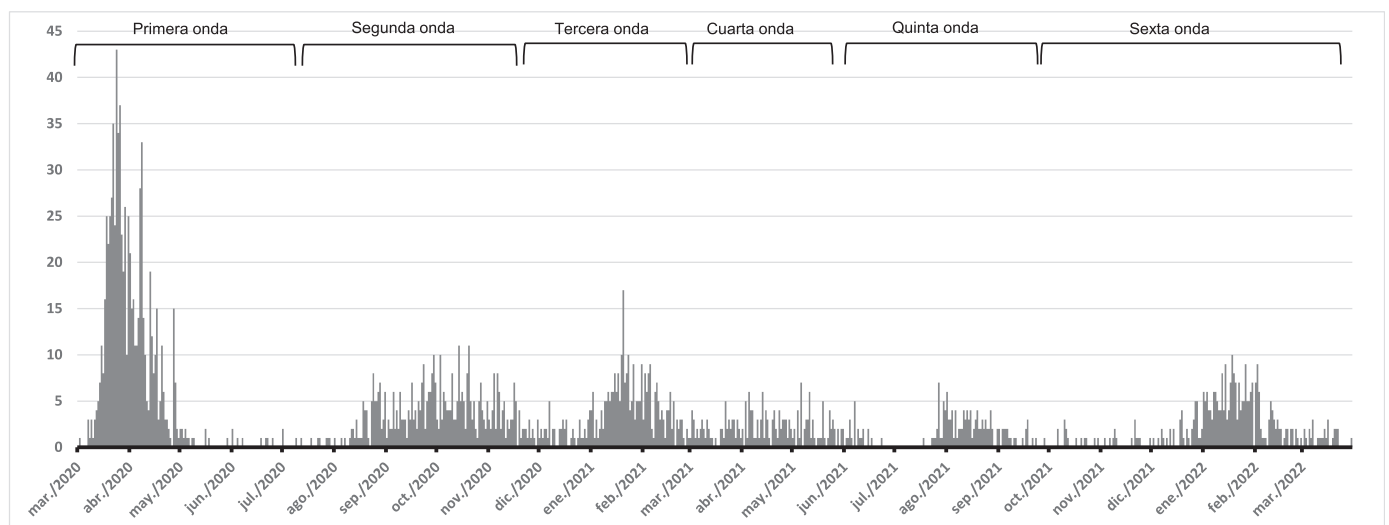


Figura 1. Curva epidémica de los casos confirmados de COVID-19 en el Hospital Universitario del Sureste (HUS).

Tabla 2
Evolución cronológica de los tratamientos antivirales, inmunosupresores y corticoides utilizados en el hospital

Medicamento y vía de administración	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020	Sept. 2020	Oct. 2020	Nov. 2020	Dic. 2020	Enero 2021	Feb 2021	Marzo 2021 ^a
Antivirales													
Lopinavir-ritonavir VO		^b											
Remdesivir IV	UC	UC	UC	UC	^c	^c	^c	^c	^c	^c	^c	^c	^c
Hidroxicloroquina VO													
Azitromicina VO													
Inmunosupresores													
Tocilizumab IV													
Interferón beta 1B SC													
Anakinra SC													
Corticoides													
Metilprednisolona IV (bolo)													
Dexametasona IV/VO													

VO: vía oral; IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea; UC: uso compasivo.

^a Desde marzo 2021 hasta la finalización del estudio (marzo 2022).

^b Utilización solo en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).

^c Restricciones de uso.

(OR 0,70; IC 95%: 0,48-1,12), el tratamiento con tocilizumab (OR 2,49; IC 95%: 1,43-4,30), metilprednisolona (OR 2,46; IC 95%: 1,63-3,68) y dexametasona (OR 1,58; IC 95%: 1,10-2,26).

En cuanto a la bondad de ajuste, el modelo final consigue explicar un 36,28% de la variancia (*seudor*² Nagelkerke). Además, según la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, lo esperado bajo el modelo final parece ajustarse a los datos observados ($p = 0,211$). También se obtuvo un estadístico $C = 0,865$ como medida de discriminación (equivalente al AUC o área debajo de la curva ROC) (fig. 2), una sensibilidad = 0,866, una especificidad = 0,717, una precisión = 0,733 (IC 95%: 0,712 - 0,754) (precisión balanceada = 0,791), un coeficiente $Kappa = 0,297$, un valor predictivo positivo = 0,273 y un valor predictivo negativo = 0,977 (punto óptimo de punto de corte = 0,095 con el máximo índice *Youden* = 0,588).

Discusión

En nuestro estudio se muestran las características clínicas principales de los pacientes hospitalizados por COVID-19, con una media de edad de 65,8 años y predominantemente varones, acorde a otros estudios similares en la población española^{3,6,10}, pero superior a las descritas en otras publicaciones de ámbito internacional¹¹⁻¹³. Con respecto a las comorbilidades de los pacientes incluidos, su prevalencia en nuestro estudio es similar a la descrita en otras series publicadas en España^{3,10,14}, si bien en nuestra población la enfermedad renal y respiratoria crónicas fueron más frecuentes. Todo lo anterior podría explicarse por la población de referencia de nuestro centro, que procede de un área geográfica con una alta ruralidad, de edad avanzada y con una alta tasa de institucionalización.

Tabla 3
Variables identificadas como factores de riesgo para mortalidad en el análisis multivariante^a

Variables incluidas en el modelo logístico múltiple inicial	n fallecimiento (%)	Regresiones Logísticas Univariantes			Regresión Logística Multivariante (modelo final)				
		p (Test de Wald)	OR	IC 95%	B (SE)	p (Test de Wald)	OR	IC 95%	
<i>Intercepto</i>					-9,794 (0,740)	-	-	-	
<i>Edad</i>	79,2 (11,6) ^a	<0,01	1,06	1,05-1,07	0,09 (0,008)	<0,001	1,09	1,08-1,11	
<i>Días ingreso</i>	17,1 (20,9) ^a	<0,001	1,02	1,02-1,03	-0,022 (0,006)	0,001	0,98	0,96-0,99	
<i>Ingreso UCI</i>	52 (26,7)	<0,001	9,95	6,57-15,1	4,034 (0,378)	<0,001	56,5	27,4-121	
<i>Comorbilidades</i>									
Hipertensión arterial	96 (49,2)	<0,001	1,73	1,29-2,34	-	-	-	-	
Diabetes mellitus	64 (32,8)	0,046	1,39	1,01-1,91	-	-	-	-	
Enfermedad respiratoria crónica	44 (22,6)	0,37	1,18	0,82-1,67	-0,301 (0,212)	0,20	0,74	0,48-1,12	
Enfermedad neurológica	71 (36,4)	0,001	1,70	1,24-2,31	-	-	-	-	
Enfermedad renal	94 (48,2)	<0,001	3,92	2,88-5,33	0,513 (0,184)	0,005	1,67	1,16-2,40	
<i>Tratamientos</i>									
Levofloxacino	111 (56,9)	0,011	1,47	1,09-1,99	-	-	-	-	
Ceftriaxona	83 (42,6)	0,009	1,51	1,11-2,04	0,263 (0,179)	0,14	1,30	0,91-1,85	
Dexametasona	111 (56,9)	<0,001	1,77	1,31-2,40	0,454 (0,179)	0,013	1,58	1,10-2,26	
Metilprednisolona	58 (29,7)	<0,001	2,32	1,65-3,24	0,898 (0,206)	<0,001	2,46	1,63-3,68	
Interferón beta	6 (3,1)	<0,001	10,0	2,52-42,0	-	-	-	-	
Tocilizumab	32 (16,4)	<0,001	2,92	1,84-4,55	0,912 (0,280)	<0,001	2,49	1,43-4,30	

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

^a Expresado con media (desviación estándar).

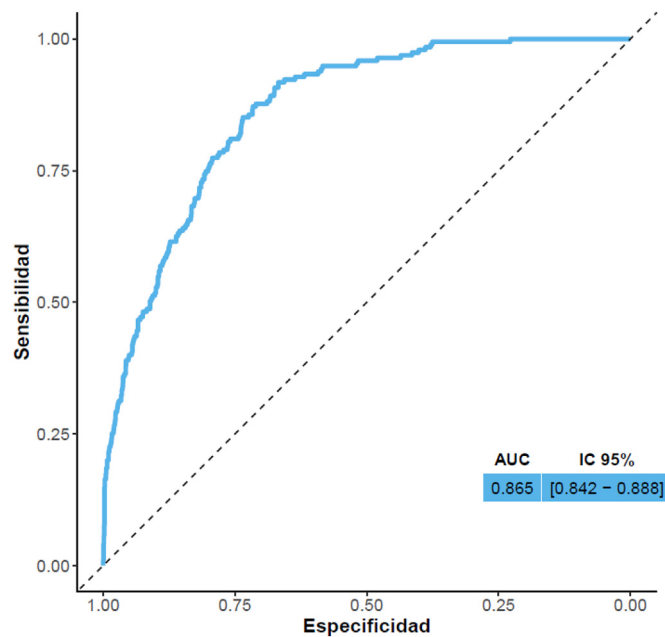


Figura 2. Curva ROC del modelo multivariante ajustado.

El porcentaje de pacientes que fallecieron durante el ingreso es nuestro estudio fue de un 10,4%, dato inferior a los publicados anteriormente en nuestro medio^{3,6}, confirmándose variabilidad entre las ondas epidémicas, aspecto no estudiado en estas series. Esta menor mortalidad puede ser debida a que hasta un 4,4% de los pacientes fueron trasladados a otros centros de mayor complejidad al ser el nuestro un hospital primario. También existieron traslados al hospital monográfico de la Comunidad de Madrid HEEIZ (Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal), pero sus características exigían estabilidad del paciente, así que esto no contribuye a explicar la menor mortalidad. La proporción de pacientes que requirieron ingreso en la UCI (8,3%) ha sido globalmente superior a publicaciones recientes¹⁰. Una posible explicación de este mayor porcentaje de ingreso podría ser que nuestro centro no disponía de UCRI (Unidades de Cuidados Respiratorios Intermedios). Estas unidades son áreas hospitalarias con dotación técnica y humana suficiente para proporcionar una vigilancia y cuidados asistenciales con nivel inferior a las UCI, pero muy superior a las áreas convencionales de hospitalización.

Estudios previos han comparado las ondas epidémicas¹⁵⁻¹⁷, pero no se han encontrado trabajos que analicen las diferencias clínicas, de tratamiento y de factores de riesgo de mortalidad en nuestro país en cada uno de los periodos. Lee et al.¹¹ analizaron una muestra de 3.261 pacientes hospitalizados en Japón durante las 5 primeras ondas epidémicas, encontrando, como en nuestro estudio, diferencias en la edad y el número de días de hospitalización de los pacientes entre los periodos estudiados. Sin embargo, en nuestra población los pacientes con menor edad se detectaron en la cuarta onda, a diferencia de Lee et al., que fue en la quinta. Esto puede estar influido por los traslados de pacientes más jóvenes, con menor comorbilidad, en las primeras ondas epidémicas al HEEIZ.

Con respecto a la estancia hospitalaria, fue menor en la sexta onda, correspondiente a la infección por la variante ómicron, que se asocia a una mayor transmisibilidad y evasión de la respuesta inmune, pero también a una disminución de la gravedad de la infección¹⁸. Llama la atención que la mortalidad media del 11,3% en esta sexta onda epidémica es la segunda mayor y ello podría explicarse por la edad más avanzada de los pacientes en esta onda. En dicha onda se registra el menor porcentaje de pacientes ingresados en UCI de todo el periodo,

y esto sí está de acuerdo con la menor gravedad de la infección en ese momento.

En nuestra serie, la mayor tasa de fallecimientos se produjo en la primera y en la tercera onda y fue disminuyendo con el paso de los meses, gracias a la introducción de la vacunación en enero del año 2021, a la disminución de la gravedad de la infección y al avance y un mejor manejo de los tratamientos disponibles¹⁹. Asimismo, las comorbilidades presentadas por el paciente fueron menores en la sexta onda de ómicron, frente a las precedentes de alfa y delta, que demostraron una mayor severidad.

El tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 experimentó cambios rápidos durante la pandemia. Se propusieron fármacos para evitar la progresión de la enfermedad que actuaban sobre el curso bifásico de la misma. En la primera fase de replicación vírica activa se emplearon los antivirales y en la segunda fase de respuesta hiperinflamatoria se utilizaron los inmunosupresores como tocilizumab, interferón, anakinra o corticoides²⁰. El ensayo clínico abierto de Gautret et al.²¹ fue el que supuso la introducción precoz en la terapéutica de la hidroxicloroquina con azitromicina, a pesar del limitado número de pacientes. En nuestro estudio observamos cómo en las primeras ondas epidémicas predominó la utilización de antibioterapia (ceftriaxona, fundamentalmente), así como la hidroxicloroquina, decayendo su uso en ondas posteriores tras posicionarse las guías clínicas en contra de su uso^{7,8}. Lo mismo ocurrió con lopinavir-ritonavir, que inicialmente se consideró tratamiento de elección por su potencial efecto sobre la replicación vírica, desestimándose su utilización con el tiempo al demostrarse ausencia de evidencia en la reducción del riesgo de mortalidad²². La alta frecuencia de reacciones adversas alertadas con lopinavir-ritonavir condicionó también la disminución de su uso²³. Estos resultados son consistentes con las revisiones publicadas acerca de los tratamientos utilizados durante la primera onda de la pandemia en España, en las que se muestra predominio de utilización de lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, tocilizumab y azitromicina^{23,24}. Posteriormente se confirmó que hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir e interferón no mostraron beneficios en la mortalidad, tiempo hasta el inicio de la ventilación o duración de la estancia²⁵, por lo que dejaron de usarse. Con respecto a remdesivir, fue el primer antiviral autorizado para el tratamiento de la COVID-19 en la Unión Europea en julio del año 2020²⁶. En nuestros pacientes fue utilizado de forma predominante, coincidiendo con la segunda onda, siendo su uso muy limitado en ondas sucesivas, debido en parte a las restricciones de uso del fármaco.

Por otra parte, encontramos que la utilización de corticoides ha sido paralela a la aparición de información sobre su eficacia en los sucesivos estudios. Inicialmente se empleó empíricamente metilprednisolona y fue sustituida por dexametasona al conocerse los datos del estudio RECOVERY¹⁹. Junto con la dexametasona, el tocilizumab también ha demostrado en diversos metaanálisis disminuir la mortalidad por todas las causas a los 28 días²⁷.

Los factores de riesgo asociados a la mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 de nuestra serie en el análisis multivariante fueron la edad, el ingreso en UCI y días totales de ingreso, la insuficiencia renal crónica y la utilización de esteroides y tocilizumab. Estos resultados son similares a los publicados en otras series españolas^{6,14} y son consistentes con otros estudios que identifican fundamentalmente la edad como un importante predictor de la mortalidad^{10,12}, así como la enfermedad renal crónica¹⁴. En nuestra serie llama la atención que el número de días de ingreso se asocia con una disminución de la mortalidad. Una explicación podría ser que estancias breves se acompañaran de mortalidad precoz y por tanto la menor estancia fuera un marcador de enfermedad mortal en el corto plazo. Los pacientes tratados con corticoterapia (metilprednisolona y dexametasona) parecieron presentar mayor riesgo de muerte, datos similares a los encontrados en la literatura²⁴. Esto puede explicarse, en primer lugar, porque los esteroides fueron el tratamiento de elección en los pacientes de

mayor gravedad, y por tanto la asociación con la mortalidad no es de causalidad, sino que se comportan como marcadores del enfermo grave o crítico. Por otro lado, los pacientes que reciben corticoterapia tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas y metabólicas, lo que también contribuiría a una mayor mortalidad. Aunque en un primer momento hubo controversias en la utilización de los corticoides, finalmente estos demostraron una reducción de la mortalidad²⁸, aunque este beneficio no se ha visto en los pacientes sin requerimientos de oxígeno²⁷. Los pacientes tratados con tocilizumab se asociaron también en nuestro estudio a un mayor riesgo de mortalidad debido, al igual que la corticoterapia, a un uso predominante en los pacientes con mayor gravedad.

La variabilidad explicada por el modelo fue del 35,35% superior a otros modelos similares reportados en España²⁹, y con un área bajo la curva similar a la obtenida. En la mayor parte los estudios publicados que estiman los valores ROC obtienen también escenarios favorables con valores superiores a 0,7³⁰, si bien no puede descartarse que este hallazgo pueda deberse a un sesgo de publicación.

La fortaleza de nuestro estudio radica en que cuenta con una amplia muestra de pacientes ingresados y ha analizado las características clínicas y terapéuticas por ondas epidémicas, encontrando diferencias en las mismas, a diferencia de otros artículos similares publicados en España. Asimismo, se presenta un análisis exhaustivo de los fármacos más frecuentemente utilizados en las diferentes ondas, mostrando unos resultados novedosos con respecto a lo publicado hasta el momento en nuestro país. No obstante, también cuenta con una serie de limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo basado en el registro electrónico en las historias clínicas, parte de la información puede no estar disponible. Asimismo, dado el tipo de estudio realizado, el cual carece de una selección aleatoria de pacientes, asumimos que la incertidumbre es mayor a la que reflejan los intervalos de confianza al 95%. En segundo lugar, no se contemplaron los síntomas del paciente ni hallazgos radiológicos o de laboratorio, así como las complicaciones derivadas de la infección, que podría haber ayudado a la caracterización de los pacientes. Con respecto a los tratamientos iniciados, se recogieron los principios activos, pero no sus dosis ni su momento de inicio, lo que claramente puede modificar la evolución de la enfermedad. En cuanto a la estadística utilizada, parece conveniente señalar las posibles limitaciones o peligros interpretativos del valor de *p*, especialmente en escenarios como el de este estudio, donde no pueden asegurarse supuestos asumidos por las técnicas estadísticas como el muestreo aleatorizado simple, entre muchos otros³¹⁻³³. Por ello, invitamos a interpretar con cautela estos y otros resultados obtenidos con estadística frecuentista. Por último, la validez externa del estudio queda limitada al incluir datos solamente de un centro hospitalario y aplicado a un periodo específico de pandemia, si bien nuestro estudio abarca un periodo de tiempo superior a la mayoría de estudios previos que incluyen menos ondas pandémicas.

La optimización de los tratamientos disponibles, su indicación y momento de inicio, un mayor conocimiento de los factores de riesgo de la enfermedad, el indudable beneficio de la vacunación masiva y la disminución de la severidad de las nuevas variantes ha permitido mejorar sustancialmente el pronóstico de la enfermedad de los pacientes ingresados a lo largo de las ondas epidémicas sufridas. Los efectos beneficiosos de fármacos como remdesivir, que acorta días de hospitalización, y la dexametasona y el tocilizumab, que han demostrado disminución en la mortalidad, han hecho que se posicionen como pilares del tratamiento en la actualidad. Los hallazgos obtenidos permitirán en un futuro a los profesionales sanitarios identificar los principales de riesgo de mortalidad de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, optimizando su manejo y tratamiento. Asimismo, constituye una herramienta para los gestores clínicos de cara a la implementación de nuevos planes estratégicos para una mejor coordinación de los procesos asistenciales, en el caso de futuros escenarios pandémicos.

Responsabilidades éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y se llevó a cabo en conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización nº 672. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 09.12.2022. [consultado 12 Nov 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion_672_COVID-19.pdf.
- Instituto de Salud Carlos III, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 182. Situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19. [consultado 03 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx> (último acceso 26 abril 2024)
- Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Millán Núñez-Cortés J, Lumbreiros 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 network. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220(8):480-94. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>.
- Pisaturo M, Russo A, Pattapola V, Astorri R, Maggi P, Numis F, et al. Clinical characterization of the three waves of COVID-19 occurring in southern Italy: results of a multicenter cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16003. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316003>.
- Balwi W, Turki M, Memish Z, Fakhouri H, Balwi M, Hajeer A. Age/BMI is a stronger predictor of death in COVID-19 patients than age alone: a pilot study. *J Epidemiol Glob Health*. 2022;12(4):548-51. <https://doi.org/10.1007/s44197-022-00075-z>.
- Jiménez E, Fontán-Vela M, Valencia J, Fernández-Jiménez I, Alba E, Izquierdo-García E, et al. Characteristics, complications and outcomes among 1549 patients hospitalised with COVID-19 in a secondary hospital in Madrid, Spain: a retrospective case series study. *BMJ Open*. 2020;10(11):e042398. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042398>.
- Nadeem S, Aamdani S, Ayub B, Rizvi N, Arslan F, Martins R, et al. Development of evidence-based COVID-19 management guidelines for local context: the methodological challenges. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2022;2022:4240378. <https://doi.org/10.1155/2022/4240378>.
- Wüstner S, Hogger S, Gartner-Freyer D, Lebidou A, Schley K, Leverkus F. Clinical evidence informing treatment guidelines on repurposed drugs for hospitalized patients during the early COVID-19 pandemic: corticosteroids, anticoagulants, (hydroxy)chloroquine. *Front Public Health*. 2022;10:80444.
- Informe epidemiológico vigilancia de COVID-19, Semana 49. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid, 2024. [consultado 26 Abr 2024]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informe_epidemiologico_semanal_covid_s49_2022.pdf
- De Diego Castell MC, García-López E, González González J, Álvarez-Gregori JA, Mohedano-Moriano A, Criado Álvarez JJ. Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2. *Rev Esp Salud Pública*. 2023;97:e202306046. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL97/ORIGINALES/RS97C_202306046.pdf.
- Lee H, Chubachi S, Namkoong H, Asakura T, Tanaka H, Otake S, et al. Characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during the first to fifth waves of infection: a report from the Japan COVID-19 Task Force. *BMC Infect Dis*. 2022;22:935.
- Soto A, Quiñones-Laveriano DM, Azañero J, Chumpitaz R, Claros J, Salazar L, et al. Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264789. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264789>.
- Althaid H, Alshehri Yusuf A, Alzahrani M, Justin McDaniel J, Alamri S, Aldughaim M, et al. Sociodemographic predictors of confirmed COVID-19 mortality and hospitalization among patients in Saudi Arabia: analyzing a national COVID-19 database. *J Infect Public Health*. 2022;15(6):615-20.
- Fernandez JM, Morales MC, Galindo MA, Fernandez MJ, Arias A, Barberá-Farré JR. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por COVID-19. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2022;57:6-12.

15. Salyer SJ, Maeda J, Sembuche S, Kebede Y, Tshangela A, Moussif M, et al. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study. *Lancet*. 2021;397:1265–75.
16. Takeuchi T, Kitamura T, Hirayama A, Katayama Y, Shimazu T, Sobue T. Characteristics of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) during the first surge versus the second surge of infections in Osaka Prefecture, Japan. *Glob Health Med*. 2021;3:82–9.
17. Hattori T, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Amishima M, Morinaga D, et al. Characteristics of COVID-19 patients admitted into two hospitals in Sapporo, Japan: analyses and insights from two outbreak waves. *Respir Investig*. 2021;59:180–6.
18. Adjei S, Hong K, Molinari NM, Bull-Otterson L, Ajani UA, Gundlapalli AV, et al. Mortality risk among patients hospitalized primarily for COVID-19 during the Omicron and Delta variant pandemic periods - United States, April 2020–June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(37):1182.
19. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
20. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371, m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>.
21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
22. Reis S, Metzendorf M-I, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; Issue 9. Art. No. CD015395. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015395.pub2>.
23. Orly de Labry-Lima A, Saez-de la Fuente J, Abdel-Kader Martin L, Alegre-del Rey EJ, García-Cabrera E, Sierra-Sánchez JF. Factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Spain. Data from the RERFAR registry. *Farm Hosp*. 2022;46(2):57–71.
24. S. Buendia, O. Serna and T. Cruz, Estudio observacional retrospectivo de eventos adversos asociados al tratamiento de COVID-19, *Rev OFIL-ILAPHAR*, 2022, [consultado 26 Abr 2024], Disponible en: <https://www.ilaphar.org/estudio-observacional-retrospectivo-de-eventos-adversos-asociados-al-tratamiento-de-covid-19/>.
25. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Public Assessment Report. Veklury. International non-proprietary name: remdesivir*, European Medicines Agency. [consultado 26 Abr 2024], Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>.
27. Kim AY, Gandhi RT. COVID-19: Management in hospitalized adults. *UpToDate*. ; 2023.
28. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, JAC Sterne, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
29. Uranga A, Villanueva A, Lafuente I, González N, Legarreta MJ, Aguirre U, et al. Factores de riesgo de deterioro clínico en pacientes ingresados por COVID-19: estudio caso-control. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222:22–30.
30. Shakibfar S, Nyberg F, Li H, Zhao J, Nordeng HME, Sandve GKF, et al. Artificial intelligence-driven prediction of COVID-19-related hospitalization and death: a systematic review. *Front Public Health*. 2023;11:1183725. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1183725>.
31. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on p-Values: context, process, and purpose. *Am Stat*. 2016;70(2):129–33. <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>.
32. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol*. 2016;2016(31):337–50. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0149-3>.
33. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019;567:305–7. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9>.