

ORIGINAL

Derivación y validación de nuevos fenotipos prehospitalarios en pacientes adultos con enfermedad por COVID-19

Ana Alberdi-Iglesias¹, Raúl López-Izquierdo^{2,3}, Guillermo J. Ortega^{4,6}, Ancor Sanz-García⁴, Carlos del Pozo Vegas^{1,3}, Juan F. Delgado Benito⁷, Francisco Martín-Rodríguez^{3,7}

Objetivos. Desarrollar un fenotipado prehospitalario de pacientes con COVID-19 que permita una identificación temprana de los grupos de riesgo.

Método. Estudio observacional de cohorte retrospectivo multicéntrico, sin intervención con 3.789 pacientes y 52 variables prehospitalarias. Las variables de resultado principal fueron las cuatro agrupaciones prehospitalarias obtenidas, #1, #2, #3 y #4. Los resultados secundarios fueron: ingreso hospitalario, ventilación mecánica, ingreso en unidad de cuidados intensivos y mortalidad acumulada a los 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 días desde el ingreso hospitalario (hospitalaria y extrahospitalaria).

Resultados. Por medio de una descomposición en componentes principales/correspondencia múltiple de datos mixtos (continuos y categóricos), seguido de una descomposición en agrupaciones, se obtuvo cuatro agrupaciones/fenotipos #1, #2, #3 y #4 de 1.090 (28,7%), 1.420 (37,4%), 250 (6,6%) y 1.029 (27,1%) pacientes, respectivamente. El grupo #4, compuesto por los pacientes de mayor edad, baja saturación de oxígeno e institucionalización es el que presenta la mayor mortalidad (44,8% de mortalidad a 28 días). El grupo #1, compuesto de pacientes de menor edad, con mayor porcentaje de tabaquismo, fiebre y necesidades de ventilación mecánica, es el de pronóstico más favorable con la menor tasa de mortalidad.

Conclusiones. Los pacientes con COVID-19 valorados por los servicios médicos de emergencias y transferidos al servicio de urgencias hospitalario se pueden clasificar en 4 fenotipos con diferentes consideraciones clínicas, terapéuticas y de pronóstico, y permite a los profesionales sanitarios discriminar rápidamente el nivel de riesgo futuro del paciente y ayuda por lo tanto en el proceso de toma de decisiones.

Palabras clave: COVID-19. Fenotipo. Pronóstico. Servicios de emergencias médicos. Toma de decisiones clínicas.

Derivation and validation of new prehospital phenotypes for adults with COVID-19

Objective. To characterize phenotypes of prehospital patients with COVID-19 to facilitate early identification of at-risk groups.

Methods. Multicenter observational noninterventional study of a retrospective cohort of 3789 patients, analyzing 52 prehospital variables. The main outcomes were 4 clusters of prehospital variables describing the phenotypes. Secondary outcomes were hospitalization, mechanical ventilation, admission to an intensive care unit, and cumulative mortality inside or outside the hospital on days 1, 2, 3, 7, 14, 21, and 28 after hospitalization and after start of prehospital care.

Results. We used a principal components multiple correspondence analysis (factor analysis) followed by decomposition into 4 clusters as follows: cluster 1, 1090 patients (28.7%); cluster 2, 1420 (37.4%); cluster 3, 250 (6.6%), and cluster 4, 1029 (27.1%). Cluster 4 was comprised of the oldest patients and had the highest frequencies of residence in group facilities and low arterial oxygen saturation. This group also had the highest mortality (44.8% at 28 days). Cluster 1 was comprised of the youngest patients and had the highest frequencies of smoking, fever, and requirement for mechanical ventilation. This group had the most favorable prognosis and the lowest mortality.

Conclusions. Patients with COVID-19 evaluated by emergency medical responders and transferred to hospital emergency departments can be classified into 4 phenotypes with different clinical, therapeutic, and prognostic characteristics. The phenotypes can help health care professionals to quickly assess a patient's future risk, thus informing clinical decisions.

Keywords: COVID-19. Phenotype. Prognosis. Emergency health services. Decision making.

Introducción

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) ha incidido de forma extraordinaria en la capacidad de respuesta de los sistemas sanitarios de to-

das las naciones debido a la naturaleza de la pandemia^{1,2}. Según datos oficiales a fecha del 11 de febrero de 2022 suministrados por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España, desde el inicio de la pandemia se habían detectado 10.604.200 casos confirmados en España, sumando un total de 95.995 fallecidos, con 12.843 pacientes que estaban

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España. ²Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España.

³Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España.

⁴Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital de la Princesa (IIS-IP), Madrid, España.

⁵Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET, Argentina.

⁶Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina.

⁷Gerencia de Emergencias Sanitarias, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Raúl López-Izquierdo
Servicio de Urgencias
Hospital Universitario Río Hortega
C/Dulzaina, 2
47012 Valladolid, España

Correo electrónico:

rlopeziz@saludcastillayleon.es

Información del artículo:

Recibido: 20-2-2022

Aceptado: 20-3-2022

Online: 23-5-2022

Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez

ingresados en esa fecha, 1.588 de ellos en las unidades de cuidados intensivos (UCI)³.

La pandemia por COVID-19 ha desestabilizado los sistemas de salud poniendo en peligro su sostenibilidad y haciendo que deban implementarse protocolos de triaje y optimización de los recursos sanitarios⁴, a todos los niveles, desde la atención primaria de salud, pasando por los servicios médicos de emergencias (SEM) hasta los centros hospitalarios.

En la era de la medicina de precisión es importante identificar los fenotipos principales de gravedad y de este modo personalizar la atención de cada paciente^{5,6}. En el contexto de la actual pandemia, se ha investigado sobre el fenotipado clínico de los pacientes infectados por el COVID-19 sobre todo a nivel hospitalario⁷⁻¹⁰. Sin embargo, existen escasos estudios en los sistemas de atención prehospitalaria y estos se centran en la presentación clínica e identificación de los casos que padecen la enfermedad^{11,12}, así como en el impacto sobre el sistema sanitario^{13,14}. La identificación de estos fenotipos y la aplicación de un enfoque personalizado ayudaría a mejorar el proceso de toma de decisiones de los profesionales de los SEM, optimizando las terapias y resultados, en particular sobre los pacientes con sospecha de COVID-19, indicando diferentes rutas fisiopatológicas y desenlaces.

El objetivo de este estudio fue explorar la posibilidad de desarrollar un fenotipado de pacientes infectados por el COVID-19 a través de la información disponible únicamente en la atención prehospitalaria (datos sociodemográficos, comorbilidades, y signos y síntomas en la presentación), evaluando su reproducibilidad y correlación con el pronóstico.

Método

Ámbito de estudio y pacientes

Estudio observacional de cohorte retrospectivo multicéntrico, sin intervención, realizado en las provincias de Palencia, Salamanca, Segovia y Valladolid (España). En el estudio participó el Centro Coordinador de Urgencias (CCU), 8 unidades de soporte vital avanzado (USVA), 53 unidades de soporte vital básico (USVB) de la Gerencia de Emergencias Sanitarias de Salud de Castilla y León (SACYL), y 8 servicios de urgencias hospitalarios (SUH).

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años, atendidos consecutivamente entre el 1 de febrero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020 que realizaron una llamada de asistencia urgente, y que tras la entrevista y evaluación por parte del CCU, se clasificó como paciente con sospecha de enfermedad por COVID-19, que posteriormente fueron evacuados al SUH de referencia y que presentaron una reacción en cadena de la polimerasa positiva por SARS-CoV-2. Se excluyeron pacientes que no aceptaron el traslado, casos de fallecimientos a la llegada de la ambulancia al lugar del incidente, y aquellos pacientes en los que no fue posible realizar el seguimiento.

Selección y recogida de las variables

Las variables de resultado principal incluyeron: ingreso hospitalario, ventilación mecánica, ingreso en la UCI y mortalidad acumulada a los 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 días desde el ingreso hospitalario (hospitalaria y extrahospitalaria).

Las covariables incluyeron información extraída de la aplicación de gestión de incidentes en el CCU. Las demandas de asistencia se realizaron a través del teléfono 1-1-2, a través de un número específico cuando la llamada provenía de atención primaria y en última instancia cuando el alertante contactaba con el sistema a través de la línea específica de atención para coronavirus de Castilla y León. Los operadores o gestores recogieron geolocalización (zona urbana o rural), filiación, edad, sexo e institucionalización. A continuación, la llamada fue transferida a un médico o enfermero regulador que, mediante una entrevista telefónica, interrogó acerca de los signos y síntomas guía (Tabla 1) y determinó que se trataba de un caso de sospecha de COVID-19. Durante esta entrevista clínica se recogieron las manifestaciones clínicas, y los siguientes signos vitales: desaturación ($\text{SaO}_2 < 93\%$), taquipnea (frecuencia respiratoria > 18 rpm), fiebre (temperatura $> 37^\circ\text{C}$) y taquicardia (frecuencia cardíaca > 100 lpm).

Por medio de una consulta en la historia clínica electrónica (HCE) en el CCU, el médico o enfermero regulador recogió las comorbilidades del paciente, especificadas en la Tabla 1, y mediante la revisión de la HCE a los 30 días del evento índice, un investigador asociado de cada hospital registró: resultados positivos por SARS-CoV-2, ingreso o alta desde el SUH, necesidad ventilación mecánica y de UCI y mortalidad (tanto hospitalaria como extrahospitalaria).

Análisis de los datos

Sobre el conjunto de 3.789 pacientes con 52 variables, de las cuales 51 eran variables categóricas, se realizó un estudio exploratorio basado en el análisis geométrico de las variables. Para esto se realizó un análisis de correspondencia múltiple sobre las n variables categóricas que, básicamente, estudia las "distancias" entre las variables involucradas a partir de la correspondiente tabla de contingencia de las n variables categóricas involucradas (tabla de Burt) en conjunto con las distancias de las variables numéricas. A partir de aquí se realiza una descomposición en valores singulares para obtener las dimensiones más importantes a analizar¹⁵, que representen la mayor variabilidad o inercia de los datos, en forma similar a lo que se hace en una descomposición en componentes principales. El paso siguiente es realizar una descomposición en grupos sobre las componentes seleccionadas con el objetivo de clasificar a los pacientes según sus características clínicas y fenotípicas. Para esto se ha realizado un agrupamiento jerárquico aglomerativo, cortando el árbol de tal forma que se obtengan cuatro fenotipos. La distancia euclidiana y el método de Ward aglomerativo se utilizaron para

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con COVID-19

	Fenotipo #1 N = 1.090 n (%)	Fenotipo #2 N = 1.420 n (%)	Fenotipo #3 N = 250 n (%)	Fenotipo #4 N = 1.029 n (%)	Valor p
Epidemiología					
Sexo: mujer	435 (39,9)	736 (51,8)	145 (58,0)	542 (52,7)	< 0,001
Edad (años) [Mediana (RIC)]	67 [55-76]	79 [66-88]	74 [59-85]	86 [81-90]	< 0,001
Zona: urbana	648 (59,4)	649 (45,7)	139 (55,6)	512 (49,8)	< 0,001
Residencias: sí	60 (5,5)	447 (31,5)	55 (22,0)	661 (64,2)	< 0,001
Manifestaciones clínicas					
Anosmia o ageusia	16 (1,47)	1346 (94,8)	2 (0,80)	11 (1,07)	0,001
Disnea	484 (44,4)	4 (0,3)	51 (20,4)	495 (48,1)	< 0,001
Desaturación	196 (18,0)	14 (1,0)	37 (14,8)	599 (58,2)	< 0,001
Tos	194 (17,8)	3 (0,2)	44 (17,6)	132 (12,8)	< 0,001
Hemoptisis	39 (3,6)	0 (0,0)	2 (0,80)	21 (2,04)	< 0,001
Crepitantes	125 (11,5)	3 (0,2)	23 (9,2)	145 (14,1)	< 0,001
Roncus	20 (1,8)	0 (0,0)	6 (2,4)	72 (7,0)	< 0,001
Sibilantes	16 (1,5)	1 (0,1)	2 (0,8)	19 (1,85)	< 0,001
Taquipnea	98 (9,0)	1 (0,1)	15 (6,0)	210 (20,4)	< 0,001
Dolor costal	76 (7,0)	0 (0,0)	6 (2,4)	32 (3,1)	< 0,001
Fiebre	489 (44,9)	12 (0,8)	91 (36,4)	334 (32,5)	< 0,001
Cefalea	41 (3,8)	2 (0,1)	8 (3,2)	18 (1,7)	< 0,001
Astenia	228 (20,9)	29 (2,0)	55 (22,0)	160 (15,5)	< 0,001
Taquicardia	62 (5,7)	5 (0,3)	14 (5,6)	7 (5,5)	< 0,001
Dolor precordial	88 (8,1)	0 (0,0)	10 (4,0)	22 (2,1)	< 0,001
Síncope	68 (6,2)	6 (0,4)	27 (10,8)	56 (5,4)	< 0,001
Dolor abdominal	0 (0,0)	0 (0,0)	71 (28,4)	3 (0,3)	< 0,001
Diarrea	2 (0,2)	0 (0,0)	149 (59,6)	9 (0,9)	0,001
Náuseas o vómitos	2 (0,2)	0 (0,0)	103 (41,2)	4 (0,4)	0,001
Alteración NC	55 (5,0)	3 (0,2)	27 (10,8)	223 (21,7)	0,001
Clínica urinaria	28 (2,6)	13 (0,9)	9 (3,6)	73 (7,1)	0,001
Claudicación familiar	14 (1,3)	10 (0,7)	2 (0,8)	3 (0,3)	0,062
Comorbilidades					
Dislipemia	314 (28,8)	522 (36,8)	97 (38,8)	456 (44,3)	< 0,001
Hipertensión	391 (35,9)	821 (57,8)	147 (58,8)	815 (79,2)	< 0,001
Enfermedad mental	158 (14,5)	350 (24,6)	55 (22,0)	351 (34,1)	< 0,001
Tabaquismo	111 (10,2)	127 (8,9)	18 (7,2)	57 (5,5)	< 0,001
Patología tiroidea	102 (9,4)	199 (14,0)	30 (12,0)	117 (11,4)	0,004
Obesidad	130 (11,9)	176 (12,4)	36 (14,4)	117 (11,4)	0,593
Sida	1 (0,1)	4 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,349
Cáncer metastásico	16 (1,4)	17 (1,2)	3 (1,2)	13 (1,3)	0,947
Enfermedad hepática grave	24 (2,2)	32 (2,2)	4 (1,6)	26 (2,5)	0,841
Neoplasia	117 (10,7)	188 (13,2)	31 (12,4)	153 (14,9)	0,040
Leucemia	18 (1,6)	15 (1,1)	4 (1,6)	10 (1,0)	0,407
Linfoma	7 (0,6)	7 (0,5)	3 (1,2)	4 (0,4)	0,376
DM complicada	17 (1,6)	60 (4,2)	14 (5,6)	98 (9,5)	< 0,001
Enfermedad renal	37 (3,4)	205 (14,4)	41 (16,4)	279 (27,1)	< 0,001
Hemiplejía	8 (0,7)	23 (1,6)	6 (2,4)	69 (6,71)	< 0,001
DM no complicada	139 (12,8)	290 (20,4)	41 (16,4)	250 (24,3)	< 0,001
Enfermedad hepática leve	25 (2,3)	39 (2,7)	15 (6,0)	33 (3,2)	0,017
Úlcera gástrica	15 (1,4)	36 (2,5)	5 (2,0)	48 (4,7)	< 0,001
Enfermedad tejido conectivo	32 (2,9)	63 (4,4)	10 (4,0)	38 (3,7)	0,275
EPOC	103 (9,4)	120 (8,4)	11 (4,4)	150 (14,6)	< 0,001
Demencia	16 (1,5)	318 (22,4)	31 (12,4)	458 (44,5)	< 0,001
Ictus	35 (3,2)	135 (9,5)	26 (10,4)	190 (18,5)	< 0,001
Enfermedad venosa periférica	49 (4,5)	112 (7,9)	27 (10,8)	139 (13,5)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	44 (4,1)	172 (12,1)	32 (12,8)	274 (26,6)	< 0,001
Cardiopatía isquémica	48 (4,4)	120 (8,4)	22 (8,8)	172 (16,7)	< 0,001

RIC: rango intercuartil; NC: nivel de conciencia; E: enfermedad; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los valores en negrita denotan significación estadística.

construir el dendrograma y la partición en cuatro grupos. La partición final del fenotipo se obtuvo aplicando el algoritmo *k-means* con la partición de Ward como solución inicial. El número de cuatro agrupaciones se ha

fijado *a priori* como número óptimo de agrupaciones, teniendo en cuenta tanto el criterio numérico, así como el criterio clínico de aplicabilidad, ya que de esta forma se puede obtener un equilibrio entre demasiados gru-

pos con poca ayuda para el personal sanitario a la hora de tomar decisiones rápidas y una partición demasiado baja (dos, por ejemplo), sin características fenotípicas relevantes.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste (código PI 38-20), el cual otorgó una exención del requisito de obtener el consentimiento informado de los participantes del estudio debido al uso de datos no identificados. En todo momento se ha respetado la legislación vigente en materia de protección de datos y se ha cumplido con la normativa nacional e internacional para el estudio en sujetos humanos incluida en la Declaración de Helsinki de Investigación Biomédica. El estudio se diseñó de acuerdo con las guías STROBE para estudios observacionales¹⁶.

Resultados

Un total de 3.789 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1). La mediana de edad fue de 78 años (RIC: 65-87 años), con 1.858 mujeres (49,0%). Las características demográficas y clínicas de los fenotipos obtenidos se pueden observar en la Tabla 1.

La mortalidad observada a los 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 días fueron: 5,0%, 7,2%, 9,4%, 16,3%, 21,9%, 23,7% y 25,0%, respectivamente. El porcentaje total de ingresos hospitalarios fue de 77,8%, mientras que el 6,1% de pacientes ingresaron en la UCI y el 6,0% recibieron ventilación mecánica invasiva. En la Tabla 2 se pueden observar las variables de seguimiento hospitalario desglosados por grupos.

Los fenotipos obtenidos en el análisis realizado fueron 4 (Figura 2 y 3). Los pacientes de menor edad se agruparon en el fenotipo #1 con una edad mediana de 67 años (RIC: 55-76). En este fenotipo la hipertensión arterial (HTA) (35,9%) y la dislipemia (28,8%) fueron los antecedentes personales más frecuentes, mientras que las sintomatologías más prevalentes fueron la presencia de fiebre (44,9%) y disnea (44,4%). El fenotipo #2 reúne pacientes con una mediana de 79 años (RIC:

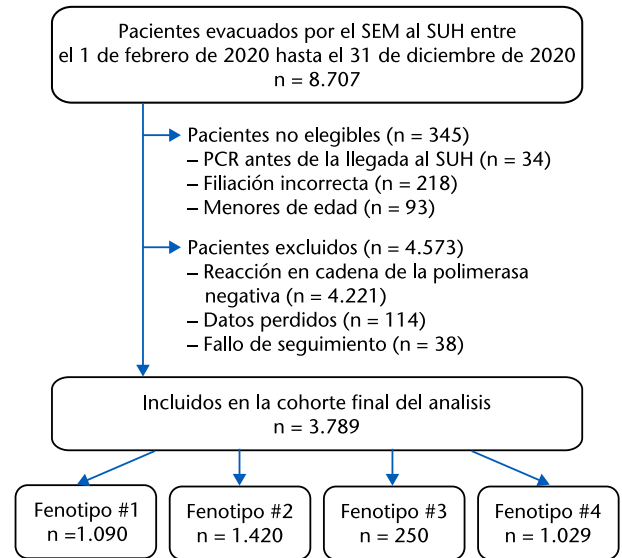


Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio. SEM: servicio de emergencias médicas; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; PCR: parada cardiorrespiratoria.

66-88) y un 31,5% institucionalizados; como sintomatología destaca la presencia de anosmia o ageusia en el 94,8% de los pacientes. En el fenotipo #3 la edad mediana obtenida resultó ser de 74 años (RIC: 59-85), la HTA y la dislipemia fueron las comorbilidades más presentes con un 57,8% y 36,8%, respectivamente. En este grupo, destaca que la clínica más presente fue la digestiva, y se observó que el 59,6% presentaban diarrea y el 41,2% náuseas o vómitos. Finalmente, el fenotipo #4 lo constituyeron pacientes con la mediana de edad más elevada de 86 años (RIC: 81-90), con un elevado porcentaje de pacientes institucionalizados (64,2%). La HTA (79,2%), el deterioro cognitivo (44,5%) y la dislipemia (44,3%) fueron las comorbilidades más prevalentes. La clínica predominante en este grupo fue la respiratoria: la disnea se observó en el 48,1% de los casos, y la presencia de desaturación en el 58,2%. También se observó que es el grupo que presentaba una alteración del nivel de consciencia en mayor proporción (21,7%).

Respecto a la gravedad de cada fenotipo, el fenotipo #1 es el que menor mortalidad presentó en todos los ca-

Tabla 2. Variables de seguimiento hospitalario

	Fenotipo #1 N = 1.090 n (%)	Fenotipo #2 N = 1.420 n (%)	Fenotipo #3 N = 250 n (%)	Fenotipo #4 N = 1.029 n (%)
Ingreso	774 (71,0)	1.094 (77,0)	179 (71,6)	901 (87,6)
Ventilación mecánica	107 (9,8)	79 (5,6)	14 (5,6)	29 (2,8)
Unidad de cuidados intensivos	121 (11,1)	71 (5,0)	14 (5,6)	26 (2,5)
Mortalidad al cabo de 1 día	21 (1,9)	52 (3,7)	10 (4,0)	107 (10,4)
Mortalidad al cabo de 2 días	34 (3,1)	78 (5,5)	12 (4,8)	149 (14,5)
Mortalidad al cabo de 3 días	43 (3,9)	107 (7,5)	14 (5,6)	192 (18,7)
Mortalidad al cabo de 7 días	73 (6,7)	192 (13,5)	21 (8,4)	330 (32,1)
Mortalidad al cabo de 14 días	97 (8,9)	280 (19,7)	34 (13,6)	420 (40,8)
Mortalidad al cabo de 21 días	110 (10,1)	310 (21,8)	35 (14,0)	443 (43,1)
Mortalidad al cabo de 28 días	120 (11,0)	331 (23,3)	37 (14,8)	461 (44,8)

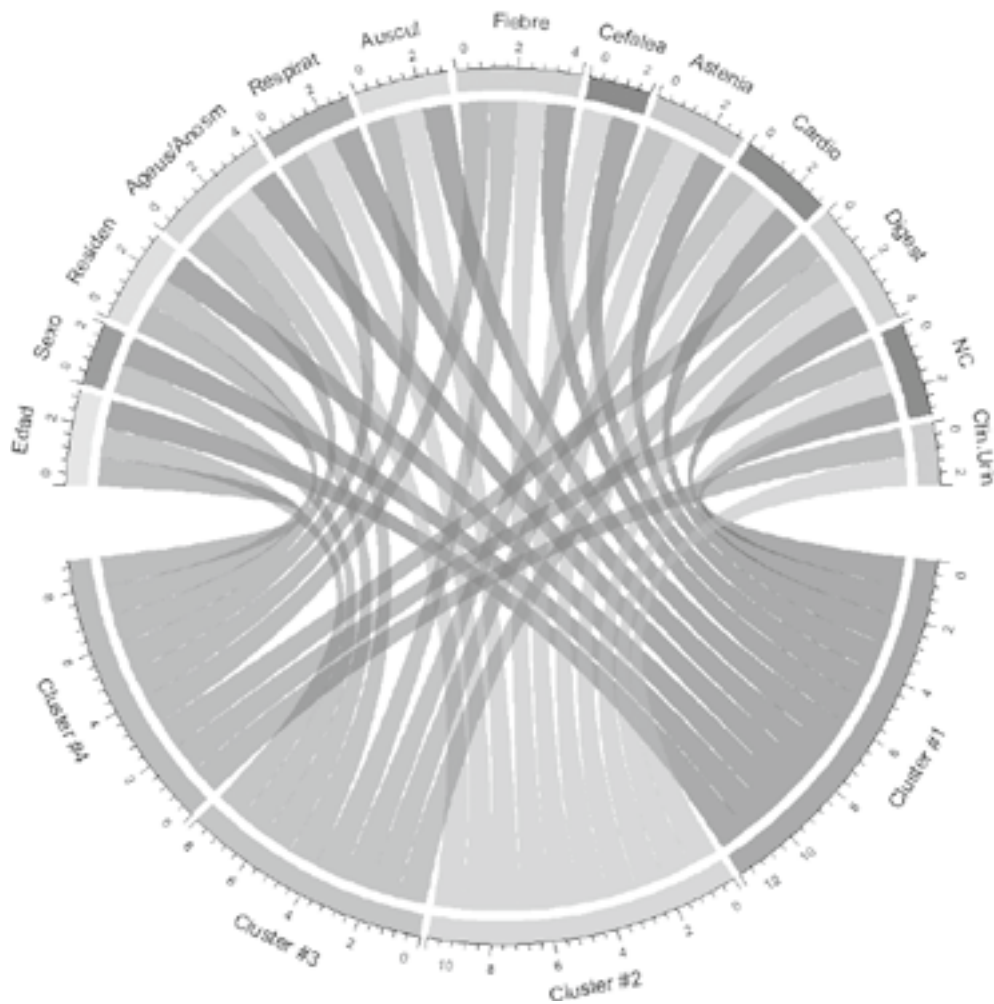


Figura 2. Diagrama de cuerdas de la distribución de grupos de variables en los fenotipos. Las variables se agrupan en categorías. Los fenotipos se muestran en diferentes tonos de gris. Para cada fenotipo, si una variable media (para variables continuas) o proporción (para variables categóricas) es significativamente diferente a la media o proporción en el total, una cinta conecta el fenotipo y el grupo variable. El ancho de las cintas se correlaciona con el número de variables que son significativamente diferentes de los de la cohorte de derivación para ese fenotipo.

Residen: residencias; Respirat: respiratorio (incluye: disnea, desaturación, dolor costal, taquipnea y hemoptisis); Auscul: auscultación patológica (incluye: roncus, sibilantes y crepitantes); Ageus/Anosm: ageusia o anosmia; Cardio: cardiológico (incluye: taquicardia, dolor torácico y síncope); Digest: digestivo (incluye: abdominalgia, náuseas, vómitos y diarrea); NC: alteraciones del nivel de conciencia; Clin. Urin: clínica urinaria

sos, pasando del 1,9% en el primer día al 11,0% en el día 28. Sin embargo, este es el grupo que más ha ingresado en UCI (11,1%) y el que más ha precisado ventilación mecánica (9,8%). En los fenotipos #2 y #3 la mortalidad en los días 1 y 2 es similar, pero en el día 3 el fenotipo #2 ya comienza a presentar una mortalidad mayor (7,5% frente a 5,6%) y este aumento de la mortalidad queda confirmado en el 7º día donde la mortalidad del fenotipo #2 asciende al 13,5% y al 23,3% en el día 28, mientras que en el fenotipo #3 solo llega al 8,4% a los 7 días y al 14,8% en el día 28. Con respecto al ingreso en UCI, los fenotipos #2 y #3 tienen una proporción similar, del 5% en el fenotipo #2 y del 5,6% en el fenotipo #3, con la misma proporción de ventilación en

UCI en ambos grupos (5,6%). El fenotipo #4 es el que presenta mayor mortalidad desde el día 1 (10,4%), y se eleva ya al 14,5% en el día 2 y llega al 44,8% en el día 28. Además, es el grupo que menos ingresa en UCI (2,8%) y menos ventilación mecánica propicia (2,5%) (Tabla 2).

Discusión

En el presente estudio hemos identificado 4 fenotipos a pie de cama basados en el análisis de 52 variables epidemiológicas, clínicas y de comorbilidad que se recogen en el primer contacto con el SEM y sin tener en

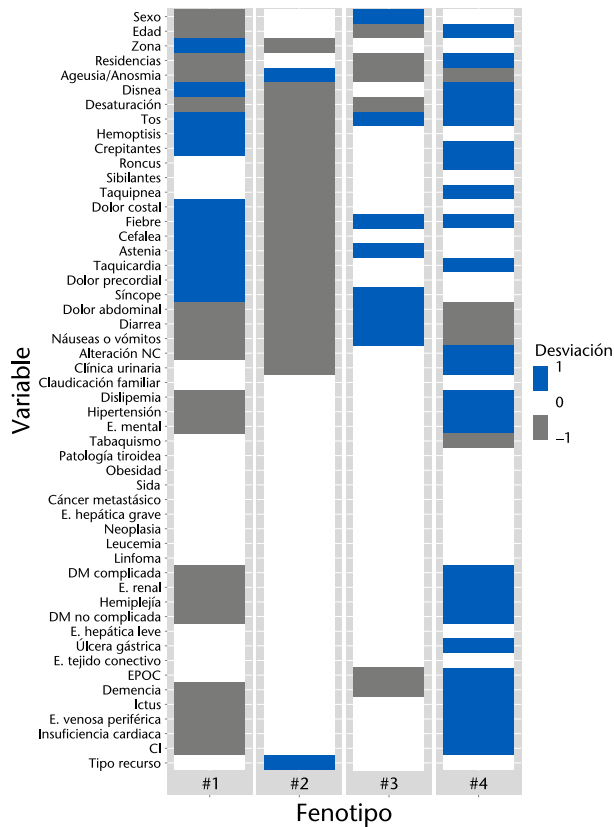


Figura 3. Mapa de calor para las variables de acuerdo con los fenotipos. Para cada fenotipo, si el valor medio de una variable (para variables continuas) o proporción (para variables categóricas) en el grupo es significativamente diferente a la media o proporción, respectivamente, en la cohorte total, se grafica el desvío, positivo (azul) o negativo (gris) de dicha variable en el grupo, respecto de la cohorte total. NC: nivel de conciencia; E: enfermedad; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CI: cardiopatía isquémica.

cuenta la variable desenlace. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio prehospitalario que describe diferentes fenotipos de pacientes con COVID-19 remitidos al SUH.

En relación con la COVID-19, se han notificado fenotipos basados en la autodeclaración de síntomas por parte de pacientes no hospitalizados usando una aplicación móvil¹⁷ y se ha investigado sobre los fenotipos clínicos de enfermedad y neumonía durante el ingreso hospitalario, tanto en la planta de hospitalización como en la UCI^{7-10,18}.

Nuestro estudio ha sido capaz de encontrar 4 fenotipos con peculiaridades clínicas y pronósticas. Destaca que el fenotipo #4, que agrupa a casi un tercio de los pacientes analizados, presenta una mortalidad elevadísima (10,4% ya las 24 horas, y que llega al 45% a los 28 días), por lo que pertenecer a este grupo es claramente un factor de riesgo de muy mal pronóstico. En este fenotipo se agrupan los pacientes con factores de riesgo ya descritos desde el inicio de la pandemia, como son:

la edad avanzada¹⁹, la institucionalización²⁰ y los síntomas respiratorios asociados a la desaturación²¹. Otro factor que hay que destacar frente al resto de fenotipos es la alteración del nivel de consciencia²². Esto coincide con las presentaciones clínicas con peor pronóstico obtenidas por otros autores en los estudios de fenotipado hospitalario^{8,9}. En relación con los antecedentes personales, destaca la institucionalización y la presencia de mayores factores de comorbilidad como enfermedad cardiovascular, neurodegenerativa o respiratoria⁹. Este grupo de pacientes apenas generó ingresos en UCI, explicable por el elevado porcentaje de institucionalizados y de mayor edad en nuestro grupo, ya que ambos factores han sido una limitación para el ingreso en este tipo de unidades²³.

Del resto de los fenotipos analizados, se ha observado que el menos adverso, el #1, corresponde al grupo de menor edad y de menor mortalidad global por cualquier causa en todos los tramos temporales analizados²⁴. Este fenotipo se caracteriza porque la fiebre, la disnea, la astenia y la desaturación son los síntomas más prevalentes. Existe un claro predominio del sexo masculino y se caracteriza por su baja comorbilidad. Como particularidad, es el que genera un mayor número de ingresos en la UCI, lo que coincide con el análisis de otros estudios donde el 80% de los pacientes ingresados en la UCI son varones, con edades jóvenes y sin apenas comorbilidades²⁵.

El fenotipo más numeroso es el #2, con una edad mediana cercana a los 80 años, pero, a diferencia del fenotipo #4, estos pacientes presentan una sintomatología inicial más benigna. De forma característica, casi la totalidad de los pacientes presentan anosmia o ageusia sin que haya casi síntomas respiratorios o sistémicos²⁶. La patogenia exacta del SARS-CoV-2 que causa trastornos olfativos y gustativos sigue siendo desconocida, pero parece estar relacionada con el pronóstico^{26,27}. La anosmia se ha descrito como posible factor de buena predicción en relación con su mecanismo fisiopatológico y parece que en nuestro estudio se confirma en el corto plazo. Sin embargo, llama la atención que la mortalidad del grupo aumenta de forma progresiva hasta superar el 20% a los 28 días, por lo que debe haber otras características, como la elevada comorbilidad o factores desconocidos, que se sumen a la edad y que impliquen la mala evolución a medio plazo de parte de los individuos de este grupo¹⁹.

Finalmente, se ha identificado un fenotipo (#3) muy poco numeroso en proporción con los otros grupos, que se agrupa en torno a los 75 años y alrededor de una sintomatología digestiva que comprende la diarrea, las náuseas o vómitos y el dolor abdominal, con pocos síntomas respiratorios, y un pronóstico leve-moderado, con una mortalidad a las 24 horas de un 4%. En la literatura se reflejan estudios sobre la relación entre los síntomas digestivos y la gravedad del curso clínico de la COVID-19, con resultados variables^{28,29}.

Dados los hallazgos obtenidos, inferimos que los pacientes que deben ser controlados más estrechamente desde el principio son los pertenecientes al fenotipo

#1. La mortalidad a corto plazo que se ha asociado a este grupo es bajísima, lo que lo distingue del resto, pero, por otra parte, un alto porcentaje de los pacientes incluidos precisará ingreso en UCI. Asimismo, los pacientes con el fenotipo #4 deberían ser monitorizados de cerca durante el ingreso, ya que tienen alto riesgo de deterioro que progresa a muerte desde el mismo momento de la primera atención sanitaria.

En el momento actual de la pandemia, en el que los casos siguen produciéndose en oleadas epidémicas, y en el que existe una gran incertidumbre sobre su evolución futura, es fundamental no solo conocer el riesgo individual de cada paciente mediante *scores* o escalas de gravedad³⁰, sino también identificar los grupos clínicos de riesgo en los diferentes ámbitos sanitarios. Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a cada fenotipo, es evidente que pertenecer a uno u otro conlleva desenlaces diversos⁹. Esto permitiría diseñar estrategias para abordar cada paciente de forma individual en función del riesgo del paciente, del nivel asistencial en el que se produzca la atención y el momento de saturación del sistema sanitario. En la atención prehospitalaria, la detección precoz de enfermedades tiempo-dependientes constituye un reto fundamental y permite individualizar la monitorización, la pauta de medidas terapéuticas iniciales y el destino del paciente, lo que potencialmente podría modificar el curso de la enfermedad.

Nuestro estudio presenta distintas limitaciones. En primer lugar, nuestra cohorte puede tener un sesgo de selección, ya que la muestra fue obtenida por criterios de oportunidad, incluyendo solo pacientes atendidos y transferidos por el SEM, descartando pacientes que acudieron por sus medios al SUH. Para reducir el sesgo, se recogió a pacientes de zonas urbanas y rurales, 24 horas al día, 7 días a la semana durante todo el periodo de estudio y con asignación a hospitales de diferente formación. En segundo lugar, se trata de un estudio retrospectivo, lo que ha podido significar la pérdida de alguna variable clínica que posteriormente se ha demostrado importante con la evolución de la enfermedad y el conocimiento clínico adquirido. Por otro lado, cabe señalar que no se ha incluido la variable clínica presión arterial en nuestro estudio, ya que cuando el paciente era remitido en una USVB al hospital, los signos vitales de referencia eran los transmitidos por teléfono, y en caso de traslado en una USVA, no se tomaba en todos los pacientes debido a la alta transmisibilidad de la enfermedad sumado al desconocimiento sobre el riesgo de transmisión por contacto, dando prioridad al traslado inmediato. De igual modo, algunos signos y manifestaciones clínicas (ej. auscultación pulmonar) solo fue posible evaluarlos cuando había un médico en la escena, lo que consideramos puede ser un sesgo de información. Los problemas de falta de información respecto algunas variables probablemente pudieron haber implicado una subestimación de la verdadera sensibilidad de la sospecha prehospitalaria de COVID-19. Además, no se dispone de información en cuanto a la situación de la limitación de esfuerzo terapéutico o si-

tuación paliativa o terminal de los pacientes, lo que también ha podido interferir en la valoración de los pacientes. Finalmente, los datos de este estudio, al tratarse de un solo país, deberían considerarse junto con los datos recopilados en otros entornos para dilucidar su impacto clínico en la atención prehospitalaria. España está sufriendo un envejecimiento demográfico más rápido que el resto de los países de la comunidad europea, siendo Castilla y León la comunidad con una edad media más alta, hecho que va en consonancia con los datos obtenidos en nuestro estudio. La progresión natural de la COVID-19 a lo largo del tiempo podría provocar cambios en los fenotipos y requerirá más estudios.

En conclusión, los pacientes con COVID-19 valorados por los SEM y transferidos al SUH se pueden clasificar en 4 fenotipos con diferentes consideraciones clínicas y respecto al pronóstico. Mediante el fenotipado a pie de cama, los profesionales sanitarios pueden discriminar a nivel prehospitalario el riesgo y las implicaciones futuras con datos más sólidos, lo que ayudaría en el proceso de toma de decisiones con el adecuado uso de recursos, como el nivel de monitorización, la necesidad de ventilación mecánica o el traslado de forma inmediata al hospital.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación al presente artículo.

Financiación: Esta investigación ha recibido el apoyo de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL) para proyectos de investigación en enfermedad COVID-19, con número de registro GRS COVID 7/A/20, IP: Francisco Martín-Rodríguez.

Responsabilidades éticas: Los autores 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. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid oeste (código PI 38-20).

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

Adenda

Colaboradores del presente estudio: Amanda Francisco Amador, Ana Isabel Rubio Babiano, Carlos Sanz de la Morena, Enrique Castro Portillo, Irene Cebrián Ruiz, José Antonio Estevez Baldo, José L. Martín-Conty, José R. Oliva Ramos, Laura Melero Guijarro, María Gabriela Núñez Toste, Rodrigo Enríquez de Salamanca Gamarra, Rosario García Álvarez, Teresa de la Torre de Dios y Virginia Carbajosa Rodríguez.

Bibliografía

- 1 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
- 2 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- 3 Situación actual. Gob.es. (Consultado 11 Febrero 2022). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_562_COVID-19.pdf
- 4 Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. The toughest triage - allocating ventilators in a pandemic. *N Engl J Med*. 2020;382:1973-5.
- 5 Rello J, Van Engelen T, Alp E, Calandra T, Cattoir V, Kern W. Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1264-72.

- 6 König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J*. 2017;50:1700391.
- 7 Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J*. 2020;55:2001028.
- 8 Azoulay E, Zafrani L, Mirouse A, Lengliné E, Darmon M, Chevret S. Clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020;46:1651-2.
- 9 Gutiérrez-Gutiérrez B, Del Toro MD, Borobia AM, Carcas A, Jarrín I, Yllescas M. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:783-92.
- 10 Luszczyk ER, Ingraham NE, Karam BS, Proper J, Siegel L, Helgeson ES, et al. Characterizing COVID-19 clinical phenotypes and associated comorbidities and complication profiles. *PLoS One*. 2021;16:e0248956.
- 11 Spangler D, Blomberg H, Smekal D. Prehospital identification of Covid-19: an observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021;29:3.
- 12 Fernandez AR, Crowe RP, Bourn S, Matt SE, Brown AL, Hawthorn AB. COVID-19 preliminary case series: Characteristics of EMS encounters with linked hospital diagnoses. *Prehosp Emerg Care*. 2021;25:16-27.
- 13 Jaffe E, Sonkin R, Strugo R, Zerath E. Evolution of emergency medical calls during a pandemic – An emergency medical service during the COVID-19 outbreak. *Am J Emerg Med*. 2021;43:260-6.
- 14 Katayama Y, Kiyohara K, Kitamura T, Hayashida S, Shimazu T. Influence of the COVID-19 pandemic on an emergency medical service system: a population-based, descriptive study in Osaka, Japan. *Acute Med Surg*. 2020;7:e534.
- 15 Husson F, Le S, Pages J. Exploratory multivariate analysis by example using R. 2^a ed. Filadelfia, PA: Chapman & Hall/CRC; 2017.
- 16 Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61:344-9.
- 17 Sudre CH, Lee KA, Lochlainn MN, Varsavsky T, Murray B, Graham MS, et al. Symptom clusters in COVID-19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom Study app. *Sci Adv*. 2021;7:eabd4177.
- 18 Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López-Sampalo A, Yera-Bergua C. Predicting clinical outcome with phenotypic clusters in COVID-19 pneumonia: An analysis of 12,066 hospitalized patients from the Spanish Registry SEMI-COVID. *J Clin Med*. 2020;9:3488.
- 19 Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil JJ, Eid CM, García-Aguado M, Romero R, Huang J, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients hospitalised for COVID-19. *Age Ageing*. 2021;50:326-34.
- 20 Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCready J. Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2015957.
- 21 Kamran SM, Mirza ZEH, Moeed HA, Naseem A, Hussain M, Fazal IS. CALL score and RAS score as predictive models for Coronavirus disease 2019. *Cureus*. 2020;12:e11368.
- 22 Kotfis K, Williams-Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020;24:176.
- 23 Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2049-55.
- 24 Sinha P, Calfee CS, Cherian S, Brealey D, Cutler S. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1209-18.
- 25 Larsson E, Brattström O, Agvald-Öhman C, Grip J, Campoccia Jalde F, Strålin K. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to ICU in a tertiary hospital in Stockholm, Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65:76-81.
- 26 Porta-Etessam J, Núñez-Gil JJ, González García N, Fernandez-Perez C, Viana-Llamas MC, Eid CM. COVID-19 anosmia and gustatory symptoms as a prognosis factor: a subanalysis of the HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *Infection*. 2021;49:677-84.
- 27 De Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*. 2021;13:eabf83.
- 28 Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:81-95.
- 29 Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection in the United States: A multicenter cohort study. *Gastroenterology*. 2020;159:765-767.e2.
- 30 Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalized patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax*. 2021;76:920-9.