

UTILIDAD DE LA PRIMERA ANALÍTICA DE URGENCIAS REALIZADA EN PACIENTES CON COVID-19 COMO PREDICTORA DE MORTALIDAD (PMCOVID SCORE)

Ana Belén García-Ruano (1), Soledad García-Chileme (1), Alba Martínez-Chamorro (1), Esther Martínez-Lara (2) y Ramón Coca-Zúñiga (3)

(1) Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Jaén. Jaén. España.

(2) Universidad de Jaén. Jaén. España.

(3) Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

RESUMEN

Fundamentos: La pandemia por COVID-19 ha generado una alta demanda de recursos hospitalarios llevando al límite al sistema nacional de salud. Es por ello que para reducir dicha sobrecarga y el posible colapso del sistema, sería beneficioso generar evidencia científica sobre el pronóstico de la enfermedad y disponer de modelos que permitan predecir la mortalidad y la progresión de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue identificar factores de riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19 a partir de los datos analíticos solicitados por el Servicio de Urgencias del hospital y elaborar un score pronóstico de mortalidad a 30 días.

Métodos: Estudio transversal descriptivo en pacientes con COVID-19 que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Jaén entre el 8 de marzo y el 7 de abril de 2020. Las variables con utilidad para el pronóstico se obtuvieron mediante un análisis univariante de los datos, a partir de ellas se aplicó un análisis multivariante de regresión logística de mortalidad a los 30 días para generar el *score* pronóstico que posteriormente fue validado mediante el método TRIPOD.

Resultados: Se incluyeron 298 pacientes. *PMCovid Score* asigna 1 punto a pacientes con edad ≥ 77 años; 1 punto a los pacientes con niveles de urea ≥ 49 mg/dL, 1 punto a valores de hematies $< 4,6 \times 10^6/\mu\text{L}$, 2 puntos a valores de plaquetas $< 165 \times 10^3/\mu\text{L}$; 1 punto a pacientes con un porcentaje de linfocitos inferior al 18,1%; 1 punto a los que tenga un porcentaje de monocitos menores a 6,8% y 2 puntos si el porcentaje de eosinófilos es menor del 0,4%. La capacidad pronóstica de nuestro score fue del 88,6% (AUC 0,886 IC al 95%; 0,842-0,931), con una sensibilidad del 91,7% (IC al 95% 82,810-100) y una especificidad del 69,7% (IC al 95% 63,840-75,680).

Conclusiones: *PMCovid Score* proporciona al clínico información acerca del pronóstico del paciente con COVID-19 positivo con los datos habituales de la primera analítica, los parámetros necesarios para el cálculo están disponibles en la totalidad de los Laboratorios Clínicos de Urgencias.

Palabras Clave: COVID-19, Coronavirus, Laboratorio de urgencias, *Score*, Pronóstico.

ABSTRACT

Usefulness of COVID-19 patients first analysis made at the Emergency Department as a prediction tool for mortality (PMCovid Score)

Background: The COVID-19 pandemic has generated a high demand for hospital resources taking the national health system to its limit. In order to reduce this overburden and to avoid a potential system collapse, it would be beneficial to generate scientific evidence for the prognosis of the disease and to count with models that are able to forecast the mortality and progression of the disease. Identify mortality risk factors in COVID-19 patients from analytic data obtained from the Emergency Service at our hospital and to elaborate a prognostic score for predicting 30-day mortality (PMCovid Score) that will be included in the report submitted by the Emergency Clinic Laboratory.

Methods: Transversal descriptive study in a population that came to the Emergency Service at the University Hospital of Jaén between March 8th and April 7th 2020. We obtained the variables for the prognosis by a univariate data analysis. On this basis, we applied a multivariate analysis of the logistical regression of the mortality after 30 days in order to generate a prognostic score which was validated subsequently by the TRIPOD method.

Results: 298 patients were included. *PMCovid Score* assigns 1 point to patients age ≥ 77 years old; 1 point to patients with a urea level ≥ 49 mg/dL, 1 point to erythrocyte values $< 4.6 \times 10^6/\mu\text{L}$, 2 points to platelet values $< 165 \times 10^3/\mu\text{L}$; 1 point to patients with a percentage of lymphocytes below 18.1%; 1 point to those with a % of monocytes $< 6.8\%$ and 2 points if the % of eosinophils is $< 0.4\%$. Our score had a predictive accuracy of 88.6% (AUC 0.886 IC at 95%; 0.842-0.931), with a sensibility of 91.7% (IC at 95% 82.810-100) and a specificity of 69.7% (IC at 95% 63.840-75.680).

Conclusions: *PMCovid Score* provides the doctor with information on the prognosis of the positive COVID-19 patient along with the usual first analysis data, the necessary parameters for the calculations are available at all Emergency Laboratory Clinics. This information can be very useful for the management of this kind of patients and their classification based on the risk supplied by the *PMCovid Score*.

Key words: COVID-19, Coronavirus, Emergency Lab, Score, Prognostic.

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019 se notificó por primera vez a la Oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en China una epidemia de casos con infecciones de vías respiratorias bajas inexplicables detectadas en Wuhan, la mayor área metropolitana de la provincia china de Hubei⁽¹⁾. La etiología de esta enfermedad se atribuyó el 13 de enero a un virus novedoso perteneciente a la familia del *Coronaviridae*, al que denominaron SARS-CoV-2^(2,3) y cuya expansión a nivel mundial obligó a la OMS a la declaración de pandemia el 11 de marzo del pasado año⁽⁴⁾. El número de pacientes infectados hasta ahora ha crecido de manera descontrolada a lo largo del mundo. Según datos del Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), hasta el 8 de marzo de 2021, hay 114.458.164 casos y más de 2.536.888 muertes⁽⁵⁾.

La mayoría de los pacientes padecen una enfermedad respiratoria sin complicaciones. Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes desarrolla un síndrome agudo respiratorio severo (SARS) junto a shock séptico, acidosis metabólica y trastornos en la coagulación⁽⁶⁾ que unido a otra serie de complicaciones pueden provocar fallo multiorgánico y *exitus*⁽⁷⁾.

El papel fundamental del laboratorio clínico de Urgencias es facilitar al clínico un informe con los resultados de la analítica solicitada con la máxima calidad y la mayor brevedad posible. Según la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, entre el 60-70% de los diagnósticos que implican ingresos, altas y acciones terapéuticas están apoyadas en los resultados de laboratorio, lo que muestra el papel decisivo que juega éste en la toma de decisiones clínicas. Es por ello que desde el principio de la pandemia han sido numerosos los artículos publicados por diferentes laboratorios donde se han estudiado cuáles son los biomarcadores

relacionados con el pronóstico de los pacientes, tales como aumento del recuento de leucocitos totales, neutrófilos, proteína C reactiva (PCR), interleucina 6, dímero D, disminución en el recuento de plaquetas, linfocitos o en el valor de la albúmina^(8,9,10,11).

El objetivo principal de este trabajo fue analizar los datos de laboratorio solicitados por el Servicio de Urgencias a pacientes COVID-19 positivos con el fin de identificar biomarcadores que nos ayuden a predecir el desenlace de la enfermedad, así como elaborar un *score* pronóstico de mortalidad el cual resultaría de gran interés para el estadiaje de estos pacientes y permitiría elaborar un plan de cuidados basado en el riesgo al ingreso del paciente.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Se diseñó un estudio de tipo observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Jaén (HUIJ) entre el 8 de marzo y el 7 de abril de 2020. El tamaño muestral se calculó aplicando la fórmula de Freeman⁽¹²⁾ y en función de las variables estudiadas se estimó en un mínimo de 190 pacientes. Todos estos pacientes fueron diagnosticados de COVID-19 mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR) en un equipo LightCycler 480 (Roche Diagnostic) según la Guía de Diagnóstico de COVID-19 de la OMS. Se recogieron retrospectivamente los datos de la primera analítica realizada a su llegada al hospital.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) de la provincia de Jaén y se ha realizado siguiendo la norma legal actual.

Procedimiento de obtención de muestra: Las muestras se obtuvieron siguiendo los protocolos

de buena práctica clínica vigente en nuestro centro. La extracción de sangre se realizó mediante venopunción con el fin de obtener: suero recogido en tubo Becton Dickinson con activador de la coagulación, sangre total en tubo Becton Dickinson con ácido etilendiaminotetracético (EDTA) dipotásico 5,4 mg; plasma en tubo Becton Dickinson con citrato de sodio 0,129 molar (M) y sangre total en jeringa safePICO de Radiometer con heparina de litio balanceada 60UI.

Metodología: Los datos de laboratorio fueron obtenidos a partir del sistema informático de laboratorio (SIL) Infinity de Roche Diagnostic y los datos demográficos se recogieron de Diraya, sistema que utiliza el Servicio Andaluz de Salud como soporte de la historia clínica electrónica.

Los parámetros bioquímicos se determinaron en los analizadores COBAS c701 y COBAS e801 de Roche Diagnostic y fueron: glucosa, urea, creatinina, albúmina, bilirrubina total (BT), aspartato amino transferasa (AST), alanina amino transferasa (ALT), gamma glutamil transferasa (GGT), creatin kinasa (CK), proteína c reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH), procalcitonina (PCT), ferritina e interleucina 6 (IL6).

En cuanto a la determinación de dímero D y fibrinógeno se realizaron en un coagulómetro ACL TOP 300 de Werfen.

Los hemogramas se procesaron en un equipo SYSMEX XN-1000 (Roche Diagnostic) para determinar tanto el valor absoluto como el porcentaje de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, recuento de plaquetas, número de hematíes y concentración de hemoglobina.

Por último, los valores de la gasometría tales como ácido láctico y saturación de oxígeno fueron medidos en un gasómetro ABL 90 FLEX de Radiometer.

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 21.0. Se elaboraron tablas de frecuencias y porcentajes para clasificar a nuestra población según sexo y tipo de hospitalización. Las tasas de mortalidad de los pacientes con COVID-19 fueron comparadas en supervivientes y no supervivientes usando las estimaciones de Kaplan-Meier. Las variables cuantitativas fueron expresadas como medias \pm desviación estándar. A partir de estas variables se procedió, en primer lugar, a realizar un análisis univariable utilizando la regresión de Cox examinando si los datos de laboratorio medidos podían ser considerados factores pronósticos al estudiar a nuestros pacientes desde su ingreso en el hospital hasta el día de su fallecimiento o alta hospitalaria. En segundo lugar, se realizó un análisis multivariante con aquellas variables que presentaron un valor p inferior a 0,20 en el análisis bivariante y con un tamaño de muestra superior a los 290 casos. El *Score* pronóstico se diseñó mediante un modelo multivariante de regresión logística de mortalidad a los 30 días. El criterio para seleccionar el punto de corte de cada variable en la que se maximizaba la curva ROC fue el Índice de Youden⁽¹³⁾ y el método para la asignación de la puntuación de cada variable al *score* se basó en el criterio Beta/Sullivan⁽¹⁴⁾.

Validación del *score*: La última fase consistió en la validación del *score* con una nueva población de 82 pacientes COVID-19 tal como nos indica el método TRIPOD⁽¹⁵⁾.

El estudio obtuvo el dictamen favorable del Comité de la investigación de la provincia de Jaén con fecha 30/04/2020 n° 0960-N-20.

RESULTADOS

Datos descriptivos: El estudio incluyó 298 pacientes de los cuales 170 fueron hombres (57%) y 128 mujeres (43%). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 18 y 98 años con una

edad media de 65,6 años (DE 15,127). Los pacientes se clasificaron inicialmente en dos grupos: los que no requirieron hospitalización (23 pacientes, 7,7%) y los que necesitaron hospitalización (524 pacientes, 92,3 %) de los cuales 26 ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Prácticamente la totalidad de los pacientes ingresados en UCI procedían de hospitalización, el 80% fueron hombres y el 20% mujeres con una edad media de 63 años (DE 9,92). En total fallecieron 52 personas (17,4%), 34 hombres (65,4%) y 18 mujeres (34,6%). En cuanto a mortalidad en función del tipo de hospitalización obtuvimos los siguientes resultados: el 15,7% de los pacientes hospitalizados en planta fallecieron, este porcentaje fue del 42,3% en los pacientes ingresados en UCI y del 8,7% de los pacientes no hospitalizados. Los dos pacientes fallecidos no hospitalizados, aunque cumplían criterios de ingreso, rechazaron la hospitalización y decidieron realizar tratamiento domiciliario empeorando gravemente su estado de salud en días posteriores. En los no supervivientes, el fallecimiento sucedió a los 68,43 días (IC 95% 56,383-80,482).

En la **tabla 1** se detalla el estudio de las variables cuantitativas estudiadas. Se observa un aumento de dímero D (2.286,9 ng/mL±623,5), fibrinógeno (612,8 mg/dL±188,8), glucosa (127,9 mg/dL±63,7), proteína C reactiva (PCR) (101,7mg/L±91,3), gamma glutamil transferasa (GGT) (75,41U/L±107,75), lactato deshidrogenasa (LDH) (287,42U/L±113,10), procalcitonina (PCT) (0,695ng/mL±4,437), interleucina 6 (IL6) (78,236pg/mL±181,053) y ferritina (855,349ng/mL±820,310), así como un descenso en el porcentaje de linfocitos (18,69%±9,89) respecto a los valores de referencia establecidos en nuestra población.

Factores pronósticos de laboratorio en enfermos con COVID-19: En la **tabla 2** se recogen los *Hazard Ratio* y el valor *p* de las variables

que resultaron estadísticamente significativas tanto en la regresión de Cox univariante como multivariante. El aumento en la edad del paciente y en sus niveles de urea y de PCR han resultado ser factores de riesgo de mortalidad en los pacientes de nuestro estudio.

Cálculo del *Score* pronóstico de mortalidad: *PMCovid Score*. En la **tabla 3** quedan recogidas aquellas variables que resultaron ser factores pronósticos asociados a la mortalidad en pacientes con COVID-19. Asignamos un punto a los pacientes con 77 o más años, un punto a los pacientes con menos de 4,69 millones de hematíes, dos puntos a los pacientes con recuento de plaquetas inferior a $165 \times 10^3/\mu\text{L}$, un punto a los pacientes con un porcentaje de linfocitos inferior al 18,1%, un punto a los pacientes con un porcentaje de monocitos inferior al 6,8%, dos puntos a los pacientes con un porcentaje de eosinófilos inferior al 0,4% y un punto a los pacientes con niveles de urea mayor o igual a 49 mg/dL.

Además, calculamos el punto de corte del *score* que maximizaba su capacidad predictiva y obtuvimos que los pacientes con un *score* inferior a cinco puntos podrían ser clasificados como pacientes que no fallecerían a los 30 días, mientras que los pacientes con un *score* de cinco o más puntos fueron asociados a pacientes que sí fallecerían a los 30 días.

Realizamos un análisis ROC para determinar la capacidad pronóstica del test (**figura 1**).

La capacidad pronóstica de nuestro *score* fue del 88,6% (AUC 0,886 IC al 95%; 0,842-0,931). Usando un punto de corte de 5 la sensibilidad obtenida fue del 91,667% (IC al 95% 82,810-100), la especificidad del 69,758% (IC al 95% 63,840-75,680), el valor predictivo positivo (VPP) del 36,97% (IC al 95%; 27,88-47,06) y el valor predictivo negativo (VPN) del 97,74% (IC al 95%; 95,27-100).

Tabla 1
Estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas.

Variables	N		Media	Error tip. de la media	Mediana	Desv. típica	Rango	Mínimo	Máximo	Percentiles		
	Válidos	Perdidos								25	50	75
Edad	298	0	65,631	0,876	65,000	15,127	80,000	18,000	98,000	56,000	65,000	78,000
Días de ingreso	298	0	12,242	0,708	8,000	12,226	110,000	0,000	110,000	5,000	8,000	16,000
DimeroD (0-500 mg/dl)	242	56	2.286,917	687,273	623,500	10.691,459	133.775,000	29,000	133.804,000	366,000	623,500	1.144,750
Fibrinógeno (150-400 mg/dL)	281	17	612,822	11,262	606,000	188,787	1.039,000	182,000	1.221,000	485,500	606,000	733,000
Leucocitos (3,70-9,70x10³/μL)	297	1	7,693	0,245	6,470	4,221	32,120	1,710	33,830	5,065	6,470	9,465
Neutrófilos (2-7,50x10³/μL)	297	1	5,901	0,234	4,770	4,041	32,842	0,760	33,602	3,408	4,770	7,647
Linfocitos (1-4x10³/μL)	297	1	1,289	0,070	1,068	1,207	18,374	0,151	18,525	0,771	1,068	1,512
Monocitos (0-1x10³/μL)	297	1	0,541	0,023	0,442	0,390	3,796	0,028	3,825	0,330	0,442	0,642
Eosinófilos (0-0,30x10³/μL)	296	2	0,049	0,007	0,010	0,113	1,180	0,000	1,180	0,000	0,010	0,041
Neutrófilos (40-75%)	297	1	72,923	0,696	74,500	11,995	71,700	24,600	96,300	64,200	74,500	82,550
Linfocitos (20-45%)	297	1	18,689	0,574	16,900	9,897	56,500	1,500	58,000	11,200	16,900	25,550
Monocitos (2-10%)	297	1	7,425	0,198	6,800	3,411	20,800	0,600	21,400	5,100	6,800	9,300
Eosinófilos (0-6%)	297	1	0,700	0,141	0,200	2,422	38,200	0,000	38,200	0,000	0,200	0,600
Hemáties (4,0-5,5x10⁶/μL)	297	1	4,660	0,041	4,710	0,706	4,070	2,440	6,510	4,230	4,710	5,105
Hemoglobina (13,0-18,0 g/dL)	297	1	13,648	0,123	13,900	2,125	11,100	7,500	18,600	12,500	13,900	15,000
Plaquetas (130-450x10³/μL)	296	2	217,791	5,204	202,000	89,532	710,000	10,000	720,000	161,250	202,000	253,000
Glucosa (74-106 mg/dL)	298	0	127,964	3,690	110,000	63,704	697,000	63,000	760,000	94,000	110,000	139,250
Urea (10-50 mg/dL)	298	0	45,906	1,993	35,500	34,406	286,000	12,000	298,000	26,000	35,500	53,000
Creatinina (0,70-1,20 mg/dL)	298	0	1,101	0,043	0,920	0,739	6,320	0,380	6,700	0,730	0,920	1,163
FGM (mL/min)	189	109	61,778	1,497	68,274	20,583	81,227	8,354	89,580	46,790	68,274	77,918
PCR (0,0-5,0 mg/L)	295	3	101,714	5,314	80,030	91,274	418,040	0,660	418,700	32,920	80,030	142,700
Bilirrubina total (0,10-1,00 mg/dL)	266	32	0,474	0,016	0,400	0,262	1,930	0,100	2,030	0,300	0,400	0,600
GGT (8-61 U/L)	264	34	75,409	6,632	42,000	107,765	791,000	4,000	795,000	24,000	42,000	85,750
AST (0-40 U/L)	238	60	37,857	1,507	32,000	23,256	196,000	12,000	208,000	24,000	32,000	44,000
ALT (0-41 U/L)	258	40	33,873	1,684	26,700	27,053	215,000	7,000	222,000	16,000	26,700	40,000
LDH (0-250 U/L)	183	115	287,421	8,354	263,000	113,010	948,000	126,000	1.074,000	223,000	263,000	332,000
CK (39-308 μmol/L)	98	200	149,929	17,805	85,000	176,262	1.100,000	15,000	1.115,000	51,750	85,000	177,000
PCT (0,00-0,05 ng/mL)	250	48	0,695	0,281	0,112	4,437	66,880	0,020	66,900	0,072	0,112	0,221
Albumina (3,5-5,2 g/dL)	184	114	3,927	0,040	3,950	0,536	3,410	1,830	5,240	3,600	3,950	4,323
IL 6 (0,00-7,00 pg/mL)	241	57	78,236	11,663	28,900	181,053	1.543,500	1,500	1.545,000	12,550	28,900	67,900
Ferritina (30,0-400,0 ng/mL)	252	46	855,349	51,675	619,500	820,310	4.917,530	6,470	4.924,000	246,750	619,500	1.176,750
Láctico arterial (4,5-14,3 mg/dL)	118	180	14,016	0,768	12,500	8,339	70,536	3,571	74,107	9,821	12,500	16,295
pH arterial (7,35-7,45)	118	180	7,450	0,005	7,458	0,053	0,349	7,277	7,626	7,414	7,458	7,478
pO₂ arterial (83-108 mmHg)	118	180	73,427	3,231	65,850	35,101	181,800	17,200	199,000	53,575	65,850	81,375
stO₂ arterial (95-98%)	118	180	89,033	1,383	93,450	15,019	79,400	20,600	100,000	88,925	93,450	96,600

FMG, filtración glomerular; PCR, proteína C reactiva; GGT, gamma glutamil transferasa; AST, aspartato amino transferasa; ALT, alanina amino transferasa; LDH, lactato deshidrogenasa; CK, creatin kinasa; PCT, procalcitonina; IL 6, interleucina 6; pO₂, presión parcial de oxígeno; stO₂, saturación de oxígeno.

Tabla 2
Hazard Ratio crudas y ajustadas y valor p de las variables estadísticamente significativas resultantes de las regresiones de Cox uni y multivariante.

Variables	Regresión de Cox Univariante		Regresión de Cox Multivariante	
	HR crudas (95% IC)	Valor P	HR ajustadas (95% IC)	Valor P
Edad	1,054 (1,030-1,079)	0	1,043 (1,017-1,071)	0,001
DimeroD (0-500 mg/dl)	1 (1,000-1,000)	0	-	-
Leucocitos (3,70-9,70x10³/μL)	1,080 (1,034-1,127)	0	-	-
Neutrófilos (2-7,50x10³/μL)	1,066 (1,023-1,112)	0,03	-	-
Neutrófilos (40-75%)	1,042 (1,013-1,071)	0,05	-	-
Linfocitos (20-45%)	0,954 (0,922-0,988)	0,008	-	-
Monocitos (2-10%)	0,895 (0,811-0,987)	0,027	-	-
Hemáticos (4,0-5,5x10⁶/μL)	0,564 (0,392-0,812)	0,002	-	-
Hemoglobina (13,0-18,0 g/dL)	0,826 (0,734-0,928)	0,01	-	-
Plaquetas (130-450x10³/μL)	0,996 (0,992-0,999)	0,021	-	-
Urea (10-50 mg/dL)	1,014 (1,010-1,019)	0	1,010 (1,005-1,015)	0,028
Creatinina (0,70-1,20 mg/dL)	2,014 (1,606-2,525)	0	-	-
PCR (0,0-5,0 mg/L)	1,004 (1,002-1,007)	0,01	1,003 (1,000-1,006)	0,028

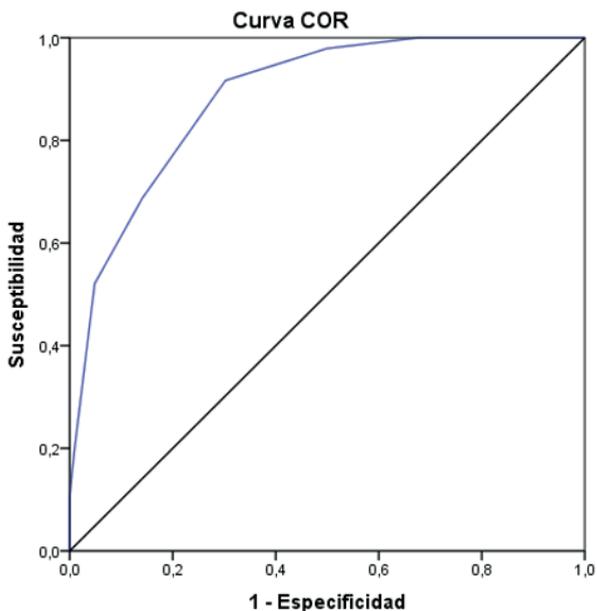
PCR, proteína C reactiva; HR, *Hazard Ratio*; IC, intervalo de confianza.

Tabla 3
Resultados del Score pronóstico de mortalidad.

Variables	Categoría de referencia (riesgo)	B	E.T.	Valor P	OR ajustada	IC al 95%		Puntos score
						Lim. Inf.	Lim. Sup.	
Edad	≥77	1,447	0,454	0,001	4,25	1,747	10,341	1
Hematíes (x10⁶/μL)	<4,69	1	0,456	0,028	2,719	1,111	6,65	1
Plaquetas (x10³/μL)	<165	1,609	0,444	0	4,996	2,093	11,925	2
Linfocitos (%)	<18,1	1,401	0,539	0,009	4,061	1,411	11,687	1
Monocitos (%)	<6,8	1,269	0,49	0,01	3,558	1,361	9,298	1
Eosinófilos (%)	<0,4	1,528	0,617	0,013	4,609	1,374	15,455	2
Urea (mg/dL)	≥49	1,269	0,435	0,004	3,557	1,515	8,352	1

B, beta; E.T., error típico de la estimación; OR, *odd ratio*; IC, intervalo .de confianza.

Figura 1
Representación del análisis ROC para la determinación de la capacidad pronóstica del score.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Validación del *PMCovid Score*: Para la validación del *score* se utilizó una población de 82 pacientes COVID-19 positivos diagnosticados entre el 15 de octubre y el 15 de noviembre de 2020. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 23-93 años con una media de 71 años (DE 15,98) y de los cuales el 55% fueron hombres y el 45% mujeres. Los parámetros de laboratorio obtenidos para calcular *PMCovid Score* fueron: porcentaje de linfocitos (24,97%±10,18), porcentaje de monocitos (7,58%±2,55), porcentaje de eosinófilos (0,07%±0,18), concentración de hematíes ($4,43 \times 10^6/\mu\text{L} \pm 1,26$), concentración de plaquetas ($204,85 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 38,18$) y concentración de urea (48,56mg/dL±54,79). Se creó la variable de pronóstico al exitus a los 30 días con el punto de corte de 5 puntos previamente establecido. La capacidad pronóstica del *score* en la muestra de validación fue del 73,5% (AUC 0,735 IC al 95%; 0,597-08,72) con una sensibilidad del 84,6% (IC al 95% 61,160-100), una especificidad del 62,2% (IC al 95% 50,16-74,48), un VPP del 29,73% (IC al 95%; 13,65-45,81) y un VPN del 95,5% (IC al 95%; 88,42-100).

DISCUSIÓN

Con la primera analítica solicitada a la llegada del paciente al Servicio de Urgencias, con parámetros fácilmente medibles en cualquier laboratorio de análisis clínicos, es posible calcular la probabilidad de fallecer a 30 días en pacientes con COVID-19. Esta información podría suponer un apoyo al clínico a la hora de tomar decisiones como el ingreso prioritario (planta o UCI) y le permitiría valorar el uso de tratamientos más agresivos o anticipar pautas de vigilancia más exhaustiva en aquellos grupos con mayor riesgo de sufrir complicaciones.

Según el Instituto de Salud Carlos III⁽¹⁶⁾ se han diagnosticado 2.902.612 casos de COVID-19 en España hasta el 3 de febrero de 2021. El 90,8% de estos casos no requirieron hospitalización,

el 7,2% de estos pacientes fueron hospitalizados, un 0,6% fueron ingresados en UCI y un 1,4% fallecieron. El 52,5% de los contagiados fueron mujeres y el 47,4% hombres, siendo la mediana de edad de 42 años. Aunque nuestra investigación se ha realizado en una población más pequeña, existen diferencias que pueden atribuirse a que en los inicios de la pandemia los test de PCR se realizaban preferentemente a pacientes con sintomatología grave, hecho que también explicaría la diferente mortalidad del virus en la primera ola y en la actualidad, además de otros datos como la edad media de las personas contagiadas y el sexo.

Los datos de laboratorio analizados muestran, al igual que otras publicaciones, un aumento de dímero D, fibrinógeno, glucosa, PCR, GGT, LDH, PCT, IL6 y ferritina, así como un descenso del porcentaje de linfocitos^(17,18,19) respecto a los valores normales en los pacientes diagnosticados de COVID-19. Todo ello no es más que el reflejo del estado inflamatorio e hipercoagulativo de los pacientes, además, este perfil se asocia a un peor pronóstico e incremento de la mortalidad^(20,21).

Respecto a la identificación de factores pronósticos asociados a mortalidad en el estudio multivariante se obtuvieron el aumento de edad, PCR y urea, factores que también se encuentran en consonancia con los hallados en otros laboratorios^(22,23). Estas similitudes en los resultados desaparecen cuando comparamos los *scores* publicados donde observamos cierta heterogeneidad. Por ejemplo, el *CALLScore* propone como factores de riesgo cualquier comorbilidad junto al aumento de edad, de LDH y la disminución en el número de linfocitos⁽²⁴⁾. El *CHEST CT Score* incorpora el aumento de PCR y dímero D⁽²⁵⁾. El *COVEBScore* incluye también la edad, pero los datos de laboratorio que comprende son el aumento de leucocitos totales, la glucosa y la creatinina⁽²⁶⁾. IL6, PCR y la ratio $\text{FiO}_2/\text{SaO}_2$ conforman otro de los

scores publicados⁽²⁷⁾. Nuestro *score*, *PMCovid Score*, recoge el aumento de edad, alteración de marcadores hematológicos y aumento de urea como factores pronósticos de mortalidad.

Las diferencias entre los *scores* publicados pueden ser debidas a la falta de homogeneidad en la recogida de datos, al uso de distintas metodologías analíticas empleadas en la determinación de los parámetros de laboratorio y/o al tratamiento estadístico de los datos. En nuestro estudio, no se pudieron evaluar los parámetros albúmina, ferritina, LDH, PCT o IL6 ya que no estaban definidas en un perfil común y no se disponen de suficientes datos para incluirlos en el *score*, lo que supone una de las limitaciones de nuestro estudio. Aún sin esos parámetros la validación del *score* en pacientes diagnosticados de COVID-19 en la segunda ola ha mostrado que mantiene la capacidad pronóstica de mortalidad a los 30 días, aunque muestre un descenso que es esperable y se debe al sobre ajuste del AUC del *score* calculado previamente, por lo que se entiende que el AUC obtenido con la nueva muestra supondría la capacidad predictiva real del *score* pronóstico de mortalidad a los 30 días. Hemos de resaltar la importancia que tiene la validación de un modelo predictivo de regresión logística en medicina ya que nos ayuda a comprobar que el modelo funciona en otros pacientes distintos a los que se emplearon en el diseño del estudio.

Por último, creemos que es importante plantear un estudio multicéntrico ya que ahora la experiencia adquirida nos permitiría definir un panel de pruebas común para todos los pacientes y realizar una validación del *score* resultante con un amplio número de pacientes, aportando al clínico una información rápida y veraz que le ayude a identificar personas de alto riesgo en la progresión de la enfermedad.

Parece que estemos en el camino de acabar con el SARS-CoV-2, pero la actividad humana

incita al salto de nuevos virus desde el mundo animal por lo que todas las herramientas se tornan escasas a la hora de luchar con lo que algunos llaman la “era de las pandemias”.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen su trabajo a todo el equipo del Laboratorio de Urgencias del HUI, así como al personal técnico de la Fundación Pública para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental Alejandro Otero (FIBAO) del HUI y a Elías Pohl por la traducción al inglés del resumen de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang C *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020. 395 (10223): 470-473.
2. Wu Y *et al.* SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet*, 2020: 949-950.
3. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat Rev Microbiol*, 2020. 18(3):123.
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report—49. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/situation-reports/>. Last accessed, March 9, 2020.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. An Agency of the European Union. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>
6. Wang C *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020. 395 (10223): 470-473.
7. Wang Y *et al.* Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020: 1-19
8. Lippi G *et al.* Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020: 1132-1133.

9. Wang D *et al.* Clinical characteristic of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020. 1064.
10. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. Biomarkers and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2020 Jun;42 Suppl 1:11-18. doi: 10.1111/ijlh.13229: 11-18.
11. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory Markers. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun;95:304-307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32344011: 304-307.
12. Ortega Calvo M, Cayuela Domingues A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev. Esp. Salud Pública* vol 76 n°2. Madrid. Mar 2002. ISSN 2173-9110 versión impresa ISSN 1135-5727: 85-93.
13. Carter JV, Pan J, Rai SN, Galandiuk S. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery*. 2016,1638-1645.
14. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004;23:1631-1660.
15. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P *et al.* Transparent reporting of a multivariable prediction for individual prognosis and diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2015 Jan;162(1):W1-73. Doi: 10.7326/M14-0698: W1-W73.
16. Informe número 68. Situación de COVID19 en España a 3 de marzo de 2021. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19%20N%C2%BA68_%2003%20de%20marzo%20de%202021.pdf
17. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Espina AJ, Gutierrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y *et al.* Clinical laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020: 1-10.
18. Liu *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364-374.
19. Chen N, Zhou M, Dong X *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
20. García de Guadiana-Romualdo L, Morell-García D, Morales Indiano C, Miquel Bauça J, Alcaide Martín MJ *et al.* Characteristics and laboratory findings on admission to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVIDSpain study). *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. <https://doi.org/10.1080/00365513.2021.1881997>: 1-7.
21. Sepulchre E, Pittie G, Stojkovic V, Haesbroek G, Crama Y *et al.* Covid-19: contribution of clinical characteristics and laboratory features for early detection of patients with risk of severe evolution. *Acta Clinica Belgica*. <https://doi.org/10.1080.17843286.2020.1822078>: 1-7.
22. Xiang J, Wen J, Yuan X, Xiong S, Zhou X, Liu C *et al.* Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. *MedRxiv* 2020.03.19.20034447; DOI: 10.1101/2020.03.19.20034447: 1-10.
23. Maguire D, Woods M, Richards C, Dolan R, Wilson Veitch J *et al.* Prognostic factors in patients admitted to an urban teaching hospital with COVID-19 infection. *J Transl Med* (2020) 18:354 <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02524-4>: 2-10.
24. Ji D, Zhang D, Xu J *et al.* Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL Score: 1393-1399.
25. Francone M, Lafrate F, Masci GM *et al.* Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis: 6808-6817.

26. Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F *et al.* Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Revista española de quimioterapia*. DOI: 10.37201/req/060.2020:0: 267-273.

27. Vultaggio A, Vivarelli E, Virgili G, Lucenteforte E, Bartoloni *et al.* Prompt predicting of early clinical deterioration of moderate to severe COVID-19 patients: usefulness of a combined Score using IL-6 in a preliminary study. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.013>: 1-9.