

ORIGINAL

Marcadores y seguimiento tras alta de urgencias en neumonías COVID-19

Sonia Gutiérrez Gabriel¹, María Jesús Domínguez García¹, Gemma Pérez Mañas², Natalia Moreno García², María Silvan Domínguez², Eva María Andrés^{3,4}

Objetivos. Analizar la evolución de los pacientes que fueron dados de alta del servicio de urgencias (SU) con neumonía compatible con COVID-19.

Método. Se realiza el seguimiento de 102 pacientes dados de alta desde SU con diagnóstico de neumonía compatible con COVID-19 entre el 12 y el 21 de marzo de 2020 en un hospital del sur de Madrid. Se describen las principales variables utilizando mediana e intervalo intercuartil o usando frecuencias, según corresponda. La comparación entre tratamientos/pronóstico se realizó utilizando el test ji cuadrado, el test de Kruskal Wallis o el test de Mann-Whitney. Finalmente, se realizó un modelo de regresión logística.

Resultados. La mayoría de los pacientes (74,5%) fueron tratados con hidroxiquina en monoterapia. La tasa de reingreso fue de 15,7% y de visita a urgencias de 25,7%. El ingreso se relacionó con un LDL (lactato deshidrogenasa) elevado ($p = 0,011$), creatinina (CK) elevada ($p = 0,004$) y linfopenia ($p = 0,034$). La hipertensión y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se relacionaron con el ingreso, y la cardiopatía isquémica fue la comorbilidad que se asoció a mayor duración de la sintomatología.

Conclusión. La linfopenia, LDH y CK pronosticaron mejor la necesidad de ingreso que otros marcadores clásicos en pacientes con clínica leve-moderada. El seguimiento telefónico demostró ser de utilidad ante la sobrecarga de recursos sanitarios.

Palabras clave: COVID-19. Marcadores gravedad. Evolución. Seguimiento desde casa.

Biological markers and follow-up after discharge home of patients with COVID-19 pneumonia

Background and objective. We aimed to analyze the clinical course of patients discharged from our emergency department (ED) with pneumonia symptoms compatible with a diagnosis of COVID-19.

Methods. We followed 102 patients discharged home with a diagnosis of pneumonia compatible with COVID-19 between March 12 and 21, 2020, in our hospital in the southern part of the autonomous community of Madrid. Descriptive statistics (medians and interquartile ranges or frequencies, as appropriate) were compiled for the main variables. Treatments and prognoses were compared with χ^2 , Kruskal-Wallis, or Mann-Whitney tests. The data then underwent logistic regression analysis.

Results. Most patients (accounting for 74.5% of the discharges) were treated with hydroxychloroquine alone. The readmission rate was 15.7%; the ED revisiting rate was 25.7%. Admission was associated with an elevated lactate dehydrogenase (LDH) level ($P=0.011$), elevated creatine kinase (CK) ($P=0.004$), and lymphopenia ($P=0.034$). Hypertension and chronic obstructive pulmonary disease were also related to admission. Ischemic heart disease was associated with longer duration of symptoms.

Conclusions. Lymphopenia, and elevated LDH and CK levels predicted the need for hospital admission better than other traditional biological markers in patients with mild to moderate symptoms. Telephone follow-up proved useful for dealing with the overloading of health care services.

Keywords: COVID-19. Severity, biomarkers. Clinical course. Telephone follow-up.

Introducción

Actualmente, el COVID-19 ha generado la mayor crisis de salud pública, poniendo el sistema sanitario de salud en grave riesgo de colapso. Así, a mediados de marzo fue necesario recurrir al estado de emergencia nacional e imponer un confinamiento domiciliario. Durante este tiempo, todos los servicios de nuestros hospitales españoles estaban completamente saturados,

superando el 100% de la capacidad existente. Clínicamente sus manifestaciones varían enormemente, aunque el 80% de los casos son asintomáticos o su sintomatología es leve. En este marco, los infectados pasan la enfermedad con escasos síntomas de vías respiratorias altas o molestias gastrointestinales, así como anosmia o disgeusia¹. Sin embargo, en el 20% restante de los casos, el daño pulmonar es lo suficientemente grave como para precisar el ingreso hospitalario y desarrollan cuadros res-

Filiación de las autoras:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

²Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

³Grupo "gestión del paciente sangrante" idIPaz-Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

⁴Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

Contribución de las autoras:

Todas las autoras han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autora para correspondencia:

Eva María Andrés Esteban
C/ Travesía de la Era, 12
45340 Ontígola, Toledo, España

Correo electrónico:

e.andres@live.com

Información del artículo:

Recibido: 6-7-2020

Aceptado: 12-12-2020

Online: 18-2-2021

Editor responsable:

Oscar Miró

piratorios moderados o graves, que van desde la hiperreactividad bronquial o neumonías leves unilobares hasta neumonías bilaterales o distrés respiratorio^{1,2}.

En este auténtico caos, todos los esfuerzos se centraron en entender las características clínicas de los pacientes con COVID-19, con el único objetivo de facilitar su manejo clínico desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia donde, hasta el momento, no existía clara evidencia del efecto de ningún tratamiento efectivo contra la enfermedad^{1,2}.

Por ello, se manifiesta la importancia de realizar ensayos clínicos aleatorizados que ayuden al conocimiento más profundo de la enfermedad. Mientras, con la evidencia que había hasta el momento, parecía que el uso de inmunomoduladores (hasta el día de hoy usados en otras enfermedades) pudiera tener una respuesta favorable en los infectados por COVID-19. Uno de los más extendidos ha sido el uso de hidroxiclороquina (HCQ)/cloroquina. Es importante en este momento poner en una balanza el efecto beneficioso frente a la toxicidad y efectos secundarios que estos tratamientos pudieran alcanzar a medio o largo plazo^{3,4}. Este trabajo tiene como objetivo describir la evolución clínica, pronóstico, marcadores inflamatorios y efectos adversos de los pacientes que acudiendo a los servicios de urgencias (SU) por sintomatología COVID-19 y que fueron son dados de alta con diagnóstico de neumonía.

Método

Se trata de un estudio observacional prospectivo. El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid). La población incluida fueron todos los pacientes que acudieron a urgencias con síntomas compatibles con infección COVID-19 durante el periodo comprendido entre el 12 y el 21 de marzo de 2020, y fueron dados de alta con diagnóstico de neumonía. Estos pacientes fueron informados por los profesionales sanitarios del SU y farmacia del hospital para la administración de tratamiento y seguimiento telefónico de la enfermedad, y firmaron el correspondiente consentimiento informado. Se excluyeron pacientes menores de edad, pacientes que requirieron ingreso hospitalario en el momento de su visita al SU o pacientes que rehusaron esta forma de seguimiento clínico.

Desde el hospital, se inició un registro de todos los pacientes sospechosos de infección viral desde el día 12 de marzo y se realizó un seguimiento telefónico, que aportaba más seguridad a las altas a domicilio y permitiendo dar indicación de volver a urgencias a los pacientes que presentaban signos de gravedad o de mala evolución, dada la imposibilidad por aquel entonces de ingreso por colapso hospitalario. Por ello, se realizaba seguimiento telefónico continuo, concretamente los días 2, 4, 7, 10 y 15 tras el alta, tanto desde el SU como desde el servicio de farmacia.

Se realizó un registro con las preguntas a realizar sobre la evolución de los síntomas referidos en la historia a su llegada al SU, tal como fiebre, tos, dolor torácico, disnea, anosmia, disgusia, etc, así como la aparición

de efectos secundarios de los fármacos prescritos. Con este cuestionario era posible detectar empeoramiento e indicar la necesidad de volver a urgencias. En caso de que el paciente, fuera de los días programados para el seguimiento, notase un empeoramiento de su sintomatología, tenía la posibilidad de volver a urgencias o contactar con un médico de atención primaria que decidiría la necesidad de ingreso.

Además de información sobre la evolución del paciente, el registro contenía datos demográficos; clínicos como antecedentes o presentación clínica a la llegada a urgencias, y bioquímicos, donde se recogen principalmente marcadores inflamatorios. Estos últimos se categorizaron con objeto de mejorar la interpretación clínica, realizándose según el manejo clínico que había en ese momento y teniendo en cuenta que los pacientes presentaban sintomatología leve-moderada. Además, se incluyó el resultado de la realización de prueba de transcriptasa-polimerasa inversa (RT-PCR) para confirmar infección por SARS-CoV-2 cuando el hospital disponía de ella.

Las variables cualitativas se describieron mediante su distribución de frecuencia. Las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar (DE) o mediana con el rango intercuartil. La prueba de Shapiro-Wilk se usó para contrastar la normalidad de las variables cuantitativas. Para la comparación entre pacientes en función de tratamiento recibido se crearon 3 grupos: HCQ en monoterapia, HCQ con lopinavir/ritonavir (HQLPRT) e HCQ con azitromicina (HCQAZ). El contraste utilizado en el caso de variables cualitativas fue la prueba ji cuadrado. Para las variables continuas, se utilizó la prueba H de Kruskal Wallis cuando la distribución de las variables no cumplía los criterios de normalidad. Para la comparación entre los diferentes aspectos de la evolución (ingreso hospitalario, vuelta a los SU o remisión de la enfermedad), se utilizará el test ji cuadrado o el test U de Mann Whitney, según correspondiese.

El análisis multivariante se llevó a cabo mediante regresión logística binaria, con el método condicional hacia delante, introduciendo como variable dependiente el mal pronóstico (incluyendo vuelta a urgencias e ingreso del paciente) y como variables independientes las que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariante. El análisis de la calibración del modelo se realizó mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow. El poder discriminatorio del modelo se evaluó mediante el área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC COR) (*c-statistic*). Los resultados del modelo se presentan en forma de *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95%. Finalmente se realizó un análisis de regresión de Poisson, concretamente una regresión binomial negativa debido a la sobredispersión de la variable principal, donde se introdujo como variable dependiente el número de veces que el paciente acudió a los SU, hubiera o no ingreso hospitalario y como variables independientes las mismas que el modelo anterior. Se utilizó igualmente el método condicional hacia delante, presentando el modelo final como la tasa de incidencia de la variable, su valor p y su IC 95%. El

análisis estadístico de los datos se realizó utilizando a STATA/SE 14.0® y se consideró resultado estadísticamente significativo un error de tipo I inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de las declaraciones de Helsinki, revisión de Fortaleza (Brasil) 2013 para la investigación con seres humanos, las Guías de Buena Práctica Epidemiológicas de la ICH (International Conference of Harmonization) y la normativa existente en España.

Resultados

De los 537 pacientes que fueron dados de alta con sintomatología viral respiratoria sospechosa de COVID, se seleccionaron los 104 pacientes cuyo diagnóstico al alta fue de neumonía. De ellos, 2 pacientes se retiraron del estudio: uno de ellos porque fue un control radiológico de una infección pasada y acudió asintomático y otro por rehusar participar en el estudio. Se realizaron 425 llamadas telefónicas, realizadas por el propio personal del SU y por el servicio de farmacia en 2, 4, 7, 10 y 15 tras el alta, y no se realizaba más seguimiento en el momento en que el paciente refería remisión completa de los síntomas.

La edad media de los 102 pacientes que cumplieron criterios de inclusión fue de 50 (14), el 47,1% eran varones y el resto mujeres con una edad media de 50 (13) y 49 (14) ($p = 0,662$). La edad media de los pacientes tratados con HCQ fue muy similar a la de otros tratamientos 50 (14) años frente a 54 (10) del grupo HCQLPRT o 49 (15) del grupo HCQAZ ($p = 0,624$). Con respecto a la presentación clínica fue homogénea en los diferentes grupos a excepción de la disnea, donde la tasa fue mayor en los grupos de tratamientos

combinados (59,2% en el caso de monoterapia, frente a un 91,7% o 100% en la combinación de fármacos, $p = 0,030$), fueron manifestaciones digestivas, más frecuentes en el grupo HCQLPRT, con $p = 0,038$ (Tabla 1). A pesar de ello y del malestar intenso provocado por la enfermedad, los pacientes refieren terminar el tratamiento, con una adherencia del 100%.

En relación al diagnóstico, las neumonías bilaterales fueron tratadas principalmente con HCQLPRT ($p < 0,001$). En la evolución se observaron diferencias en la tasa de ingreso hospitalario ($p < 0,001$) y en la tasa de vuelta al SU ($p < 0,001$), sin diferencias en el tiempo de remisión de los síntomas del paciente (Tabla 2).

Siguiendo las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud)², a todos los pacientes se les añadió un antimicrobiano: amoxicilina/clavulánico 25,5%, cefixima 66,7% o levofloxacino 11,8%, con un 98,1% de adherencia. Fue necesario un cambio de tratamiento en el día 2 a 2 pacientes que tomaban amoxicilina/clavulánico, que se cambió por cefixima. La adherencia global fue del 98,1%.

Se realizó la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 COVID-19 a un 29% de los pacientes que se fueron de alta de urgencias, dando positivo en un 75% de los test realizados (21% del total de la muestra).

La mayoría de los pacientes (85%) tiene una duración de síntomas que supera los 10 días. La Tabla 3 muestra la relación de los factores de riesgo y de marcadores analíticos de gravedad respecto a los diferentes grupos creados según evolución: ingreso tras alta de urgencias, reconsulta al SU del hospital (sin posterior alta) y remisión de los síntomas en 10 días posteriores al alta.

Dentro de los factores de riesgo, la presencia de hipertensión hace que el paciente ingrese en el hospital

Tabla 1. Descripción de las variables demográficas y comorbilidades previas de la muestra según tratamiento

Variables clínicas	Todos N = 102 n (%)	HCQ N = 76 n (%)	HCQLPRT N = 12 n (%)	HCQAZ N = 4 n (%)	p
Edad [media (DE)]	49,59 (13,76)	49,93 (14,07)	53,75 (10,10)	49,00 (15,03)	0,624
Sexo					0,246
Hombre	48 (47,1)	41 (53,9)	4 (33,3)	1 (25,0)	
Mujer	54 (52,9)	35 (46,0)	8 (66,7)	3 (75,0)	
Factores de riesgo					
Hipertensión arterial	15 (14,7)	11 (14,5)	4 (33,3)	0 (0,0)	0,172
Diabetes mellitus	3 (2,9)	3 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,721
Dislipemia	16 (15,7)	12 (15,8)	3 (25,0)	1 (25,0)	0,677
Cardiopatía isquémica	7 (6,9)	7 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,450
Asma	9 (8,8)	7 (9,2)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,285
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4 (3,9)	3 (3,9)	1 (8,3)	0 (0,0)	0,716
Presentación clínica					
Disnea	65 (63,7)	45 (59,2)	11 (91,7)	4 (100,0)	0,030
Dolor torácico	42 (41,2)	29 (38,7)	4 (33,3)	2 (50,0)	0,837
Tos	79 (77,2)	59 (77,6)	11 (91,7)	2 (50,0)	0,206
Fiebre	75 (73,5)	57 (75,0)	10 (83,3)	1 (25,0)	0,062
Digestivo	38 (36,9)	28 (36,8)	8 (66,7)	0 (0,0)	0,038
Diagnóstico					< 0,001
Neumonía unilobar	84 (82,3)	68 (89,5)	4 (33,3)	4 (100,0)	
Neumonía bilateral	18 (17,6)	8 (10,5)	8 (66,7)	0 (0,0)	

HCQ: hidroxicloquina; HCQLPRT: hidroxicloquina con lopinavir/ritonavir; HCQAZ: hidroxicloquina con azitromicina; DE: desviación estándar. Los valores de p en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

Tabla 2. Evolución del paciente según tratamiento administrado

Evolución	Todos N = 102 n (%)	HCQ N = 76 n (%)	HCQLPRT N = 12 n (%)	HCQAZ N = 4 n (%)	p
Ingreso	16 (15,7)	6 (7,9)	9 (75,0)	0 (0,0)	< 0,001
Reconsulta en urgencias	26 (25,7)	16 (21,3)	9 (75,0)	0 (0,0)	< 0,001
Duración hasta la remisión					0,345
≤ 10 días	9 (15,0)	9 (18,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
> 10 días	51 (85,0)	40 (81,6)	3 (100,0)	1 (100,0)	

HCQ: hidroxiclороquina; HCQLPRT: hidroxiclороquina con lopinavir/ritonavir; HCQAZ: hidroxiclороquina con azitromicina. Los valores de p en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

tras su alta de urgencias con una mayor frecuencia (37,6% frente a 10,5%, p = 0,005). Un 12,5% de los pacientes ingresados tras el alta de urgencias presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) frente a un 2,3% de los pacientes que no requieren ingreso tras el alta (p = 0,045). El antecedente de asma se asoció a una recuperación más temprana (p = 0,007). Llama la atención que un mayor tiempo entre inicio de síntomas y la primera visita a urgencias se asoció igualmente a una remisión de síntomas más tardía (p = 0,002).

Con respecto a los marcadores de gravedad, el ingreso hospitalario se relacionó con un LDH (lactato des-

hidrogenasa) > 300 (p = 0,011), creatinina (CK) > 140 (p = 0,004) y linfopenia < 1.500/μL (p = 0,034). La linfopenia también resultó asociarse, no solo a peor pronóstico en relación con el ingreso hospitalario, sino también al retorno del paciente al SU, donde estuvo presente en un 76,9% de los pacientes que regresaron frente a un 49,3% de los pacientes que no regresaron a urgencias. Como marcador significativo respecto a la visita a urgencias, además de encontrar una mayor tasa de linfopenia, encontramos un valor mayor en el índice plaquetas/linfocitos. Para terminar, y en relación a la remisión de síntomas, ningún marcador

Tabla 3. Evolución del paciente según evolución

Evolución del paciente	Ingreso			Vuelta a urgencias			Remisión síntomas		
	No n (%)	Sí n (%)	P	No n (%)	Sí n (%)	P	≤ 10 días n (%)	> 10 días n (%)	P
Factores de riesgo									
Hipertensión arterial	9 (10,5)	6 (37,5)	0,005	8 (10,7)	6 (23,1)	0,115	2 (22,2)	12 (13,0)	0,477
Diabetes mellitus	2 (2,3)	1 (6,2)	0,394	1 (1,3)	1 (3,8)	0,428	0 (0,0)	2 (2,2)	0,655
Dislipemia	13 (15,1)	3 (18,7)	0,714	10 (13,3)	5 (19,2)	0,466	1 (11,1)	14 (15,2)	0,741
Cardiopatía isquémica	6 (7,0)	1 (6,2)	0,916	5 (6,7)	1 (3,8)	0,600	1 (11,1)	5 (5,4)	0,492
Asma	8 (9,3)	1 (6,2)	0,693	6 (8,0)	3 (11,5)	0,585	3 (33,3)	6 (6,5)	0,007
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (2,3)	2 (12,5)	0,045	2 (2,7)	1 (3,8)	0,760	0 (0,0)	3 (3,3)	0,582
Días con síntomas hasta consulta en urgencias			0,495			0,409			0,025
≤ 3	20 (23,3)	5 (31,2)		17 (22,7)	8 (30,8)		5 (55,6)	20 (21,7)	
> 3	66 (76,7)	1 (68,7)		58 (77,3)	18 (69,2)		4 (44,4)	72 (78,3)	
Neutrófilo/Linfocitos/μL			0,925			0,680			0,930
≤ 3	49 (61,2)	10 (62,5)		43 (62,3)	15 (57,7)		5 (62,5)	53 (60,9)	
> 3	31 (38,7)	6 (37,5)		26 (37,7)	11 (42,3)		3 (37,5)	34 (39,1)	
Plaquetas/Linfocitos/μL			0,796			0,040			0,852
≤ 200	68 (85,0)	14 (87,5)		62 (89,9)	19 (73,1)		7 (87,5)	74 (85,1)	
> 200	12 (15,0)	2 (12,5)		7 (10,1)	7 (26,9)		1 (12,5)	13 (14,9)	
LDH U/L			0,011			0,383			0,506
≤ 300	57 (95,0)	11 (73,3)		46 (92,0)	21 (87,5)		4 (100,0)	63 (90,0)	
> 300	3 (5,0)	4 (26,7)		4 (8,0)	3 (12,5)		0 (0,0)	7 (10,0)	
CK U/L			0,004			0,108			0,342
≤ 140	52 (85,2)	7 (50,0)		44 (84,6)	15 (68,2)		4 (100,0)	57 (81,4)	
> 140	9 (14,7)	7 (50,0)		8 (15,4)	7 (31,8)		0 (0,0)	13 (18,6)	
PCR mg/dL			0,288			0,344			0,266
0-5	68 (85,0)	11 (68,7)		59 (85,5)	19 (73,1)		7 (87,5)	71 (81,6)	
5-10	9 (11,2)	4 (25,0)		8 (11,6)	5 (19,2)		0 (0,0)	13 (14,9)	
> 10	3 (3,7)	1 (6,2)		2 (2,9)	2 (7,7)		1 (12,5)	3 (3,4)	
D-Dímero g/mL			0,464			0,391			0,680
0-700	60 (80,0)	13 (92,9)		52 (80,0)	20 (87,0)		6 (75,0)	66 (82,5)	
700-1.000	10 (13,3)	1 (8,1)		8 (12,3)	3 (13,0)		1 (12,5)	10 (12,5)	
> 1.000	5 (6,7)	0 (0,0)		5 (7,7)	0 (0,0)		1 (12,5)	4 (5,0)	
Linfocitos/μL			0,034			0,015			0,683
≤ 1.500	42 (52,5)	13 (82,2)		34 (49,3)	20 (76,9)		4 (50,0)	50 (57,5)	
> 1.500	38 (47,5)	3 (18,7)		35 (50,7)	6 (23,1)		4 (50,0)	37 (42,5)	

DE: desviación estándar; CK: creatinina; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa. Los valores de p en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

Tabla 4. Regresión logística para predecir el mal pronóstico en término de retorno a servicios de urgencias o ingreso hospitalario

Variable	OR	p	IC 95%
LDH U/L			
≤ 300	1	–	(referencia)
> 300	3,71	0,041	1,09-9,91
PCR mg/dL			
0-5	1	REF	(referencia)
5-10	4,86	0,044	1,05-27,57
> 10	1,09	0,952	0,05-21,62

P contraste Hosmer-Lemeshow = 0,234.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

se asoció al tiempo de recuperación del paciente. Un único paciente falleció tras 6 días posteriores al ingreso. Había sido remitido de nuevo a urgencias en la primera llamada de control. La tasa de mortalidad fue de 1%.

La Tabla 4 muestra finalmente el modelo de regresión logística que predice el mal pronóstico en términos ingreso tras alta en urgencias (retorno al SU). Como variables independientes se incluyeron las variables demográficas, comorbilidades previas y variables clínicas del paciente que resultaron significativas con ingreso o vuelta a urgencias. En la tabla se presentan solamente aquellas que fueron estadísticamente significativas para evitar problemas de multicolinealidad en el modelo y por consiguiente estimaciones sesgadas. Observamos que solamente 2 variables predicen el mal pronóstico: una PCR con valores oscilando entre 5-10 mg/dl OR = 4,86, IC 95% 1,05-27,57) y una LDH por encima de 300, donde los pacientes con un valor de LDH > 300 U/L tienen 3,7 veces más probabilidad de tener un peor pronóstico ($p = 0,041$). El modelo tiene un valor p del contraste de Hosmer-Lemeshow de 0,234 y un *c-statistics* de 0,725 como podemos observar en la Figura 2, lo que valida las estimaciones obtenidas en el modelo propuesto anteriormente.

La Tabla 5 muestra el resultado de la regresión binomial negativa donde se observa solamente que los linfocitos por encima de 1.500 μL se asociaron a una tasa de incidencia de consulta a urgencias menor que los pacientes con pacientes por debajo de dicho valor ($p = 0,007$).

Discusión

Este sistema de seguimiento telefónico que se decide en este trabajo aporta tranquilidad tanto al clínico en la decisión del alta, pues sabe que el paciente va a ser controlado posteriormente, como al paciente, que acepta esta llamada con enorme agradecimiento. Desde el inicio de la pandemia, en el Hospital Universitario de Fuenlabrada se planteó el tratamiento a pacientes con factores de riesgo o mayores de 60 años (Anexo 1) con HCQ^{4,5} y, en aquellos con neumonía y prueba de COVID positiva, se añadía lopinavir/ritonavir⁶⁻⁸. Sin duda, esta es la medicación más incómoda por el tamaño de las pastillas, pero la adherencia ha sido buena a pesar de sus efectos secundarios gastrointestinales que,

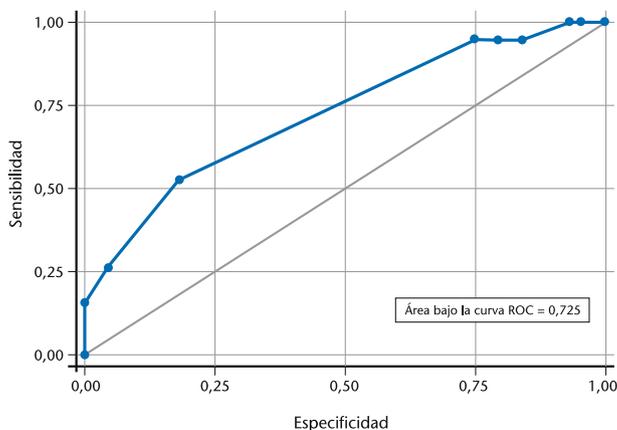
Tabla 5. Regresión binomial negativa para predecir el número de veces que reconsultó en urgencias (con o sin ingreso hospitalario)

Variable	Tasa de incidencia	p	IC 95%
Linfocitos μL			
≤ 1.500	1	–	(referencia)
> 1.500	0,312	0,13-0,72	0,007

aun estando también presentes en el grupo de HCQ, solo son significativos en el grupo de lopinavir/ritonavir + HCQ. Tras las publicaciones que se hicieron al inicio de la pandemia, alguno de los pacientes también recibió azitromicina junto con HCQ⁷, con buena evolución clínica, pero con escasa representación en nuestra muestra, pues no formaba parte del protocolo a seguir. No existe diferencia significativa en los días de duración según el tratamiento médico prescrito, por lo que no podemos decir que ninguno de ellos sea más efectivo que otro.

La muestra tiene una distribución homogénea respecto al sexo, factores de riesgo y sintomatología, lo que hace a los grupos de los diferentes tratamientos muy comparables entre sí. Respecto a la presentación clínica, llama la atención el importante porcentaje de pacientes que presentaban disnea a pesar de no tener criterios de insuficiencia respiratoria y, por lo tanto, de ingreso, mucho más elevado que otras publicaciones¹, así como también mucha más sintomatología gastrointestinal. Esta discordancia clínico-analítica posiblemente tenga su importancia, ya que a pesar de que todos los pacientes de esta muestra tienen saturación de oxígeno mayor de 93% y no presentan alteración de la frecuencia respiratoria, la sensación de disnea puede deberse a una hipoxemia tisular no evidente y así se tomó con especial interés al registrarlo en el seguimiento, como posible signo de gravedad clínico.

Parece obvio que las neumonías de entrada diagnosticadas como bilaterales hayan tenido mayor tasa de ingresos posterior y también podría considerarse una limitación del estudio, pues posiblemente fueron pacientes en su mayor parte ingresados desde su primera visita a urgencias.

**Figura 1.** Área bajo la curva del modelo de regresión logística para predecir retorno a urgencias o ingreso hospitalario.

Es cierto que, de todas las llamadas realizadas, únicamente se realizaron 10 derivaciones de nuevo a urgencias por mala evolución, requiriendo únicamente 5 pacientes reingreso por empeoramiento franco de la sintomatología. Por ello, podríamos concluir que, en general, las altas se dieron de forma bastante segura. La tasa general de reingreso fue de 15,7% y la de revisita a urgencias del 25,7% en general por persistencia de sintomatología o efectos secundarios de la medicación, no existiendo estudios para poder comparar.

Es importante remarcar que, de todos los factores de riesgo descritos en la enfermedad, solo encontramos significación estadística con la hipertensión arterial y con la EPOC. Es posible que exista más tendencia a ingresar a los pacientes diabéticos por el mayor temor del clínico a descompensación de esta patología. Solo hemos encontrado mayor convalecencia, en días, en aquellos pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, aunque no es un grupo muy representado en nuestra muestra, posiblemente por ser este grupo de pacientes más subsidiarios de ingreso hospitalario en la primera visita a urgencias.

Destaca el hecho de que los pacientes tratados antes del cuarto día desde el inicio de los síntomas tienen mejor y más corta duración de la sintomatología. En este sentido, el hecho del confinamiento masivo es posible que perjudique a los pacientes, haciéndoles acudir más tarde a los SU y retrasando el inicio del tratamiento o alargando la convalecencia. Llama la atención la alta adherencia a tratamiento, del 98,1%, a pesar de estar fuera de ficha técnica y explicar a todos los pacientes su escasa evidencia científica respecto al efecto de esta sobre la infección por SARS-CoV-2.

En cuanto a los marcadores de gravedad que se han postulado para dirigir la terapia y manejo de estos pacientes^{9,10}, solo han demostrado diferencias significativas, como marcador de reingreso hospitalario, la LDH U/L > 300, la CK U/L > 140 y la linfopenia/ μL < 1,5, siendo este último, junto con la *ratio* de plaquetas/linfocitos > 200, significativo también para la revisita a urgencias. No encontramos diferencias ni con dímero D (g/mL), ni con PCR (mg/dL), ni con la *ratio* neutrófilos/linfocitos respecto a la necesidad de ingreso y vuelta a urgencias. Es posible que su implicación en este grupo de pacientes menos graves no sea tanta como en la del paciente hospitalizado o en unidades de cuidados intensivos. Sí observamos que mayores cifras de PCR asocian significativamente más días de convalecencia. Esto es muy concordante con lo publicado sobre la respuesta inflamatoria que produce el COVID-19^{2,8,9}.

Por último, no queremos obviar la limitación del estudio por la escasa disponibilidad de determinación de laboratorio de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2, realizado solo en el 28% de los pacientes a estudio, y que fue positiva en el 75% de estos. Esto no es una decisión clínica, sino una adaptación a las circunstancias de trabajo. La escasez y falta de accesibilidad al test en estos primeros días de pandemia obligó a los profesionales a reservar los test para aquellos pacientes que precisaban ingreso hospitalario y así poder organizar el aislamiento

de dichos pacientes de los no infectados por COVID. De esta manera, la mayoría de los pacientes dados de alta desde los SU se manejaron de forma empírica sin prueba de laboratorio concluyente. Si bien es cierto, en los días incluidos en nuestro estudio, que cualquier síntoma respiratorio en la ciudad era tratado clínica y administrativamente como coronavirus, con las medidas terapéuticas indicadas en cada caso y el aislamiento recomendado².

Conflicto de intereses: Las autoras declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: La Dra. Andrés recibe financiación del Instituto de Salud Carlos III (COV20/00519 - cofinanciado por el fondo europeo de desarrollo regional) para el estudio del COVID-19.

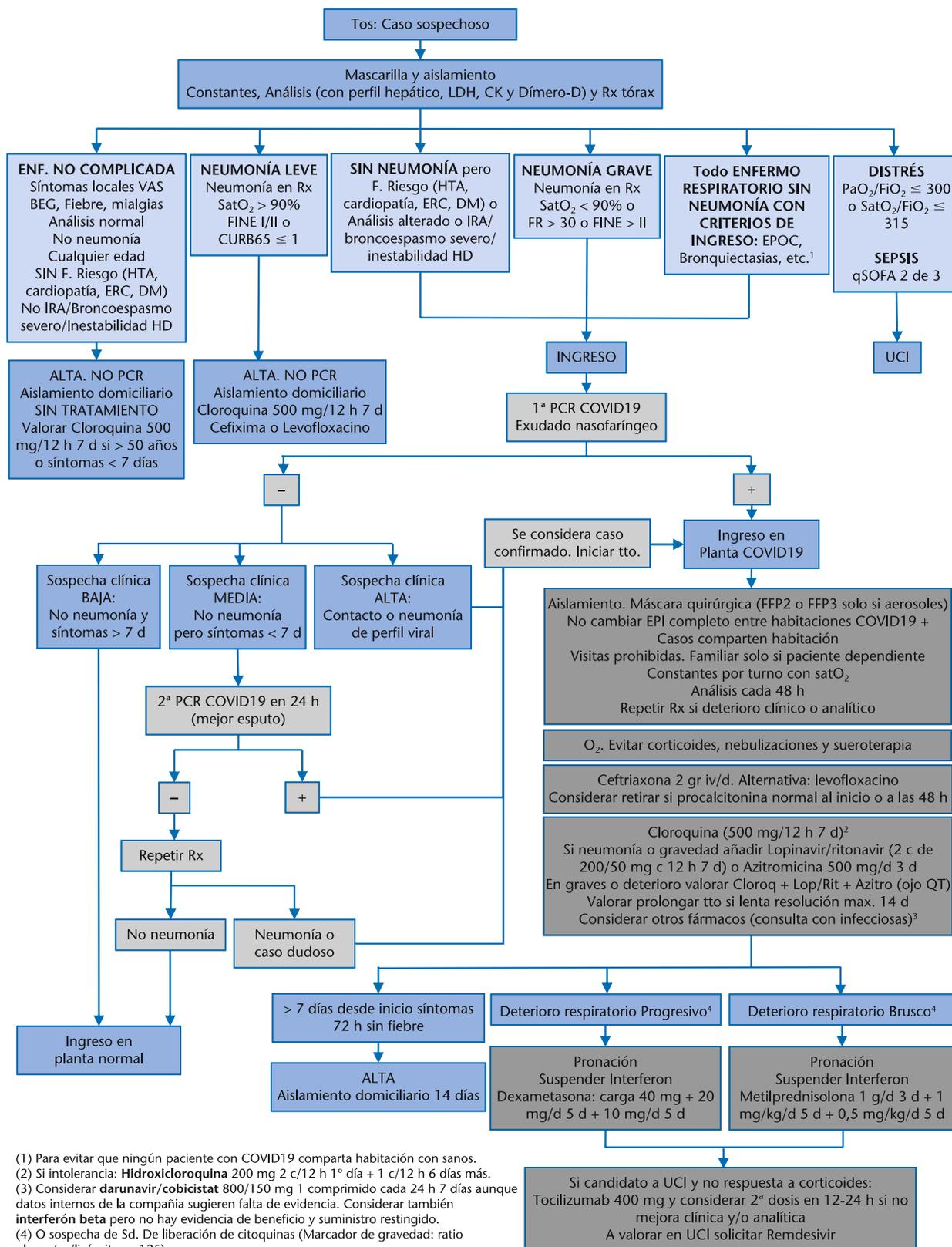
Responsabilidades éticas: Todas las autoras han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa de pares.

Agradecimientos: Cabe destacar el enorme trabajo realizado por los hospitales en su transformación para poder albergar a los pacientes afectados por COVID, habilitando espacios, suspendiendo actividad y reorganizando los recursos humanos y materiales en tiempo récord, para hacer frente a la peor pandemia de los últimos años. Nos gustaría agradecer a todos los que han colaborado en atender los pacientes en primera línea: urgencias, atención primaria, medicina intensiva, residentes... pero también, a aquellos especialistas de otras áreas, que saliendo de su zona de confort, han ayudado a que eso fuera posible, tanto en asistencia como en la información telefónica a las familias (desconsoladas por el aislamiento que esta pandemia ha producido), en la ayuda al seguimiento telefónico (que ha supuesto miles de llamadas) intentando dar respuesta a preguntas de los pacientes y aumentando su seguridad incluso desde su domicilio. Este trabajo parte desde la intención de querer dar reconocimiento a toda esta labor.

Bibliografía

- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
- OMS. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19. Orientaciones provisionales. (Consultado 13 Marzo 2020). Disponible en: <https://es.cochrane.org/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-spa.pdf>
- Centro Cochrane Iberoamericano. Ensayos clínicos COVID-19. ¿Cuál es la eficacia de la hidroxicloroquina en el tratamiento de la COVID-19? (Consultado 30 Marzo 2020). Disponible en: <https://es.cochrane.org/es/%C2%BFcu%C3%A1-es-la-eficacia-de-la-hidroxicloroquina-en-el-tratamiento-de-la-covid-19>
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71:732-9.
- Mohan Kapoor K, Kapoor A. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. *medRxiv.* 2020; (en prensa). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042366>
- Liu J, Cao R, Xu M, Xi W, Huanyu Z, Hengrui H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020; (en prensa). doi: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
- Phillipe G, Jean-Christophe L, Philippe P, Van Thuan H, Line M, Jacques S, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020;March-April:34.
- Bin C, Yeming W, Danning W, Wen L, Jingli W, Guohui F, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-99.
- Robert V, Lucy C O, Ilaria D, Peter W, Charles W, Natsuko I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Diseases.* 2020;20:669-77.
- Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity—a retrospective study. *BMJOpen* 2019;9:e022896.



(1) Para evitar que ningún paciente con COVID19 comparta habitación con sanos.
(2) Si intolerancia: Hidroxicloroquina 200 mg 2 c/12 h 1º día + 1 c/12 h 6 días más.
(3) Considerar darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 comprimido cada 24 h 7 días aunque datos internos de la compañía sugieren falta de evidencia. Considerar también interferón beta pero no hay evidencia de beneficio y suministro restringido.
(4) O sospecha de Sd. De liberación de citoquinas (Marcador de gravedad: ratio plaquetas/linfocitos > 125).

Anexo 1. Protocolo de actuación en urgencias en marzo de 2020 en el Hospital Universitario de Fuenlabrada.

LDH: lactato deshidrogenasa; CK: creatinasa; VAS: vía aérea superior; BEG: buen estado general; HTA: hipertensión arterial; ERC: enfermedad renal crónica; DM: diabetes mellitus; IRA: infección respiratoria aguda; FR: frecuencia respiratoria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; UCI: unidad de cuidados intensivos; EPI: equipo de protección individual.