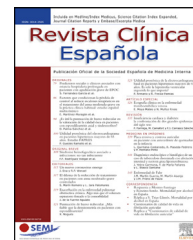




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

¿Qué factor predice mejor el pronóstico en pacientes con COVID-19: los biomarcadores analíticos o la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$?



M. Rubio-Rivas^{a,*}, J.M. Mora-Luján^b, A. Montero Sáez^a, M.D. Martín-Escalante^c, V. Giner Galvañ^d, G. Maestro de la Calle^e, M.L. Taboada Martínez^f, A. Muiño Míguez^g, C. Lumbreras-Bermejo^e, J.M. Antón-Santos^h y on behalf of the SEMI-COVID-19 Network[◇]

^a Department of Internal Medicine, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Department of Internal Medicine, Parc Sanitari Hospital del Mar, Barcelona, España

^c Department of Internal Medicine, Costa del Sol Hospital, Marbella, Málaga, España

^d Department of Internal Medicine, San Juan de Alicante University Hospital, Alicante, España

^e Department of Internal Medicine, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, España

^f Department of Internal Medicine, Cabueñes Hospital, Gijón, Asturias, España

^g Department of Internal Medicine, Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, España

^h Department of Internal Medicine, Infanta Cristina University Hospital, Parla, Madrid, España

Recibido el 16 de enero de 2024; aceptado el 19 de octubre de 2024

Disponible en Internet el 24 de enero de 2025

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$;
Inflamación;
Pronóstico;
Mortalidad

Resumen

Antecedentes: El estudio tenía como objetivo describir las características y los resultados de los pacientes según la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (PAFI) y el grado de inflamación.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo con datos de pacientes recogidos desde el 1 de marzo de 2020 hasta el 1 de marzo de 2023, del Registro Español SEMI-COVID-19. Se incluyeron en el estudio pacientes no nosocomiales con datos de PAFI (< 100 vs. 100-200 vs. 200-300 vs. > 300) que recibieron corticoides (CS) por COVID-19 en las primeras 48 h de ingreso. Cinco mil trescientos catorce pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio. El resultado primario fue la mortalidad intrahospitalaria.

Resultados: Se encontró mayor mortalidad intrahospitalaria en los grupos con PAFI < 100 (51,5 vs. 41,2 vs. 25,8 vs. 12,3%; $p < 0,001$). También requirieron más VMNI, VMI e ingreso en la UCI, y tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas. Los pacientes con PAFI > 300 y 4-5 criterios de alto riesgo presentaron mayor mortalidad que los pacientes con PAFI 200-300 y solo 1-2 criterios de inflamación analítica. Los factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad intrahospitalaria fueron la edad (OR = 1,06; 1,05-1,06), el grado de dependencia moderado (OR = 1,87; 1,49-2,33) y grave (OR = 2,64; 1,96-3,55), la dislipidemia (OR = 1,20; 1,03-1,39), mayor índice de Charlson (OR = 1,19; 1,14-1,24), taquipnea al ingreso (2,23; 1,91-2,61) mayor número de criterios de alto riesgo al ingreso y menor PAFI al ingreso. El sexo femenino (OR = 0,77; 0,65-0,90) y el uso de RDSV (OR = 0,72; 0,56-0,93) resultaron ser factores protectores.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mrubio@bellvitgehospital.cat (M. Rubio-Rivas).

◇ Los nombres de los componentes de la Red SEMI-COVID-19 están relacionados en el Anexo 1.

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2024.10.002>

0014-2565/© 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Conclusiones: A menor PAFI y mayor grado de inflamación en COVID-19, mayor mortalidad intra-hospitalaria. La escalada inflamatoria precede al deterioro respiratorio, y debería servir como predictor precoz de gravedad para decidir el uso de terapia antiinflamatoria/inmunosupresora. © 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

COVID-19;
PaO₂/FiO₂;
Inflammation;
Prognosis;
Mortality

Which one is a better predictor of prognosis in COVID-19: analytical biomarkers or PaO₂/FiO₂?

Abstract

Background: The study aimed to describe patient characteristics and outcomes by PaO₂/FiO₂ (PAFI) and degree of inflammation.

Methods: Retrospective cohort study with data on patients collected from March 1st, 2020 to March 1st, 2023, from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. Non-nosocomial patients with data on PAFI (<100 vs. 100-200 vs. 200-300 vs. >300) who received corticosteroids (CS) for COVID-19 in the first 48 h of admission were included in the study. 5,314 patients met the inclusion criteria for the present study. The primary outcome was in-hospital mortality.

Results: Higher in-hospital mortality was found in the groups with PAFI < 100 (51.5% vs. 41.2% vs. 25.8% vs. 12.3%, $P < .001$). They also required more NIMV, IMV, and ICU admission, and had longer hospital stays. Those patients with PAFI > 300 and 4-5 high-risk criteria presented higher mortality than the patients with PAFI 200-300 and only 1-2 criteria of analytical inflammation. Risk factors associated with higher in-hospital mortality were age (OR = 1.06; 1.05-1.06), moderate (OR = 1.87; 1.49-2.33) and severe (OR = 2.64; 1.96-3.55) degree of dependency, dyslipidemia (OR = 1.20; 1.03-1.39), higher Charlson index (OR = 1.19; 1.14-1.24), tachypnea on admission (2.23; 1.91-2.61), the higher number of high-risk criteria on admission, and lower PAFI on admission. Female gender (OR = 0.77; 0.65-0.90) and the use of RDSV (OR = 0.72; 0.56-0.93) were found to be protective factors.

Conclusions: The lower the PAFI and the higher the degree of inflammation in COVID-19, the higher the in-hospital mortality. Inflammatory escalation precedes respiratory deterioration and should serve as an early predictor of severity to deciding the use of anti-inflammatory/immunosuppressive therapy.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La epidemia de COVID-19 nos ha enseñado mucho en muy poco tiempo. Hemos determinado los principales factores de riesgo asociados a un mal pronóstico. Entre ellos figuran la edad, el sexo masculino, algunas enfermedades concomitantes (factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardíaca y pulmonar crónica, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, etc.) y algunos datos analíticos (linfopenia, cociente neutrófilos/linfocitos, creatinina, albúmina, dímero D, etc.)¹⁻⁷. Se han identificado algunos tratamientos con evidencia científica de mejoría pronóstica. Entre ellos figuran remdesivir (RDSV)⁸, corticoides (CS)⁹⁻¹² y tocilizumab (TCZ)¹²⁻²².

El cociente PaO₂/FiO₂ (PAFI) se ha identificado como factor pronóstico y se ha utilizado ampliamente un valor de corte de 300 para definir la gravedad²³⁻²⁶. Cada hospital ha seguido sus propios protocolos, que han ido cambiando con el tiempo y a medida que han ido surgiendo nuevas investigaciones. El uso de RDSV se ha generalizado, sobre todo

en los pacientes que acuden en los primeros días de síntomas. El uso de CS es casi universal a nivel hospitalario en estos pacientes. Sin embargo, la situación con TCZ ha sido más restrictiva. En general, se ha reservado para pacientes con PAFI < 300 y que presentaban algunos parámetros inflamatorios asociados. La determinación de los parámetros inflamatorios, el número de parámetros inflamatorios y los valores de corte han sido variables en cada hospital y en los ensayos realizados hasta la fecha.

El objetivo del presente estudio es describir inicialmente las características de los pacientes y sus resultados según el cociente PAFI y los grados de inflamación.

Materiales y métodos

Diseño del estudio, selección de los pacientes y recogida de datos

Estudio de cohortes retrospectivo con datos de pacientes recogidos y con seguimiento desde el 1 de marzo de

2020 hasta el 1 de marzo de 2023, del Registro Español SEMI-COVID-19. Las características de los pacientes incluidos en este registro se han descrito ampliamente con anterioridad²⁷. Se trata de un registro multicéntrico de ámbito nacional que incluye a más de 150 hospitales. Todos los pacientes incluidos fueron diagnosticados mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) realizada en una muestra nasofaríngea, esputo o lavado broncoalveolar. La recogida de datos de cada paciente en relación con los datos de laboratorio, los tratamientos y los resultados fue verificada por el investigador principal de cada centro mediante la revisión de las historias clínicas.

Todos los centros participantes en el registro recibieron la aprobación de los comités de ética pertinentes, incluido el Hospital Universitario de Bellvitge (PR 128/20).

Criterios de inclusión

Los pacientes incluidos en el presente estudio eran los pacientes no nosocomiales del registro con datos de PAFI que recibieron CS por COVID-19 en las primeras 48 h de ingreso como tratamiento de referencia.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión del estudio fueron pacientes con COVID-19 nosocomial y pacientes que no recibieron CS para la COVID-19 como tratamiento de referencia. También se excluyó a los pacientes sin datos de PAFI en el momento del ingreso hospitalario.

Tratamientos prescritos

Todos los pacientes recibieron CS. Las dosis de CS han variado a lo largo de la pandemia; se detallan en archivos complementarios. También se recogieron datos sobre RDSV o TCZ. Las dosis habituales de TCZ en nuestro país fueron de 4-8 mg/kg *vi*, generalmente en una sola dosis, aunque se permiten algunas dosis adicionales a criterio del médico responsable.

Los pacientes generalmente recibieron tratamiento de base con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis variables, también indicado.

Subgrupos según el cociente PAFI

Dividimos la cohorte según el cociente PAFI al ingreso. Los valores de corte se eligieron arbitrariamente para crear 4 grupos: PAFI < 100, PAFI = 100-200, PAFI = 200-300 y PAFI > 300.

Subgrupos por categorías de riesgo

Las 3 categorías de riesgo (bajo, intermedio y alto) se basan en 5 marcadores inflamatorios de la muestra de laboratorio obtenida al ingreso. Se han descrito exhaustivamente con anterioridad^{28,29}: cifra total de linfocitos, proteína C reactiva (CRP), lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina y dímero D (tabla S1). La categoría de alto riesgo se subdividió en

2: la categoría de alto riesgo para los pacientes que cumplían 1 o 2 criterios de alto riesgo y la categoría de muy alto riesgo adicional para los pacientes que cumplían entre 3 y 5 criterios de alto riesgo.

Definición de los resultados

El criterio de valoración principal de nuestro estudio fue la mortalidad intrahospitalaria. Los criterios de valoración secundarios fueron la necesidad de una cánula nasal de alto flujo (CNAF), ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva (VMI), ingreso en la UCI y duración de la estancia hospitalaria (DEH).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como números absolutos y porcentajes. Las variables continuas se expresaron como media más desviación estándar (DE), en caso de distribución paramétrica, o mediana (AIC), en caso de distribución no paramétrica. Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba de la χ^2 para las variables categóricas y la prueba de ANOVA o de Kruskal-Wallis, según procediera, para las variables continuas. Los valores de $p < 0,05$ indicaban significación estadística. Se utilizó una regresión logística binaria univariante y multivariante para identificar los factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Las variables con $p < 0,10$ en el estudio univariante se incluyeron en el estudio multivariante, más la edad y el sexo. Los datos ausentes se trataron con imputaciones múltiples.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa IBM SPSS® Statistics for Windows, versión 26.0. Armonk, NY, EE. UU.: IBM Corp.

Resultados

Datos generales y síntomas entre grupos

En marzo de 2023 el registro constaba de 26.619 pacientes; 7.400 pacientes presentaban datos de PAFI y 5.314 cumplían nuestros criterios de inclusión (tabla S1). Doscientos pacientes tenían PAFI < 100, 678 tenían PAFI 100-200, 2.226 tenían PAFI 200-300 y 2.210 tenían PAFI > 300 en el momento del ingreso. La mayoría de los pacientes pertenecían a las 3 primeras olas de la pandemia (tabla S2).

En la tabla 1 se muestran las diferencias entre los grupos. Se observaron diferencias en la edad basal entre los diferentes grupos (69,7 vs. 72,9 vs. 72,5 vs. 68,2; $p < 0,001$). También se observaron diferencias en el sexo entre los grupos (73,5 varones vs. 61,9 vs. 61,6 vs. 61,3%; $p < 0,001$), el grado de dependencia y varias enfermedades concomitantes.

En cuanto a los síntomas, y como era de esperar, los pacientes con PAFI < 100 presentaban con mayor frecuencia disnea (89,5 vs. 83,9% vs. 77 vs. 63,5%; $p < 0,001$), fiebre (83 vs. 73,9% vs. 73,1 vs. 72,5%; $p = 0,015$) y taquipnea (81 vs. 67,4% vs. 46,3 vs. 28,8%; $p < 0,001$). Alternativamente, los pacientes con PAFI > 300 presentaban más artromialgias (19 vs. 26,7% vs. 25 vs. 31,2%; $p < 0,001$), ageusia (5,5 vs. 9,9% vs. 9,5 vs. 11,7%; $p = 0,011$), anosmia (6 vs. 8% vs. 8,5 vs.

Tabla 1 Datos generales

	PAFI al ingreso				Valor de p
	PAFI < 100	PAFI 100-200	PAFI 200-300	PAFI > 300	
n	200 (3,8)	678 (12,8)	2,226 (41,9)	2,210 (41,6)	
Edad, mediana [AIC]	69,7 [60,8-78,3]	72,9 [60,4-82,8]	72,5 [61,7-82,8]	68,2 [54,9-79,9]	< 0,001
Sexo (hombres), n (%)	147 (73,5)	420 (61,9)	1,372 (61,6)	1,355 (61,3)	< 0,008
Días desde el inicio hasta el ingreso, mediana [AIC]	6 [4-9]	7 [4-10]	7 [4-9]	7 [4-9]	0,141
IMC, mediana [AIC]	29,8 [26,2-33,2]	29,4 [25,8-32,7]	29,4 [26,1-32,9]	29,1 [25,9-32,7]	0,124
Raza, n (%)					0,005
Raza blanca	174 (87)	622 (91,7)	2.062 (92,6)	1.987 (89,9)	
Raza negra	3 (1,5)	2 (0,3)	11 (0,5)	13 (0,6)	
Raza hispana	15 (7,5)	38 (5,6)	131 (5,9)	163 (7,4)	
Raza asiática	3 (1,5)	4 (0,6)	6 (0,3)	11 (0,5)	
Otros	5 (2,5)	12 (1,8)	16 (0,7)	36 (1,6)	
Tabaquismo, n (%)					0,003
Nunca ha fumado	123 (61,5)	437 (64,5)	1.486 (66,8)	1.516 (68,6)	
Exfumador	65 (32,5)	187 (27,6)	642 (28,8)	575 (26)	
Fumador activo	12 (6)	54 (8)	98 (4,4)	119 (5,4)	
Grado de dependencia, n (%)					< 0,001
Ninguno o leve	163 (81,5)	531 (78,3)	1.727 (77,6)	1.855 (83,9)	
Moderado	25 (12,5)	93 (13,7)	294 (13,2)	222 (10)	
Grave	12 (6)	54 (8)	205 (9,2)	133 (6)	
Hipertensión arterial, n (%)	125 (62,5)	407 (60)	1.344 (60,4)	1.155 (52,3)	< 0,001
Dislipidemia, n (%)	97 (48,5)	312 (46)	979 (44)	883 (40)	0,003
Diabetes mellitus, n (%)	57 (28,5)	184 (27,1)	576 (25,9)	472 (21,4)	< 0,001
Cardiopatía isquémica, n (%)	17 (8,5)	59 (8,7)	183 (8,2)	139 (6,3)	0,045
Insuficiencia cardíaca, n (%)	12 (6)	54 (8)	174 (7,8)	127 (5,7)	0,030
Nefropatía crónica, n (%)	11 (5,5)	31 (4,6)	61 (2,7)	67 (3)	0,026
Insuficiencia renal crónica grave, n (%)	9 (4,5)	44 (6,5)	153 (6,9)	119 (5,4)	0,147
Demencia, n (%)	13 (6,5)	69 (10,2)	232 (10,4)	161 (7,3)	0,001
Cáncer, n (%)	19 (9,5)	67 (9,9)	213 (9,6)	201 (9,1)	0,918
EPOC, n (%)	25 (12,5)	83 (12,2)	231 (10,4)	189 (8,6)	0,013
Asma, n (%)	13 (6,5)	54 (8)	162 (7,3)	163 (7,4)	0,896
SAOS, n (%)	24 (12)	53 (7,8)	165 (7,4)	152 (6,9)	0,065
Índice de Charlson, mediana [AIC]	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-2]	< 0,001

AIC: amplitud intercuartílica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal; Insuficiencia renal crónica grave: Creatinina > 300 mg/dl o diálisis; PAFI: PaO₂/FiO₂; SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño.

10,4%; p=0,033), cefalea (4,5 vs. 10,9% vs. 9,6 vs. 14,6%; p<0,001) y vómitos (3,5 vs. 4% vs. 5,8 vs. 7,1%; p=0,006) (tabla S3).

Pruebas analíticas entre grupos

Todos los pacientes se sometieron a un análisis de sangre basal compatible con la categoría de alto riesgo de inflamación. Se observaron diferencias significativas entre los grupos en la mediana basal de la cifra de linfocitos (800 × 10⁶/l vs. 800 vs. 850 vs. 980; p<0,001), CRP (176 vs. 124 mg/l vs. 102 vs. 70 mg/l; p<0,001), LDH (492 vs.

438 U/l vs. 373 vs. 316 U/l; p<0,001), ferritina (1.077 vs. 960 μg/l vs. 842 vs. 756 μg/l; p<0,01) y dímero-D (972 vs. 1.000 ng/ml vs. 810 vs. 651 ng/ml; p<0,001) (tabla S4).

Categorías de riesgo

Las 4 categorías de riesgo por PAFI se especifican en la tabla 2. Cabe destacar que a menor PAFI, más frecuente fue la categoría de riesgo muy alto (60 vs. 46,5% vs. 30,5 vs. 19,3%; p<0,001). El número de criterios analíticos de alto riesgo en cada uno de los grupos se muestra en la tabla S5.

Tabla 2 Categorías de riesgo analítico (basadas en la cifra total de linfocitos, CRP, LDH, ferritina y valores de dímero D) según PAFI

	PAFI al ingreso				Valor de p
	PAFI < 100	PAFI 100-200	PAFI 200-300	PAFI > 300	
Categoría de bajo riesgo, n (%)	0	4 (0,6)	13 (0,6)	26 (1,2)	< 0,001
Categoría de riesgo intermedio, n (%)	9 (4,5)	62 (9,1)	308 (13,8)	512 (23,2)	
Categoría de alto riesgo, 1-2 criterios, n (%)	71 (35,5)	297 (43,8)	1,226 (55,1)	1,245 (56,3)	
Categoría de riesgo muy alto, 3-5 criterios, n (%)	120 (60)	315 (46,5)	679 (30,5)	427 (19,3)	

CRP: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; PAFI: PaO₂/FiO₂.

Tratamientos entre grupos

Todos los pacientes del presente estudio fueron tratados con CS (tabla S6). Lógicamente, TCZ se prescribió más a los pacientes graves (25,5 vs. 17,8% vs. 17,6 vs. 13,7%; $p < 0,001$), habitualmente con una sola dosis de TCZ, pero se prescribieron dosis adicionales a algunos pacientes. La dosis y la duración del tratamiento con CS fueron diferentes en los grupos. Se observaron diferencias entre los grupos en la dosis máxima de prednisona (o equivalente) recibida (100 vs. 100 mg vs. 100 vs. 45 mg; $p < 0,001$), los días de tratamiento con CS (7 vs. 8 días vs. 9 vs. 10 días; $p < 0,001$) y la dosis acumulada (500 vs. 487 mg vs. 500 vs. 375 mg; $p < 0,001$).

Algunos pacientes recibieron RDSV concomitante (9,5 vs. 9,7% vs. 13,2 vs. 16,1%; $p < 0,001$). La mayoría de los pacientes recibieron HBPM, aunque hubo diferencias entre los grupos en las dosis profilácticas, intermedias o completas.

Resultados entre los grupos

Lógicamente se observó una mayor mortalidad intrahospitalaria en los grupos con PAFI < 100 (51,5 vs. 41,2% vs. 25,8 vs. 12,3%; $p < 0,001$). También precisaron más VMNI, VMI e ingresos en la UCI, y su estancia hospitalaria fue más prolongada (tabla S2 y tabla S7). La mortalidad intrahospitalaria según el cociente PAFI y las categorías de riesgo también se muestran en la tabla S7 y la figura 1. Además, la mortalidad intrahospitalaria por PAFI y el número de criterios de alto riesgo se muestran en la figura 2. Cabe destacar que los pacientes con PAFI > 300 y 4-5 criterios de alto riesgo presentaron mayor mortalidad que los pacientes con PAFI 200-300 y solo 1-2 criterios de inflamación analítica.

Los factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad intrahospitalaria fueron la edad (OR = 1,06; 1,05-1,06), el grado de dependencia moderado (OR = 1,87; 1,49-2,33) y grave (OR = 2,64; 1,96-3,55), la dislipemia (OR = 1,20; 1,03-1,39), mayor índice de Charlson (OR = 1,19; 1,14-1,24), taquipnea al ingreso (2,23; 1,91-2,61), mayor número de criterios de alto riesgo al ingreso y menor PAFI al ingreso (tabla 3).

El sexo femenino (OR = 0,77; 0,65-0,90) y el uso de RDSV (OR = 0,72; 0,56-0,93) resultaron ser factores protectores.

Discusión

Desde el comienzo de la pandemia, se consideró esencial identificar a los pacientes con probabilidades de presentar

COVID-19 grave, con una mayor tasa de ingresos en la UCI y una mayor mortalidad. Estas variables clínicas se identificaron rápidamente, y entre ellas destacaban la edad, el sexo masculino y diversas enfermedades concomitantes (factores de riesgo cardiovascular, cáncer, enfermedad cardiovascular, EPOC, obesidad, etc.). Posteriormente, se identificaron variables analíticas relacionadas con el estado respiratorio (PAFI), nutricional (albúmina, creatinina...) o inflamatorio (linfocitos, cociente neutrófilos/linfocitos, LDH, ferritina, dímero D, CRP, etc.). Los metaanálisis recientes identifican estos factores con perspectiva después de 4 años³⁻⁷.

El presente estudio pretende destacar la importancia de la inflamación analítica como factor predictivo de la gravedad en los pacientes ingresados por COVID-19, incluso por delante de su estado respiratorio. La COVID-19 suele manifestarse con un aumento gradual de la inflamación que precede al deterioro respiratorio; estos datos, utilizados con inteligencia, proporcionan información valiosa en una ventana de oportunidad que no debe pasarse por alto.

El cociente PAFI o estado respiratorio del paciente es un factor predictivo de la mortalidad útil, pero que llega tarde. Primero se produce un aumento gradual de la inflamación, seguido de un período de «hipoxemia feliz» y luego de la aparición de disnea³⁰. Necesitamos predictores previos a la enfermedad (características basales del paciente como edad, sexo, enfermedades concomitantes, etc.) y predictores al inicio de la enfermedad. Las agrupaciones de síntomas son útiles y, como se muestra en este estudio, también están relacionados con el estado respiratorio del paciente³¹. Pero, sin duda, el factor predictivo precoz más útil en la COVID-19 son los 5 parámetros de la inflamación analítica y en torno a ellos deben definirse las estrategias terapéuticas y los protocolos hospitalarios. De especial importancia es la definición de cuándo prescribir CS y TCZ, ya que estos son los 2 fármacos principales utilizados en la COVID-19 para bloquear el aumento de la inflamación. Está claro que los 5 biomarcadores analíticos tienen una función pronóstica evidente. Es difícil de saber cuál de ellos es más importante y sería una interesante línea de investigación. Lo que sí sabemos a través de estudios anteriores realizados por nuestro grupo es que existen diferentes grupos de inflamación a partir de los cuales se pueden intuir diferentes vías inflamatorias³¹. Es decir, no todos los pacientes se inflaman de la misma forma ni siguen un mismo patrón con los mismos parámetros inflamatorios en el mismo orden. Por este motivo, creemos que reviste especial importancia investigar los 5 parámetros en todos los análisis de sangre de los pacientes con COVID-19. Algunos pacientes presentan unos parámetros elevados

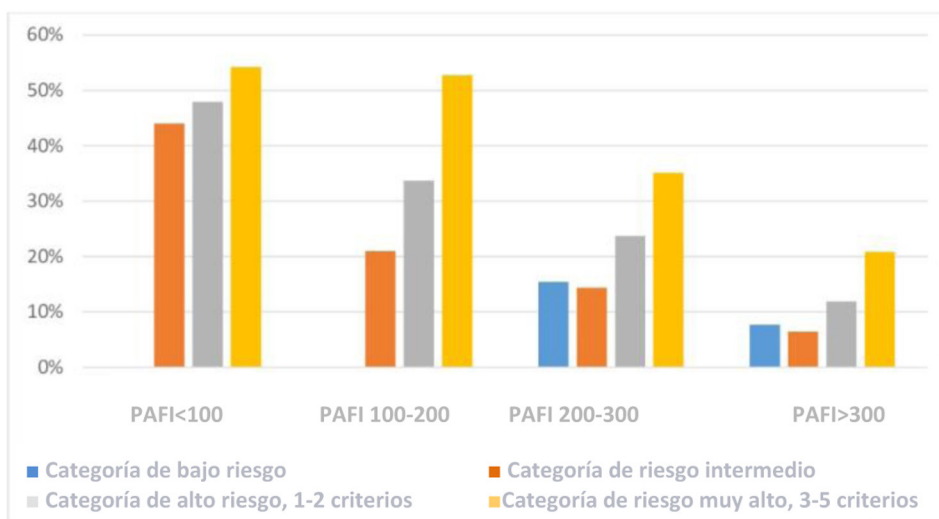


Figura 1 Mortalidad intrahospitalaria por PAFI y categoría de riesgo en la analítica al ingreso.

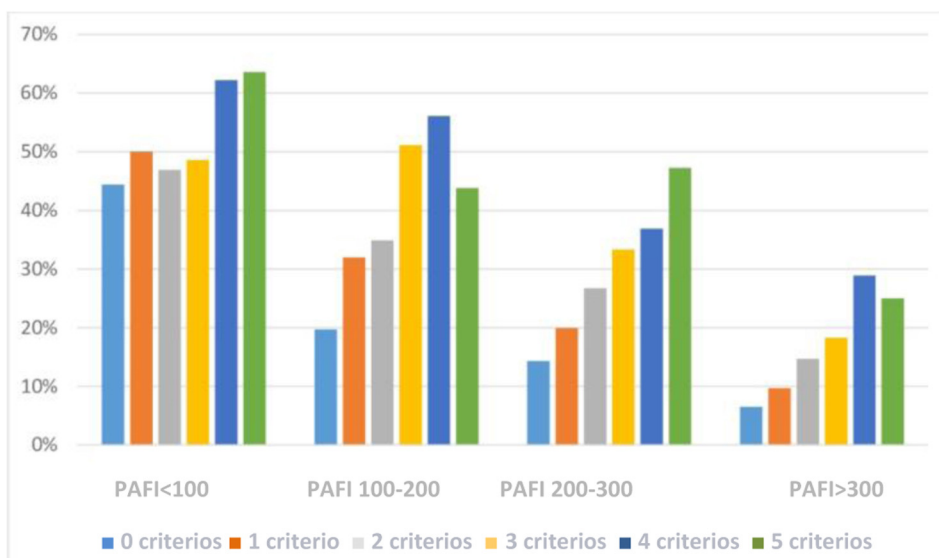


Figura 2 Mortalidad intrahospitalaria por PAFI y número de criterios de riesgo en la analítica al ingreso.

y otros pacientes presentan otros y, al principio, desconocemos cómo evolucionará cada uno.

Esperar al deterioro respiratorio para iniciar determinados tratamientos como el tratamiento con TCZ solo aumenta el riesgo y la mortalidad intrahospitalaria. Muchos protocolos hospitalarios no han permitido el uso de TCZ en $PAFI > 300$. Este era un valor de corte arbitrario que no estaba basado en datos científicos. A la luz de los resultados de este estudio, este es un claro error. Bastantes de estos pacientes que presentan una gran inflamación analítica, presentarán un aumento de la inflamación en los días posteriores y es posible que el tratamiento con TCZ llegue demasiado tarde para algunos de ellos. De hecho, los pacientes con $PAFI > 300$ y mayor grado de inflamación tuvieron mayor mortalidad que los pacientes con $PAFI$ 200-300 y menor grado de inflamación. Se necesitan más estudios para explorar este subgrupo de pacientes con $PAFI > 300$, pero una estrategia razonable sería tratar precozmente a los pacientes con criterios de

alto riesgo con CS y TCZ con independencia de su estado respiratorio.

Los pacientes que tardan en acudir al hospital con cocientes PAFI ya muy bajos tendrán una mortalidad elevada a pesar de un manejo correcto y precoz del arsenal terapéutico. Sin embargo, no debemos permitir que los pacientes que presentan un buen estado respiratorio empeoren e incluso mueran porque no reaccionamos a tiempo ante los datos analíticos de la inflamación que ya estaban disponibles en el momento del ingreso y que nos advertían de la evolución en los días posteriores.

Por último, son muy pocos los pacientes con grados bajos o intermedios de inflamación que presentan deterioro respiratorio y algunos incluso mueren. Nuestro estudio no permite estudiar las causas de la muerte de estos pacientes, pero es muy probable que se deba a factores de comorbilidad basales o a complicaciones durante el ingreso no relacionadas directamente con la COVID-19.

Tabla 3 Factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC del 95%)	Valor de p	OR (IC del 95%)	Valor de p
<i>Edad/año</i>	1,07 (1,06-1,07)	< 0,001	1,06 (1,05-1,06)	< 0,001
<i>Sexo (femenino)</i>	0,93 (0,82-1,06)	0,290	0,77 (0,65-0,90)	0,001
<i>IMC</i>	0,99 (0,98-1,01)	0,321		
<i>Tabaquismo</i>			NS	
Nunca ha fumado	1 ref.	< 0,001		
Exfumador	1,38 (1,20-1,59)	< 0,001		
Fumador activo	1,14 (0,86-1,52)	0,357		
<i>Grado de dependencia</i>				
Ninguno o leve	1 ref.	< 0,001	1 ref.	
Moderado	3,91 (3,28-4,66)	< 0,001	1,87 (1,49-2,33)	< 0,001
Grave	4,62 (3,74-5,70)	< 0,001	2,64 (1,96-3,55)	< 0,001
<i>Hipertensión arterial</i>	2,30 (2-2,64)	< 0,001	NS	
<i>Dislipemia</i>	1,69 (1,49-1,92)	< 0,001	1,20 (1,03-1,39)	0,021
<i>Diabetes mellitus</i>	1,62 (1,41-1,87)	< 0,001	NS	
<i>Cardiopatía isquémica</i>	2,26 (1,83-2,79)	< 0,001	NS	
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	2,64 (2,12-3,28)	< 0,001	NS	
<i>Nefropatía crónica</i>	1,40 (1,00-1,96)	0,049	NS	
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	2,87 (2,28-3,60)	< 0,001	NS	
<i>Demencia</i>	3,06 (2,52-3,72)	< 0,001	NS	
<i>Cáncer</i>	2,04 (1,68-2,48)	< 0,001	NS	
<i>EPOC</i>	2,11 (1,74-2,55)	< 0,001	NS	
<i>SAOS</i>	1,35 (1,08-1,70)	0,009	NS	
<i>Índice de Charlson</i>	1,36 (1,31-1,41)	< 0,001	1,19 (1,14-1,24)	< 0,001
<i>Taquipnea > 20 rpm</i>	3,15 (2,76-3,60)	< 0,001	2,23 (1,91-2,61)	< 0,001
<i>Remdesivir</i>	0,48 (0,39-0,60)	< 0,001	0,72 (0,56-0,93)	0,011
<i>TCZ</i>	0,98 (0,83-1,17)	0,852		
<i>PAFI al ingreso</i>				
> 300	1 ref.		1 ref.	
200-300	2,48 (2,11-2,90)	< 0,001	1,77 (1,48-2,12)	< 0,001
100-200	4,98 (4,08-6,08)	< 0,001	3,06 (2,42-3,87)	< 0,001
< 100	7,57 (5,58-10,26)	< 0,001	4,78 (3,35-6,81)	< 0,001
<i>Número de criterios de alto riesgo</i>				
0	1 ref.		1 ref.	
1	1,66 (1,29-2,14)	< 0,001	1,51 (1,14-2)	0,004
2	2,67 (2,11-3,42)	< 0,001	2,14 (1,63-2,81)	< 0,001
3	4,15 (3,24-5,32)	< 0,001	3,08 (2,32-4,07)	< 0,001
4	6,29 (4,76-8,32)	< 0,001	4,19 (3,03-5,78)	< 0,001
5	7,42 (4,45-12,37)	< 0,001	4,38 (2,46-7,81)	< 0,001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; PAFI: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño; TCZ: tocilizumab.

Creemos que, por alguna razón desconocida, los pacientes de edad avanzada y, por tanto, con más enfermedades concomitantes, presentan un mayor grado de inflamación analítica. Cuando estos parámetros analíticos se incluyen en un modelo multivariante, se demuestra que estos son, efectivamente, las principales variables de mal pronóstico. Este hecho podría explicar por qué los factores de riesgo considerados de mal pronóstico en la COVID-19 (especialmente algunas enfermedades concomitantes) no aparecen en nuestro análisis multifactorial.

El presente estudio tiene puntos fuertes evidentes, como una muestra amplia de pacientes y variables clínicas y analíticas procedentes de una fuente consolidada como el

Registro español SEMI-COVID-19. Además, la mayoría de los pacientes pertenecen a las 3 primeras olas de la pandemia y, por tanto, a un periodo previo a la vacunación en nuestro país. Es un escenario más realista que el periodo posterior en el que el efecto beneficioso de las vacunas atenuó el aumento gradual de la inflamación de nuestros pacientes, salvando así miles de vidas. El estudio también adoleció de ciertas limitaciones. En primer lugar, es un estudio retrospectivo. En segundo lugar, faltaban algunos datos analíticos. Esta limitación se redujo al mínimo mediante la realización de imputaciones múltiples. En tercer lugar, el estudio no se diseñó para evaluar la eficacia de tratamientos como RDSV, CS y TCZ, por lo que sus resultados de regre-

sión múltiple deben tomarse con reservas. En cuarto lugar, hay una infrarrepresentación de los pacientes de bajo riesgo en cada uno de los grupos, lo que a veces limita el análisis estadístico.

En conclusión, a menor PAFI y mayor grado de inflamación en la COVID-19, mayor mortalidad intrahospitalaria. El aumento gradual de la inflamación precede al deterioro respiratorio y debe servir como factor predictivo precoz de la gravedad para decidir sobre el uso de tratamiento antiinflamatorio/inmunodepresor.

Financiación

Esta investigación no ha recibido fondos específicos de entidades de financiación pertenecientes al sector público, comerciales ni sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Agradecimientos

Manifestamos nuestro agradecimiento a todos los investigadores que participan en el Registro SEMI-COVID-19. También damos las gracias al Centro Coordinador del Registro SEMI-COVID-19 por sus datos de control de calidad y su apoyo logístico y administrativo.

Anexo 1. Componentes del Registro SEMI-COVID-19

Coordinator of the SEMI-COVID-19 Registry: José Manuel Casas Rojo.

SEMI-COVID-19 Scientific Committee Members: José Manuel Casas Rojo, José Manuel Ramos Rincón, Carlos Lumbreras Bermejo, Jesús Millán Núñez-Cortés, Juan Miguel Antón Santos, Ricardo Gómez Huelgas.

Members of the SEMI-COVID-19 Group

H.U. de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Francesc Formiga, Narcís Homs, Abelardo Montero, Jose María Mora-Luján, Manuel Rubio-Rivas.

H. Costa del Sol. Marbella (Málaga)
Victoria Augustín Bandera, Javier García Alegría, Nicolás Jiménez-García, Jairo Luque del Pino, María Dolores Martín Escalante, Francisco Navarro Romero, Victoria Nuñez Rodríguez, Julián Olalla Sierra.

H.U. S. Juan de Alicante (Alicante)
Marisa Asensio Tomás, David Balaz, David Bonet Tur, Ruth Cañizares Navarro, Paloma Chazarra Pérez, Jesús Corbacho Redondo, Eliana Damonte White, María Escamilla Espínola, Leticia Espinosa Del Barrio, Pedro Jesús Esteve Atiénzar, Carles García Cervera, David Francisco García Núñez, Francisco Garrido Navarro, Vicente Giner Galvañ, Angie Gómez Uranga, Javier Guzmán Martínez, Isidro Hernández Isasi, Lourdes Lajara Villar, Verónica Martínez Sempere, Juan Manuel Núñez Cruz, Sergio Palacios Fernández, Juan Jorge

Peris García, Rafael Piñol Pleguezuelos, Andrea Riaño Pérez, José Miguel Seguí Ripoll, Azucena Sempere Mira, Philip Wikman-Jorgensen.

H.U. 12 de Octubre. Madrid
Paloma Agudo de Blas, Coral Arévalo Cañas, Blanca Ayuso, José Bascuñana Morejón, Samara Campos Escudero, María Carnevali Frías, Santiago Cossio Tejido, Borja de Miguel Campo, Carmen Díaz Pedroche, Raquel Díaz Simon, Ana García Reyne, Laura Ibarra Veganzones, Lucía Jorge Huerta, Antonio Lalueza Blanco, Jaime Laureiro Gonzalo, Jaime Lora-Tamayo, Carlos Lumbreras Bermejo, Guillermo Maestro de la Calle, Rodrigo Miranda Godoy, Barbara Otero Perpiña, Diana Paredes Ruiz, Marcos Sánchez Fernández, Javier Tejada Montes.

H. de Cabueñes. Gijón (Asturias)
Ana María Álvarez Suárez, Carlos Delgado Vergés, Rosa Fernandez-Madera Martínez, Eva M. Fonseca Aizpuru, Alejandro Gómez Carrasco, Cristina Helguera Amezuza, Juan Francisco López Caleyá, Diego López Martínez, María del Mar Martínez López, Aleida Martínez Zapico, Carmen Olabuenaga Iscar, Lucía Pérez Casado, María Luisa Taboada Martínez, Lara María Tamargo Chamorro.

H.U. Gregorio Marañón. Madrid
Laura Abarca Casas, Álvaro Alejandro de Oña, Rubén Alonso Beato, Leyre Alonso Gonzalo, Jaime Alonso Muñoz, Christian Mario Amodeo Oblitas, Cristina Ausín García, Marta Bacete Cebrián, Jesús Baltasar Corral, María Barrientos Guerrero, Alejandro D. Bendala Estrada, María Calderón Moreno, Paula Carrascosa Fernández, Raquel Carrillo, Sabela Castañeda Pérez, Eva Cervilla Muñoz, Agustín Diego Chacón Moreno, María Carmen Cuenca Carvajal, Sergio de Santos, Andrés Enríquez Gómez, Eduardo Fernández Carra-cedo, María Mercedes Ferreiro-Mazón Jenaro, Francisco Galeano Valle, Alejandra Garcia, Irene Garcia Fernandez-Bravo, María Eugenia García Leoni, María Gómez Antúnez, Candela González San Narciso, Anthony Alexander Gur-jian, Lorena Jiménez Ibáñez, Cristina Lavilla Olleros, Cristina Llamazares Mendo, Sara Luis García, Víctor Mato Jimeno, Clara Millán Nohales, Jesús Millán Núñez-Cortés, Sergio Moragón Ledesma, Antonio Muiño Míguez, Cecilia Muñoz Delgado, Lucía Ordieres Ortega, Susana Pardo Sánchez, Alejandro Parra Virto, María Teresa Pérez Sanz, Blanca Pinilla Llorente, Sandra Piqueras Ruiz, Guillermo Soria Fernández-Llamazares, María Toledano Macías, Neera Toledo Samaniego, Ana Torres do Rego, María Victoria Villalba García, Gracia Villarreal, María Zurita Etayo.

C.H.U. de Badajoz
Rafael Aragon Lara, Inmaculada Cimadevilla Fernández, Juan Carlos Cira García, Gema María García García, Julia Gonzalez Granados, Beatriz Guerrero Sánchez, Francisco Javier Monreal Periañez, María Josefa Pascual Pérez.

C.H.U. de Albacete
Jose Luis Beato Pérez, María Lourdes Sáez Méndez.

H. Royo Villanova. Zaragoza
Nicolás Alcalá Rivera, Anxela Crestelo Vieitez, Esther del Corral Beamonte, Jesús Díez Manglano, Isabel Fiteni Mera, María del Mar Garcia Andreu, Martin Gericó Aseguinolaza, Cristina Gallego Lezaun, Claudia Josa Laorden, Raul Martínez Murgui, Marta Teresa Matía Sanz.

H. Reg. Univ. de Málaga

M. Mar Ayala-Gutiérrez, Rosa Bernal López, José Bueno Fonseca, Verónica Andrea Buonaiuto, Luis Francisco Caballero Martínez, Lidia Cobos Palacios, Clara Costo Muriel, Francis de Windt, Ana Teresa Fernandez-Truchaud Christopel, Paula García Ocaña, Ricardo Gómez Huelgas, Javier Gorospe García, José Antonio Hurtado Oliver, Sergio Jansen-Chaparro, María Dolores López-Carmona, Pablo López Quirantes, Almudena López Sampalo, Elizabeth Lorenzo-Hernández, Juan José Mancebo Sevilla, Jesica Martín Carmona, Luis Miguel Pérez-Belmonte, Iván Pérez de Pedro, Araceli Pineda-Cantero, Carlos Romero Gómez, Michele Ricci, Jaime Sanz Cánovas.

H.U. La Paz. Madrid

Jorge Álvarez Troncoso, Francisco Arnalich Fernández, Francisco Blanco Quintana, Carmen Busca Arenzana, Sergio Carrasco Molina, Aranzazu Castellano Candalija, Germán Daroca Bengoa, Alejandro de Gea Grela, Alicia de Lorenzo Hernández, Alejandro Díez Vidal, Carmen Fernández Capitán, María Francisca García Iglesias, Borja González Muñoz, Carmen Rosario Herrero Gil, Juan María Herrero Martínez, Víctor Hontañón, María Jesús Jaras Hernández, Carlos Lahoz, Cristina Marcelo Calvo, Juan Carlos Martín Gutiérrez, Monica Martínez Prieto, Elena Martínez Robles, Araceli Menéndez Saldaña, Alberto Moreno Fernández, Jose Maria Mostaza Prieto, Ana Noblejas Mozo, Carlos Manuel Oñoro López, Esmeralda Palmier Peláez, Marina Palomar Pampyn, Maria Angustias Quesada Simón, Juan Carlos Ramos Ramos, Luis Ramos Ruperto, Aquilino Sánchez Purificación, Teresa Sancho Bueso, Raquel Sorriguieta Torre, Clara Itziar Soto Abanades, Yeray Untoria Tabares, Marta Varas Mayoral, Julia Vázquez Manau.

H. Clínico de Santiago de Compostela (A Coruña)

Maria del Carmen Beceiro Abad, Maria Aurora Freire Romero, Sonia Molinos Castro, Emilio Manuel Paez Guillan, María Pazo Nuñez, Paula María Pesqueira Fontán.

H.U. Reina Sofía. Córdoba

Antonio Pablo Arenas de Larriva, Pilar Calero Espinal, Javier Delgado Lista, Francisco Fuentes-Jiménez, María del Carmen Guerrero Martínez, María Jesús Gómez Vázquez, Jose Jiménez Torres, Laura Limia Pérez, José López-Miranda, Laura Martín Piedra, Marta Millán Orge, Javier Pascual Vinagre, Pablo Pérez-Martínez, María Elena Revelles Vilchez, Angela Rodrigo Martínez, Juan Luis Romero Cabrera, José David Torres-Peña.

C.A.U. de Salamanca

Gloria María Alonso Claudio, Víctor Barreales Rodríguez, Cristina Carbonell Muñoz, Adela Carpio Pérez, María Victoria Coral Orbes, Daniel Encinas Sánchez, Sandra Inés Revuelta, Miguel Marcos Martín, José Ignacio Martín González, José Ángel Martín Oterino, Leticia Moralejo Alonso, Sonia Peña Balbuena, María Luisa Pérez García, Ana Ramon Prados, Beatriz Rodríguez-Alonso, Ángela Romero Alegría, María Sánchez Ledesma, Rosa Juana Tejera Pérez.

H.U. Dr. Peset. Valencia

Juan Alberto Aguilera Ayllón, Arturo Artero, María del Mar Carmona Martín, María José Fabiá Valls, Maria de Mar Fernández Garcés, Ana Belén Gómez Belda, Ian López Cruz, Manuel Madrazo López, Elisabeth Mateo Sanchis, Jaume Micó

Gandia, Laura Piles Roger, Adela Maria Pina Belmonte, Alba Viana García.

H.U. Puerta de Hierro. Madrid

Ane Andrés Eisenhofer, Ana Arias Milla, Isolina Baños Pérez, Laura Benítez Gutiérrez, Javier Bilbao Garay, Jorge Calderón Parra, Alejandro Callejas Díaz, Erika Camacho Da Silva, M. Cruz Carreño Hernández, Raquel Castejón Díaz, María Jesús Citores Sánchez, Carmen Cubero Gozalo, Valentín Cuervas-Mons Martínez, Laura Dorado Doblado, Sara de la Fuente Moral, Alberto Díaz de Santiago, Itziar Diego Yagüe, Ignacio Donate Velasco, Ana María Duca, Pedro Durán del Campo, Gabriela Escudero López, Esther Expósito Palomo, Ana Fernández Cruz, Amy Galán Gómez, Sonia García Prieto, Beatriz García Revilla, Miguel Ángel García Viejo, Javier Gómez Irusta, Patricia González Merino, Edith Vanessa Gutiérrez Abreu, Isabel Gutiérrez Martín, Ángela Gutiérrez Rojas, Andrea Gutiérrez Villanueva, Jesús Herráiz Jiménez, Fátima Ibáñez Estélez, Pedro Laguna del Estal, M. Carmen Máinez Sáiz, Carmen de Mendoza Fernández, María Martínez Urbistondo, Fernando Martínez Vera, María Mateos Seirul-lo, Susana Mellor Pita, Patricia A. Mills Sánchez, Esther Montero Hernández, Alberto Mora Vargas, Victor Moreno-Torres Concha, Ignacio Morrás De La Torre, Elena Muñoz Rubio, Rosa Muñoz de Benito, Alejandro Muñoz Serrano, Pablo Navarro Palomo, Ilduara Pintos Pascual, Arturo José Ramos Martín-Vegue, Antonio Ramos Martínez, Celia Rodríguez Olleros, Alberto Roldán Montaud, Yolanda Romero Pizarro, Silvia Rosado García, Diana Ruiz de Domingo, David Sánchez Ortiz, Enrique Sánchez Chica, Irene Solano Almena, Elena Suanzes Martin, Yale Tung Chen, Pablo Tutor de Ureta, Ángela Valencia Alijo, Jose Manuel Vázquez Comendador, Juan Antonio Vargas Núñez.

H. Clínico San Carlos. Madrid

Inés Armenteros Yeguas, Javier Azaña Gómez, Julia Barrado Cuchillo, Irene Burruezo López, Noemí Cabello Clotet, Alberto E. Calvo Elías, Elpidio Calvo Manuel, Carmen María Cano de Luque, Cynthia Chocron Benbunan, Laura Dáns Vilan, Claudia Dorta Hernández, Ester Emilia Dubon Peralta, Vicente Estrada Pérez, Santiago Fernandez-Castelao, Marcos Oliver Fragiél Saavedra, José Luis García Klepzig, Maria del Rosario Iguarán Bermúdez, Esther Jaén Ferrer, Alejandro Maceín Rodríguez, Alejandro Marcelles de Pedro, Rubén Ángel Martín Sánchez, Manuel Méndez Bailón, Sara Miguel Álvarez, María José Nuñez Orantos, Carolina Olmos Mata, Eva Orviz García, David Oteo Mata, Cristina Outon González, Juncal Perez-Somarriba, Pablo Pérez Mateos, Maria Esther Ramos Muñoz, Xabier Rivas Regaira, Laura M. Rodríguez Gallardo, Iñigo Sagastagoitia Fornie, Alejandro Salinas Botrán, Miguel Suárez Robles, Maddalena Elena Urbano, Andrea María Vellisca González, Miguel Villar Martínez.

H.G.U. de Elda (Alicante)

Carmen Cortés Saavedra, Jennifer Fernández Gómez, Borja González López, María Soledad Hernández Garrido, Ana Isabel López Amorós, Santiago López Gil, María de los Reyes Pascual Pérez, Nuria Ramírez Perea, Andrea Torregrosa García.

Complejo Asistencial de Segovia

Daniel Monge Monge, Eva María Ferreira Pasos, Alba Varela García.

H. Miguel Servet. Zaragoza

Luis Sáez Comet, Laura Letona Giménez, Uxua Asín Samper, Gonzalo Acebes Repiso, José Miguel García Bruñén, Mónica Llorente Barrio, María Aranzazu Caudevilla Martínez, Jesús Javier González Igual, Rosa García Fenoll.

H.U. La Princesa. Madrid

María Aguilera García, Ester Alonso Monge, Jesús Álvarez Rodríguez, Claudia Álvarez Varela, Miquel Berniz Gòdia, Marta Briega Molina, Marta Bustamante Vega, Jose Curbelo, Alicia de las Heras Moreno, Ignacio Descalzo Godoy, Alexia Constanza Espiño Álvarez, Ignacio Fernández Martín-Caro, Alejandra Franquet López-Mosteiro, Gonzalo Galvez Marquez, María José García Blanco, Yaiza García del Álamo Hernández, Clara García-Rayó Encina, Noemí Gilabert González, Carolina Guillermo Rodríguez, Nicolás Labrador San Martín, Manuel Molina Báez, Carmen Muñoz Delgado, Pedro Parra Caballero, Javier Pérez Serrano, Laura Rabes Rodríguez, Pablo Rodríguez Cortés, Carlos Rodríguez Franco, Emilia Roy-Vallejo, Monica Rueda Vega, Aresio Sancha Lloret, Beatriz Sánchez Moreno, Marta Sanz Alba, Jorge Serrano Ballesteros, Alba Somovilla, Carmen Suarez Fernández, Macarena Vargas Tirado, Almudena Villa Marti.

H. Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid)

José Francisco Pascual Pareja, Isabel Perales Fraile, Arturo Muñoz Blanco, Rafael del Castillo Cantero, José Luis Valle López, Isabel Rábago Lorite, Rebeca Fuerte Martínez, Inés Suárez García, Llanos Soler Rangel.

H.U. de A Coruña

Alicia Alonso Álvarez, Olaya Alonso Juarros, Ariadna Arévalo López, Carmen Casariego Castiñeira, Ana Cerezales Calviño, Marta Contreras Sánchez, Ramón Fernández Varela, Santiago J. Freire Castro, Ana Padín Trigo, Rafael Prieto Jarel, Fátima Raad Varea, Ignacio Ramil Freán, Laura Ramos Alonso, Francisco Javier Sanmartín Pensado, David Vieito Porto.

H. Moisès Broggi. Sant Joan Despí (Barcelona)

Judit Aranda Lobo, Lucía Fera Casanovas, Jose Loureiro Amigo, Miguel Martín Fernández, Isabel Oriol Bermúdez, Melani Pestaña Fernández, Nicolas Rhyman, Nuria Vázquez Piqueras.

H. de Pozoblanco (Córdoba)

José Nicolás Alcalá Pedrajas, Antonia Márquez García, Inés Vargas.

H.U. Río Hortega. Valladolid

Irene Arroyo Jiménez, Marina Cazorla González, Marta Cobos-Siles, Luis Corral-Gudino, Pablo Cubero-Morais, María González Fernández, José Pablo Miramontes González, Marina Prieto Dehesa, Pablo Sanz Espinosa.

H. Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

Sonia Casallo Blanco, Jeffrey Oskar Magallanes Gamboa, Cristina Salazar Mosteiro, Andrea Silva Asiain.

H.U. Infanta Cristina. Parla (Madrid)

Juan Miguel Antón Santos, Ana Belén Barbero Barrera, Blanca Beamonte Vela, Coralía Bueno Muiño, Charo Burón Fernández, Ruth Calderón Hernáiz, Irene Casado López, José Manuel Casas Rojo, Andrés Cortés Troncoso, Pilar Cubo Romano, Francesco Deodati, Alejandro Estrada Santiago,

Gonzalo García Casasola Sánchez, Elena García Guijarro, Francisco Javier García Sánchez, Pilar García de la Torre, Mayte de Guzmán García-Monge, Davide Luordo, María Mateos González, José A. Melero Bermejo, Cruz Pastor Valverde, José Luis Pérez Quero, Fernando Roque Rojas, Lorea Roteta García, Elena Sierra Gonzalo, Francisco Javier Teigell Muñoz, Juan Vicente de la Sota, Javier Villanueva Martínez.

H. de Urduliz Alfredo Espinosa (Vizcaya)

Miriam García Gómez, Pablo Ramírez Sánchez, Gorka Arroita Gonzalez, Alazne Lartategi Iraurgi, Asier Aranguren Arostegui, Paula Arriola Martínez, Isabel María Portales Fernández, Esther Martínez Becerro, Amalur Iza Jiménez, Cristian Vidal Núñez, María Aparicio López, Eduardo García López, M. Soledad Azcona Losada, Beatriz Ruiz Estévez.

H. Virgen de la Salud. Toledo

Ana Maria Alguacil Muñoz, Marta Blanco Fernández, Verónica Cano, Ricardo Crespo Moreno, Fernando Cuadra Garcia-Tenorio, Blanca Díaz-Tendero Nájera, Raquel Estévez González, María Paz García Butenegro, Alberto Gato Díez, Verónica Gómez Caverzaschi, Piedad María Gómez Pedraza, Julio González Moraleja, Raúl Hidalgo Carvajal, Patricia Jiménez Aranda, Raquel Labra González, Áxel Legua Caparachini, Pilar Lopez Castañeyra, Agustín Lozano Ancin, Jose Domingo Martin Garcia, Cristina Morata Romero, María Jesús Moya Saiz, Helena Moza Moríñigo, Gemma Muñoz Nicolás, Enriqueta Muñoz Platon, Filomena Oliveri, Elena Ortiz Ortiz, Raúl Perea Rafael, Pilar Redondo Galán, María Antonia Sepulveda Berrocal, Vicente Serrano Romero de Ávila, Pilar Toledano Sierra, Yamilex Urbano Aranda, Jesús Vázquez Clemente, Carmen Yera Bergua.

H. de Sagunto (Valencia)

Enrique Rodilla Sala, Jose María Pascual Izuel, Zineb Karroud Zamrani.

H.U. Son Llätzer. Palma de Mallorca

Andrés de la Peña Fernández, Almudena Hernández Milián.

H. Santa Marina. Bilbao

María Areses Manrique, Ainara Coduras Erdozain, Ane Labirua-Iturburu Ruiz.

H. Juan Ramón Jiménez. Huelva

Francisco Javier Bejarano Luque, Francisco-Javier Carrasco-Sánchez, Mercedes de-Sousa-Baena, Jaime Díaz Leal, Aurora Espinar Rubio, María Franco Huertas, Juan Antonio García Bravo, Andrés González Macías, Encarnación Gutiérrez Jiménez, Alicia Hidalgo Jiménez, Constantino Lozano Quintero, Carmen Mancilla Reguera, Francisco Javier Martínez Marcos, Francisco Muñoz Beamud, María Pérez-Aguilar, Alícia Pérez Jiménez, Virginia Rodríguez Castaño, Álvaro Sánchez de Alcázar del Río, Leire Toscano Ruiz.

H. San Pedro. Logroño (La Rioja)

Diana Alegre González, Irene Ariño Pérez de Zabalza, Sergio Arnedo Hernández, Jorge Collado Sáenz, Beatriz Dendarina, Marta Gómez del Mazo, Iratxe Martínez de Narvajás Urra, Sara Martínez Hernández, Estela Menéndez Fernández, José Luis Peña Somovilla, Elisa Rabadán Pejenaute.

H. del Henares. Coslada (Madrid)

Jesús Ballano Rodríguez-Solís, Luis Cabeza Osorio, María del Pilar Fidalgo Montero, M. Isabel Fuentes Soriano, Erika

Esperanza Lozano Rincón, Ana Martín Hermida, Jesús Martínez Carrilero, José Ángel Pestaña Santiago, Manuel Sánchez Robledo, Patricia Sanz Rojas, Nahum Jacobo Torres Yebes, Vanessa Vento.

H.U. Ramón y Cajal. Madrid

Luis Fernando Abrego Vaca, Ana Andréu Arnanz, Octavio Arce García, Marta Bajo González, Pablo Borque Sanz, Alberto Cozar Llisto, Sonia de Pedro Baena, Beatriz Del Hoyo Cuenda, Martín Fabregate-Fuente, María Alejandra Gamboa Osorio, Isabel García Sánchez, Andrés González García, Oscar Alberto López Cisneros, Luis Manzano, Miguel Martínez-Lacalzada, Borja Merino Ortiz, Jimena Rey-García, Elisa Riera González, Cristina Sánchez Díaz, Grisell Starita Fajardo, Cecilia Suárez Carantoña, Adrian Viteri-Noël, Svetlana Zhilina Zhilina.

H.U. Torrevieja (Alicante)

Julio César Blázquez Encinar.

H. HLA Moncloa. Madrid

Carmen Martínez Cilleros, Isabel Jiménez Martínez, Teresa García Delange.

C.H.U. Ourense

Raquel Fernández González, Amara González Noya, Carlos Hernández Cerón, Isabel Izuzquiza Avanzini, Ana Latorre Díez, Pablo López Mato, Ana María Lorenzo Vizcaya, Daniel Peña Benítez, Milagros María Peña Zemsch, Lucía Pérez Expósito, Marta Pose Bar, Lara Rey González, Laura Rodrigo Lara.

H.U. La Fe. Valencia

Dafne Cabañero, María Calabuig Ballester, Pascual Císcar Fernández, Ricardo Gil Sánchez, Marta Jiménez Escrig, Cristina Marín Amela, Laura Parra Gómez, Carlos Puig Navarro, José Antonio Todolí Parra.

C. Asistencial de Zamora

Carlota Tuñón de Almeida, María Esther Fraile Villarejo, Victoria Palomar Calvo, Sara Pintos Otero, Beatriz García López, Carlos Aldasoro Frías, Víctor Madrid Romero, Luis Arribas Pérez, Emilia Martínez Velado.

H. de Mataró. Barcelona

Raquel Aranega González, Ramon Boixeda, Javier Fernández Fernández, Carlos Lopera Mármol, Marta Parra Navarro, Ainhoa Rex Guzmán, Aleix Serrallonga Fustier.

H. Público de Monforte de Lemos (Lugo)

José López Castro, Manuel Lorenzo López Reboiro, Cristina Sardiña González.

C.H.U. de Ferrol (A Coruña)

Hortensia Alvarez Diaz, Tamara Dalama Lopez, Estefanía Martul Pego, Carmen Mella Pérez, Ana Pazos Ferro, Sabela Sánchez Trigo, Dolores Suarez Sambade, Maria Trigas Ferrin, Maria del Carmen Vázquez Friol, Laura Vilariño Maneiro.

H. Alto Guadalquivir. Andújar (Jaén)

Begoña Cortés Rodríguez.

H. Infanta Margarita. Cabra (Córdoba)

María Esther Guisado Espartero, Lorena Montero Rivas, María de la Sierra Navas Alcántara, Raimundo Tirado-Miranda.

H.U. San Agustín. Avilés (Asturias)

Marta Nataya Solís Marquín, Víctor Arenas García, Demelsa Blanco Suárez, Natalia García Arenas, Paula Martínez García, David Castrodá Copa, Andrea Álvarez García, Jaime Casal Álvarez, María Jose Menéndez Calderón, Raquel García Noriega, María Caño Rubia, Joaquín Llorente García, Luis Trapiella Martínez, José Ferreiro Celeiro, Diego Eduardo Olivo Aguilar, Irene Maderuelo Riesco, Juan Valdés Bécares, Alba Barragán Mateos, Andrés Astur Treceño García.

H.U. Ntra. Sra. Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Joaquín Delgado Casamayor, Diego García Silvera, Andrea Afonso Díaz, Carolina Hernández Carballo, Alicia Tejera, María José Monedero Prieto, María Blanca Monereo Muñoz, José Manuel Del Arco Delgado, Daniel Rodríguez Díaz, Marta Bethencourt Feria, Francisco Javier Herrera Herrera, María de la Luz Padilla Salazar, Rubén Hernández Luis, Eduardo Mauricio Calderón Ledezma, María del Mar López Gámez, Laura Torres Hernández, Sara Castaño Pérez, Selena Gala Aguilera García, Guillermo Castro Gainett, Alba Gómez Hidalgo, Julia Marfil Daza, Marcelino Hayek Peraza.

H.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Reyes Aparicio Santos, Máximo Bernabeu-Wittel, Santiago Rodríguez Suárez, María Nieto, Luis Giménez Miranda, Rosa María Gámez Mancera, Fátima Espinosa Torre, Carlos Hernandez Quiles, Concepción Conde Guzmán, Juan Delgado de la Cuesta, Jara Eloisa Terneró Vega, María del Carmen López Ríos, Pablo Díaz Jiménez, Bosco Baron Franco, Carlos Jiménez de Juan, Sonia Gutiérrez Rivero, Julia Lanseros Tenllado, Verónica Alfaro Lara, Aurora González Estrada.

H. Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

Javier Ena, José Enrique Gómez Segado.

C. Asist. Univ. de León

Ángel Luis Martínez González, Beatriz Vicente Montes, Rosario María García Die, Alberto Muela Molinero, Manuel Martín Regidor, Raquel Rodríguez Díez.

H. del Tajo. Aranjuez (Madrid)

Ruth González Ferrer, Virginia Gracia Lorenzo, Raquel Monsalvo Arroyo.

H. San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)

Marcos Guzmán García, Francisco Javier Vicente Hernández.

H. Torrecárdenas. Almería

Bárbara Hernández Sierra, Luis Felipe Díez García, Iris El Attar Acedo, Carmen Mar Sánchez Cano.

H. Dr. José Molina Orosa. Arrecife (Lanzarote)

Virginia Herrero García, Berta Román Bernal.

H. Clinic Barcelona

Júlia Calvo Jiménez, Emmanuel Coloma Bazán, Aina Capdevila Reniu, Joan Ribot Grabalosa, Joaquim Fernández Solà, Irene Carbonell De Boule, Cristina Gabara Xancó, Olga Rodríguez Núñez.

H. Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

Carlos Jorge Ripper.

H.U. Marqués de Valdecilla. Santander

Marta Fernández-Ayala Novo, José Javier Napal Lecumberri, Nuria Puente Ruiz, José Riancho, Isabel Sampedro García.

H. General Defensa. Zaragoza
Anyuli Gracia Gutiérrez, Leticia Esther Royo Trallero.

H.U. Virgen de las Nieves. Granada
Pablo Conde Baena, Joaquín Escobar Sevilla, Laura Gallo Padilla, Patricia Gómez Ronquillo, Pablo González Bustos, María Navío Botías, Jessica Ramírez Taboada, Mar Rivero Rodríguez.

H.U. C. de Asturias. Oviedo
Víctor Asensi Álvarez, Noelia Morán Suárez, Sara Rodríguez Suárez, Silvia Suárez Díaz, Lucía Suárez Pérez, María Folgueras Gómez, Claudia Moran Castaño, Lucía Meijide Rodríguez, Carlos Vázquez, Itxasne Cabezón Estévez, Carmen Yllera Gutiérrez, María Martínez Sela.

H. Valle del Nalón. Riaño-Langreo (Asturias)
Sara Fuente Cosío, César Manuel Gallo Álvaro, Julia Lobo García, Antía Pérez Piñeiro.

H.U. Severo Ochoa. Leganés (Madrid)
Yolanda Casillas Viera, Lucía Cayuela Rodríguez, Carmen de Juan Álvarez, Gema Flox Benitez, Laura García Escudero, Juan Martín Torres, Patricia Moreira Escriche, Susana Plaza Canteli, M Carmen Romero Pérez.

H.G.U. de Castellón
Jorge Andrés Soler, Marián Bennisar Remolar, Alejandro Cardenal Álvarez, Daniela Díaz Carlotti, María José Esteve Gimeno, Sergio Fabra Juana, Paula García López, María Teresa Guinot Soler, Daniela Palomo de la Sota, Guillem Pascual Castellanos, Ignacio Pérez Catalán, Celia Roig Martí, Paula Rubert Monzó, Javier Ruiz Padilla, Nuria Tornador Gaya, Jorge Usó Blasco.

H. Francesc de Borja. Gandía (Valencia)
M Angeles Martinez Pascual, Leyre Jorquer Vidal.

H. de Palamós (Girona)
Ana Alberich Conesa, Mari Cruz Almendros Rivas, Miquel Hortos Alsina, José Marchena Romero, Anabel Martín-Urda Díez-Canseco.

H. Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

H. Platón. Barcelona Ana Suárez Lombrana.

H.U. del Vinalopó. Elche (Alicante)
Francisco Amorós Martínez, Erika Ascuña Vázquez, José Carlos Escribano Stablé, Adriana Hernández Belmonte, Ana Maestre Peiró, Raquel Martínez Goñi, M. Carmen Pacheco Castellanos, Bernardino Soldan Belda, David Vicente Navarro.

H.U. del Sureste. Arganda del Rey (Madrid)
Jon Cabrejas Ugartondo, Ana Belén Mancebo Plaza, Arturo Noguerado Asensio, Bethania Pérez Alves, Natalia Vicente López.

H. Parc Tauli. Sabadell (Barcelona)
Francisco Epelde, Isabel Torrente.

H.U. Quironsalud Madrid
Pablo Guisado Vasco, Ana Roda Santacruz, Ana Valverde Muñoz.

H. Santa Bárbara. Soria
Marta León Téllez.

H. Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante)
M. José Esteban Giner.

H. San Pedro de Alcántara. Cáceres
Eva García Sardón, Javier Galán González, Luis Gámez Salazar, Angela Agea Garcia, Itziar Montero Días, Álvaro Santaella Gómez, Marta Correa Matos, Selene Núñez Gaspar, Antonio González Nieto.

H. Asepeyo Coslada (Madrid)
Alejo Erice Calvo-Sotelo.

H.U. Lucus Augusti. Lugo
Raquel Gómez Méndez, Ana Rodríguez Álvarez.

H.U. de Canarias. Sta. Cruz de Tenerife
Onán Pérez Hernández, Alina Pérez Ramírez, María Can delaria Martín González, Miguel Nicolas Navarrete Lorite, Lourdes González Navarrete, Julio Cesar Alvisa Negrin, José Fernando Armas González, Iballa Jiménez, Paula Ortega Toledo, Esther Martín Ponce.

H. Clínico Universitario de Valladolid
Xjoylin Teresita Egües Torres, Sara Gutiérrez González, Cristina Novoa Fernández, Pablo Tellería Gómez.

H. Comarcal de Blanes (Girona)
Oriol Alonso Gisbert, Mercé Blázquez Llistosella, Pere Comas Casanova, Angels García Flores, Anna García Hinojo, Ana Inés Méndez Martínez, María del Carmen Nogales Nieves, Agnès Rivera Austrui, Alberto Zamora Cervantes.

H. do Salnes. Vilagarcía de Arousa (Pontevedra)
Vanessa Alende Castro, Ana María Baz Lomba, Ruth Brea Aparicio, Marta Fernández Morales, Jesús Manuel Fernández Villar, María Teresa López Monteagudo, Cristina Pérez García, Lorena Rodríguez Ferreira, Diana Sande Llovo, María Begoña Valle Feijoo.

H. de Poniente. El Ejido (Almería)
Juan Antonio Montes Romero, José Luis Serrano Carrillo de Albornoz, Manuel Jesús Soriano Pérez, Encarna Sánchez Martín.

H. Virgen del Mar. Madrid
Thamar Capel Astrua, Paola Tatiana García Giraldo, María Jesús González Juárez, Victoria Márquez Fernández, Ada Viviana Romero Echevarry.

H.U. HM Montepríncipe
José F. Varona Arche.

H. de Montilla (Córdoba)
Adrián Montaña Martínez.

H. Infanta Elena. Huelva
María Gloria Rojano Rivero.

H. Sierrallana. Torrelavega (Cantabria)
Reina Valle Bernad, Cristina Limia, Cristina Amado Fernández, Andrea Tejero Fernández, Lucía Paz Fajardo, Tomás de Vega Santos.

H. de la Axarquía. Vélez-Málaga (Málaga)
Antonio López Ruiz.

H. Quironsalud A Coruña
Hector Meijide Míguez.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rce.2024.10.002>.

Bibliografía

- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62.
- Díaz-Simón R, Lalueza A, Lora-Tamayo J, Rubio-Rivas M, Mendo CL, Martínez MLT, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Respiratory Failure in a Cohort of Young Patients Requiring Hospital Admission with SARS-CoV2 Infection in Spain: Results of the Multicenter SEMI-COVID-19 Registry. *J Gen Intern Med*. 2021;36:3080–7.
- Li AB, Yang B, Li Y, Huynh R, Shim S, Lo K, et al. A network meta-analysis of association between cardiometabolic risk factors and COVID-19 outcome severity. *J Diabetes*. 2023;15:968–77.
- Mehri A, Sotoodeh Ghorbani S, Farhadi-Babadi K, Rahimi E, Barati Z, Taherpour N, et al. Risk Factors Associated with Severity and Death from COVID-19 in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J Intensive Care Med*. 2023;38:825–37.
- Kowsar R, Rahimi AM, Sroka M, Mansouri A, Sadeghi K, Bonakdar E, et al. Risk of mortality in COVID-19 patients: A meta- and network analysis. *Sci Rep*. 2023;13:2138.
- Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulou K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev*. 2022;31, 220098.
- Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21:855.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813–26.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693–704.
- Mora-Luján JM, Tuells M, Montero A, Formiga F, Homs NA, Albà-Albalade J, et al. High-Dose Methylprednisolone Pulses for 3 Days vs. Low-Dose Dexamethasone for 10 Days in Severe, Non-Critical COVID-19: A Retrospective Propensity Score Matched Analysis. *J Clin Med*. 2021;10:4465.
- Lavilla Olleros C, Ausín García C, Bendala Estrada AD, Muñoz A, Wikman Jørgensen PE, Fernández Cruz A, et al. Use of glucocorticoids megadoses in SARS-CoV-2 infection in a spanish registry: SEMI-COVID-19. *PLoS One*. 2022;17, e0261711.
- Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, Montero A, Aguilar García JA, Méndez Bailón M, Fernández Cruz A, et al. The Use of Corticosteroids or Tocilizumab in COVID-19 Based on Inflammatory Markers. *J Gen Intern Med*. 2022;37:168–75.
- Rubio-Rivas M, Ronda M, Padulles A, Mitjavila F, Riera-Mestre A, García-Forero C, et al. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness. *Int J Infect Dis*. 2020;101:290–7.
- Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic review and meta-analysis-first update. *Clin Microbiol Infect*. 2021. S1198-743X(21)00204-4.
- Rubio-Rivas M, Forero CG, Mora-Luján JM, Montero A, Formiga F, Homs NA, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2021;41:884–906.
- Pomponio G, Ferrarini A, Bonifazi M, Moretti M, Salvi A, Giacometti A, et al. Tocilizumab in COVID-19 interstitial pneumonia. *J Intern Med*. 2021;289:738–46. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13231>.
- Perrone F, Piccirillo MC, Ascierto PA, Salvarani C, Parrella R, Marata AM, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial. *J Transl Med*. 2020;18:405.
- Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al.; REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021. NEJMoa2100433.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. NEJMoa2028700.
- Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): An open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021. S2213-2600(21)00081-3.
- Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: A randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021;15:486–94.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637–45.
- Sinatti G, Santini SJ, Tarantino G, Picchi G, Cosimini B, Ranfone F, et al. PaO₂/FiO₂ ratio forecasts COVID-19 patients' outcome regardless of age: A cross-sectional, monocentric study. *Intern Emerg Med*. 2022;17:665–73.
- Sartini S, Massobrio L, Cutuli O, Campodonico P, Bernini C, Sartini M, et al. Role of SatO₂, PaO₂/FiO₂ Ratio and PaO₂ to Predict Adverse Outcome in COVID-19: A Retrospective, Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:11534.
- Zinellu A, De Vito A, Scano V, Paliogiannis P, Fiore V, Madeddu G, et al. The PaO₂/FiO₂ ratio on admission is independently associated with prolonged hospitalization in COVID-19 patients. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15:353–9.
- Russo A, Pisaturo M, De Luca I, Schettino F, Maggi P, Numis FG, et al. Lactate dehydrogenase and PaO₂/FiO₂ ratio at admission helps to predict CT score in patients with COVID-19: An observational study. *J Infect Public Health*. 2023;16:136–42.
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbrales-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020;220:480–94.
- Rubio-Rivas M, Corbella X, Formiga F, Menéndez Fernández E, Martín Escalante MD, Baños Fernández I, et al. Risk categories in COVID-19 based on degrees of inflammation. Data on more than 17,000 patients from the Spanish SEMI-COVID-19 registry. *J Clin Med*. 2021;10:2214.
- Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, Formiga F, Arévalo-Cañas C, Lebrón Ramos JM, Villalba García MV, et al.; SEMI-COVID-19 Network. WHO Ordinal Scale and Inflammation Risk Categories in COVID-19. Comparative Study of the Severity Scales. *J Gen Intern Med*. 2022;37:1980–7. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-022-07511-7>.
- Dhont S, Derom E, van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of "happy" hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21:198.
- Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, Formiga F, Corrales González MÁ, García Andreu MDM, Moreno-Torres V, et al. Clusters of inflammation in COVID-19: Descriptive analysis and prognosis on more than 15,000 patients from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Intern Emerg Med*. 2022;17:1115–271.