

ORIGINAL

Procalcitonina es superior a recuento linfocitario, índice neutrófilo/linfocito y proteína C reactiva para la predicción de mortalidad a 30 días de pacientes con COVID-19 en el servicio de urgencias

Pedro López-Ayala^{1*}, Ana Alcaraz-Serna^{2*}, Adrián Valls Carbó³, M^a Ángeles Cuadrado Cenzual^{4,5}, María José Torrejón Martínez⁴, Amanda López Picado⁶, Carmen Martínez Valero⁶, Juande D. Miranda⁷, Cristina Díaz del Arco³, Gabriel Cozar López⁹, María del Mar Suárez-Cadenas^{6,9}, Pablo Jerez Fernández⁹, Beatriz Angós⁹, Esther Rodríguez Adrada⁶, Eduardo Cardassay⁹, Enrique del Toro⁹, David Chaparro⁹, María Teresa Montalvo Moraleda⁸, Carolina Espejo Paeres¹⁰, Miguel Ángel García Briñón^{6,9}, Víctor Hernández Martín-Romo¹¹, Luis Ortega^{4,5}, Cristina Fernández Pérez¹², Mercedes Martínez-Novillo^{4,6}, Juan Jorge González Armengol^{5,6,9}, Juan González del Castillo^{6,9}, Christian E. Mueller¹, F. Javier Martín-Sánchez^{5,6,9}, for the IDISSC-COVID-TASKFORCE and COVID-19_URG-HCSC Register investigators

*Ambos autores han contribuido por igual en el presente trabajo.

Filiación de los autores:

¹Instituto de Investigación Cardiovascular de Basel (CRIB), Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Basel, Universidad de Basel, Basel, Suiza.

²Hospital Universitario de Lausanne (CHUV), Departamento de Medicina, Servicio de Inmunología y Alergología, Lausanne, Suiza.

³Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁴Servicio de Laboratorio de Análisis Biomédicos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁵Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.

⁶Instituto de Investigación de la Salud, Hospital San Carlos, Madrid, España.

⁷División de Modelos de Riesgo de Repsol, Madrid, España.

⁸Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁹Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

¹⁰Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

¹¹Departamento de Sistemas de la Información y Tecnologías, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

¹²Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, 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:

F. Javier Martín-Sánchez
Servicio de Urgencias
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín-Lagos, s/n
28040 Madrid, España

Correo electrónico:
fjms@hotmail.com

Información del artículo:

Recibido: 21-6-2021
Aceptado: 10-8-2021
Online: 14/02/2022

Editor responsable:
Aitor Arbé Alquézar

Introducción. Existen múltiples variables demográficas y clínicas predictivas de mortalidad en pacientes con COVID-19. Sin embargo, hay menos información sobre el valor pronóstico de los biomarcadores inflamatorios.

Métodos. Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con COVID-19, confirmado por laboratorio, atendidos en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) y con valor basal de los siguientes biomarcadores: recuento linfocitario, índice neutrófilo/linfocito (INL), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). La relación entre los biomarcadores y la mortalidad total a 30 días se analizó mediante una regresión de Cox y gráficos de dosis-respuesta.

Resultados. Se incluyeron 896 pacientes, 151 (17%) fallecieron en los primeros 30 días. La mediana de edad fue de 63 años (51-78) y 494 (55%) eran hombres. El valor de INL, PCR y PCT fue mayor, mientras que el recuento linfocitario fue menor, en los pacientes que fallecieron respecto a los que sobrevivieron ($p < 0,001$). La PCT fue superior al recuento linfocitario, INL y PCR en la predicción de mortalidad a 30 días (ABC 0,79 [IC 95%: 0,75-0,83] vs 0,70 [IC 95%: 0,65-0,74], $p < 0,001$; 0,74 [IC 95%: 0,69-0,78], $p = 0,03$; y 0,72 [IC 95%: 0,68-0,76], $p < 0,001$). Los puntos de decisión de PCT propuestos, 0,06 ng/l para exclusión y 0,72 ng/l para inclusión de muerte a 30 días, podrían facilitar la toma de decisiones en urgencias. Hubo 357 pacientes (40%) con valores de PCT en estas categorías. El análisis multivariable mostró una mayor asociación con la mortalidad para PCT que en los otros biomarcadores estudiados.

Conclusión. PCT es el biomarcador con mejor capacidad para predecir mortalidad a 30 días por cualquier causa en pacientes con COVID-19 valorados en un SUH.

Palabras clave: COVID-19. Urgencias. Procalcitonina. Índice neutrófilos/linfocitos. Proteína C reactiva. Linfocitos.

Procalcitonin concentration in the emergency department predicts 30-day mortality in COVID-19 better than the lymphocyte count, the neutrophil-to-lymphocyte ratio, or the C-reactive protein level

Background. Although many demographic and clinical predictors of mortality have been studied in relation to COVID-19, little has been reported about the prognostic utility of inflammatory biomarkers.

Methods. Retrospective cohort study. All patients with laboratory-confirmed COVID-19 treated in a hospital emergency department were included consecutively if baseline measurements of the following biomarkers were on record: lymphocyte counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio NRL, and C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels. We analyzed associations between the biomarkers and all-cause 30-day mortality using Cox regression models and dose-response curves.

Results. We included 896 patients, 151 (17%) of whom died within 30 days. The median (interquartile range) age was 63 (51-78) years, and 494 (55%) were men. NRL, CRP and PCT levels at ED presentation were higher, while lymphocyte counts were lower, in patients who died compared to those who survived ($P < .001$). The areas under the receiver operating characteristic curves revealed the PCT concentration (0.79; 95% CI, 0.75-0.83) to be a better predictor of 30-day mortality than the lymphocyte count (0.70; 95% CI, 0.65-0.74; $P < .001$), the NRL (0.74; 95% CI, 0.69-0.78; $P = .03$), or the CRP level (0.72; 95% CI, 0.68-0.76; $P < .001$). The proposed PCT concentration decision points for use in emergency department case management were 0.06 ng/L (negative) and 0.72 ng/L (positive). These

cutoffs helped classify risk in 357 patients (40%). Multivariable analysis demonstrated that the PCT concentration had the strongest association with mortality.

Conclusion. PCT concentration in the emergency department predicts all-cause 30-day mortality in patients with COVID-19 better than other inflammatory biomarkers.

Keywords: COVID-19. Emergency department. Procalcitonin. Neutrophil-to-lymphocyte ratio. C-reactive protein. Lymphocytes.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección vírica causada por el virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). La mayoría de los pacientes son paucisintomáticos, pero en algunos casos desarrollan una enfermedad grave que cursa con neumonía, edema pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo¹. La pandemia provocada por esta nueva enfermedad ha puesto a prueba los sistemas sanitarios. Con el fin de optimizar los recursos médicos de forma eficiente, los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) necesitan herramientas para estratificar, en la valoración inicial, el pronóstico de los pacientes atendidos¹⁻⁷.

Se han descrito factores asociados a la inflamación relacionados con mal pronóstico en los pacientes con COVID-19⁸, entre ellos destacan la linfopenia, el aumento del índice neutrófilos-linfocitos (INL)⁹, valores altos de proteína C reactiva (PCR) y de procalcitonina (PCT)^{10,11}. Estos biomarcadores inflamatorios pueden ayudar a identificar en el SUH a los pacientes con mal pronóstico. Sin embargo, la asociación de estos biomarcadores con la mortalidad global no ha sido todavía estudiada en profundidad. A día de hoy se han publicado estudios con tamaño muestral pequeño y con estrategias de modelización subóptimas (categorizando biomarcadores o asumiendo una asociación lineal cuando se analizaban como variables continuas)¹², con la consiguiente pérdida de potencia y con un mal ajuste de la asociación entre el biomarcador y el efecto estudiado^{9-11,13,14}. El objetivo de este estudio es el de determinar la asociación de biomarcadores disponibles en los SUH (linfocitos, INL, PCR y PCT) y la mortalidad por todas las causas a los 30 días, en una cohorte retrospectiva de pacientes con COVID-19 atendidos en urgencias.

Método

Diseño del estudio, entorno y pacientes

Se trata de un estudio de cohorte observacional, retrospectivo y unicéntrico de los casos de COVID-19 incluidos en el registro COVID-19_URG-HCSC^{6,7}. El registro COVID-19-URG-HCSC forma parte de la base de datos creada durante la pandemia por COVID-19 (<https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>), y cumple la declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos (CI 20/338-E). Se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los pacientes. Los autores siguieron las recomendaciones

STROBE (Strengthening the Reporting of Observation Studies in Epidemiology¹⁵) (<https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>).

Para el presente estudio, se incluyeron todos los casos de COVID-19 confirmados por laboratorio y atendidos en urgencias entre el 28 de febrero y el 31 de marzo de 2020, y en aquellos que, además, se disponía de muestra de sangre. Para el diagnóstico se realizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscripción inversa para la detección del virus SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngeas y orofaríngeas. En los casos en los que se repitió la prueba porque el resultado no era concluyente o se sospechaba un resultado falso negativo, se seleccionó el último resultado de la prueba diagnóstica realizada durante el periodo de estudio.

Evaluación clínica, recogida de datos y seguimiento

La evaluación clínica y el tratamiento se dejaron a discreción del médico tratante. Los datos sociodemográficos, clínicos, de laboratorio, radiológicos, de tratamiento y de seguimiento se obtuvieron de la historia clínica electrónica y su definición ya se ha publicado previamente⁷. El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas a los 30 días del episodio índice. Esta información la obtuvieron dos de los investigadores principales (FJMS y JGC) mediante consulta de los registros hospitalarios y ambulatorios del paciente, así como del registro nacional de mortalidad. En aquellos casos en los que faltaba información se contactó mediante llamada telefónica.

Medición de biomarcadores

Se tomaron muestras de sangre venosa a través de una vía intravenosa periférica a la llegada a urgencias. Se consideró para el análisis la primera muestra de sangre antes del inicio de cualquier intervención terapéutica. El INL se calculó retrospectivamente como el resultado del cociente entre el valor absoluto de neutrófilos dividido por el valor absoluto de linfocitos de la muestra de sangre periférica. El límite superior de referencia del laboratorio (LSR) para el recuento linfocitario, INL, PCR y PCT se definió como < 1.000 células/ μ l, 3, 0,3 mg/dl y 0,05 ng/ml, respectivamente (<https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>).

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como mediana y rango intercuartil. Las variables categóricas se presentan como número y porcentaje. Se aplicó la prueba U de

Mann-Whitney para la comparación de variables continuas y la prueba Ji cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables categóricas. Los intervalos de confianza (IC 95%) de las proporciones se calcularon mediante el método de Wilson¹⁶.

Se construyeron curvas COR (característica operativa del receptor) dependientes del tiempo y se calculó el área bajo la curva COR (ABC) para comparar la precisión de los 4 biomarcadores para predecir mortalidad global a 30 días. Una curva COR dependiente del tiempo varía en función del tiempo y tiene en cuenta los datos censurados¹⁷. Se derivaron los puntos de decisión óptimos para predecir mortalidad global a 30 días utilizando el recuento linfocitario, INL, PCR y PCT. Se definió una sensibilidad $\geq 95\%$ para decidir el valor óptimo del biomarcador para tomar la decisión de triaje a casa. Se evaluaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para los diferentes biomarcadores.

Se ajustó un modelo de Cox para cada biomarcador con el fin de investigar la posible asociación entre la concentración del biomarcador y la mortalidad global a 30 días. Para evitar categorizar 4 biomarcadores continuos y evitar imponer linealidad, se utilizó una función *spline* cúbica restringida para modelar la asociación continua no lineal de cada biomarcador con el evento¹⁸. Se realizó una prueba de linealidad que confirmó la relación no lineal de los 4 biomarcadores con el evento. Tres nudos (*knots*) se colocaron en los percentiles 0,1, 0,5 y 0,9 de la distribución marginal de cada biomarcador, como recomienda Harrell¹⁹. Teniendo en cuenta el número de fallecidos y para evitar el sobreajuste del modelo, se eligieron 12 variables independientes basadas en la literatura previa y en su relevancia clínica. Se incluyeron edad, sexo²⁰ y 8 variables de comorbilidad asociadas con la mortalidad global (tabaquismo, hipertensión, cardiopatía, neumopatía, enfermedad cerebrovascular, diabetes, cáncer y tasa de filtración glomerular)^{2,20}. También se incluyeron las concentraciones de LDH^{8,21,22} y la saturación basal de oxígeno al ingreso en urgencias por su asociación con la mortalidad global^{3,23}. El supuesto de riesgo proporcional se evaluó mediante la prueba de residuales de Schoenfeld. La magnitud del efecto de cada biomarcador se evaluó gráficamente. Dado que los 4 biomarcadores se modelaron con una función *spline* cúbica restringida expresamos su cociente de riesgos (*hazard ratio* [HR]) de dos maneras: en el percentil 75 frente al 25 y utilizando el LSR de cada biomarcador como punto de referencia y expresando su HR para valores de biomarcadores 2, 3, 4, 5 y 10 veces su LSR.

Todas las pruebas de hipótesis fueron de dos colas y se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. El cálculo de la potencia para el tamaño muestral se presenta en la Tabla 1 (<https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>). Todos los análisis se realizaron utilizando los casos observados sin imputación de los datos no disponibles. Las variables con una frecuencia de datos no disponibles $\geq 10\%$ no se consideraron para el ajuste en los modelos de regresión. El análisis de los datos se realizó con la versión 16.1 de Stata (Stata Corp,

College Station, TX, EE.UU.) y R, versión 3.6.3 (R foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Resultados

Se valoró la inclusión de 1.180 pacientes con COVID-19, y finalmente se incluyeron 896 (Figura 1 material suplementario en <https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>). La edad mediana fue de 63 (51-78) años y 494 (55%) eran hombres. En el seguimiento a 30 días fallecieron 151 (16,9%) pacientes. No hubo pérdidas de seguimiento. Las características basales se muestran en la Tabla 1.

La mediana de linfocitos, INL, PCR y PCT a la llegada al SUH fue de 0,9 linfocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$ (0,6-1,3), 4,8 (2,9-8,0), 6,1 mg/dl (2,3-12,3) y 0,1 ng/ml (0,1-0,2), respectivamente. Las concentraciones de INL, PCR y PCT fueron mayores en los pacientes que fallecieron, mientras que el recuento linfocitario fue menor en este grupo ($p < 0,001$) (Figura 1). El análisis de subgrupos según el grupo de edad, el sexo y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas confirmó estos resultados (Figuras 2-4 material suplementario en <https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>).

La capacidad predictiva de mortalidad global a 30 días de los biomarcadores estudiados –linfocitos, INL, PCR y PCT– fue entre moderada y buena (ABC 0,70 [IC 95%: 0,65-0,74], 0,74 [IC 95% 0,69-0,78], 0,72 [IC 95%: 0,68-0,76] y 0,79 [IC 95% 0,75-0,83], respectivamente [Figura 2]). La PCT fue superior al recuento linfocitario, con una diferencia de 0,09 puntos en el ABC (IC 95%: 0,04-0,15; $p < 0,001$), a la INL (diferencia de 0,05 puntos en el ABC, IC 95%: 0,004-0,10; $p = 0,03$) y a PCR (diferencia de 0,07 puntos para el ABC, IC 95% 0,03-0,11 $p < 0,001$) (Figura 5 material suplementario en <https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>).

Los valores del biomarcador para determinar decisión en el triaje asociados a una sensibilidad predefinida $\geq 95\%$ la muerte por cualquier causa a los 30 días fueron: linfocitos $1,74 \times 10^3/\mu\text{l}$, INL 2,125, PCR 1,9 mg/dl y PCT 0,06 ng/ml, mientras que los puntos de decisión para una especificidad predefinida $\geq 95\%$ para descartar para realizar el triaje de aquellos pacientes que morirían en los primeros 30 días fueron: INL 15,4, PCR 23,6 mg/dl y PCT 0,72 ng/ml. El recuento linfocitario no alcanzó la especificidad predefinida del 95%. En consecuencia, estos puntos de corte hubiesen permitido realizar triaje directo en 76 (8,5%), 191 (21,3%), 266 (29,7%) y 357 (39,8%) pacientes, respectivamente. En la Tabla 2 del material suplementario (<https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>) se muestra información detallada sobre los pacientes falsos negativos con el punto de decisión predefinido con una sensibilidad $\geq 95\%$. La Tabla 2 muestra el rendimiento diagnóstico para puntos de decisión con una sensibilidad predeterminada del 90%, 92% y 98% respectivamente.

La mortalidad global a 30 días fue del 16,9%. Dado que los VPN dependen de la prevalencia y para facilitar la aplicación en contextos epidemiológicos diferentes, se cal-

Tabla 1. Características basales y análisis univariante según la mortalidad a 30 días

	Total N = 896 n (%)	Fallecidos N = 151 n (%)	Supervivientes N = 745 n (%)	p
Datos demográficos				
Edad, (mediana [RIC])	63 (51-78)	81 (74-86)	60 (49-73)	< 0,001
Sexo hombre	494 (55,1)	93 (61,6)	401 (53,8)	0,080
Comorbilidad				
Fumador activo	35 (3,9)	6 (4,0)	29 (3,9)	0,031
Hipertensión	385 (43,0)	110 (72,8)	275 (36,9)	< 0,001
Obesidad IMC \geq 30 kg/m ²	273 (35,9)	41 (32,3)	232 (36,6)	0,360
Diabetes mellitus	182 (20,3)	58 (38,4)	124 (16,6)	< 0,001
Dislipemia	356 (39,7)	91 (60,3)	265 (35,6)	< 0,001
Neumopatía crónica	154 (17,2)	38 (25,2)	116 (15,6)	0,004
Cardiopatía	158 (17,6)	60 (39,7)	98 (13,2)	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	37 (4,1)	14 (9,3)	23 (3,1)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	67 (7,5)	29 (19,2)	38 (5,1)	< 0,001
Cáncer	91 (10,2)	22 (14,6)	69 (9,3)	0,049
VIH	11 (1,2)	1 (0,7)	10 (1,3)	0,490
Conectivopatía	10 (1,1)	3 (2,0)	7 (0,9)	0,260
Información del episodio agudo [mediana (RIC)]				
Días de evolución	7 (4-9)	5,0 (3-7)	7 (4-10)	0,004
Sospecha clínica alta	636 (71,0)	112 (74,2)	524 (70,3)	0,340
Temperatura °C	37,2 (36,6-38,0)	37,3 (36,6- 38,0)	37,2 (36,6- 38,0)	0,760
Saturación oxígeno %	95,5 (92,0- 98,0)	90,0 (84,0- 94,0)	96,0 (93,0- 98,0)	< 0,001
Saturación oxígeno < 93%, n (%)	284 (31,7)	98 (64,9)	186 (25,0)	< 0,001
Presión arterial sistólica, mmHg	130(115- 143)	126 (110-143)	130 (115- 143)	0,400
Radiografía de tórax				
No consolidación	212 (23,7)	28 (18,5)	184 (24,7)	0,310
Consolidación unilateral	214 (23,9)	37 (24,5)	177 (23,8)	
Consolidación bilateral	458 (51,1)	85 (56,3)	373 (50,1)	
No realizada	12 (1,3)	1 (0,7)	11 (1,5)	
Analítica (mediana [RIC])				
Leucocitos x 10 ³ /μL	6,1 (4,6-8,3)	7,1 (5,4- 10,0)	5,9 (4,5- 7,9)	< 0,001
Neutrófilos x 10 ³ /μL	4,4 (3,2-6,5)	5,6 (4,0- 8,6)	4,2 (3,1- 6,0)	< 0,001
Linfocitos x 10 ³ /μL	0,9 (0,6- 1,3)	0,6 (0,5- 0,9)	1,0 (0,7- 1,4)	< 0,001
Ratio neutrófilos-linfocito	4,8 (2,9- 8,0)	8,3 (5,3- 14,4)	4,5 (2,8- 6,8)	< 0,001
Proteína C reactiva, mg/dl	6,1 (2,3- 12,3)	11,9 (6,1- 20,4)	5,2 (1,8- 10,7)	< 0,001
Procalcitonina ng/ml	0,1 (0,1- 0,2)	0,2 (0,1- 0,6)	0,1 (0,0- 0,1)	< 0,001
Hemoglobina g/dl	14,2 (12,9- 15,1)	13,7 (11,8- 14,7)	14,2 (13,2- 15,2)	< 0,001
Plaquetas x 10 ³ /μL	189 (148-245)	177 (138-224)	192 (149-252)	0,002
FG (mL/min/1,73 m ²)	85 (63-99)	50,9 (32-77)	89 (73-102)	< 0,001
Lactato dehidrogenasa, U/L	629(485- 831)	756 (554- 1021)	607 (479- 792)	< 0,001
Dímero D, ng/ml	653 (400- 1102)	1039 (641- 2014)	608 (369- 989)	< 0,001
Fibrinógeno, mg/dl	720 (609- 843)	735,0 (639- 849)	720,0 (601- 842)	0,140
APTT ratio	1,0 (0,9- 1,1)	1,0 (0,9- 1,1)	1,0 (0,9- 1,1)	0,730
Tratamiento				
Hidroxicloroquina	704 (78,8)	595 (80,2)	109 (72,2)	0,028
Lopinavir/ritonavir	462 (51,7)	412 (55,5)	50 (33,1)	< 0,001
Corticosteroides	192 (21,5)	143 (19,3)	49 (32,5)	< 0,001
Tocilizumab	56 (6,3)	45 (6,1)	11 (7,3)	0,570
Azitromicina	191 (21,4)	154 (20,8)	37 (24,5)	0,310
Antibiótico	400 (44,8)	297 (40,0)	103 (68,2)	< 0,001
Ingreso				
Hospitalario	724 (80,8)	145 (96,0)	579 (77,7)	< 0,001
Unidad de críticos	59 (6,6)	16 (10,6)	43 (5,8)	0,029

RIC: rango intercuartil; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; FG: filtrado glomerular; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

cularon los VPN con los puntos de decisión derivados previamente, pero con prevalencias de entre el 10 y el 30% (Tabla 4 y Figura 6 material suplementario en <https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>).

La asociación entre los 4 biomarcadores y la mortalidad global a 30 días se muestra en la Figura 3 (y en la Figura 7 material suplementario en <https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>).

Se observó una asociación significativa no lineal dosis-respuesta entre el recuento linfocitario, INL, PCR, PCT y la mortalidad a 30 días.

En la Figura 3 se muestran los HR de los valores de los biomarcadores respecto al valor de referencia especificado por el laboratorio (linfocitos = 1×10^3 μ L, INL = 3, PCR = 0,3 mg/dL y PCT = 0,05 ng/mL). Estos valores de referencia

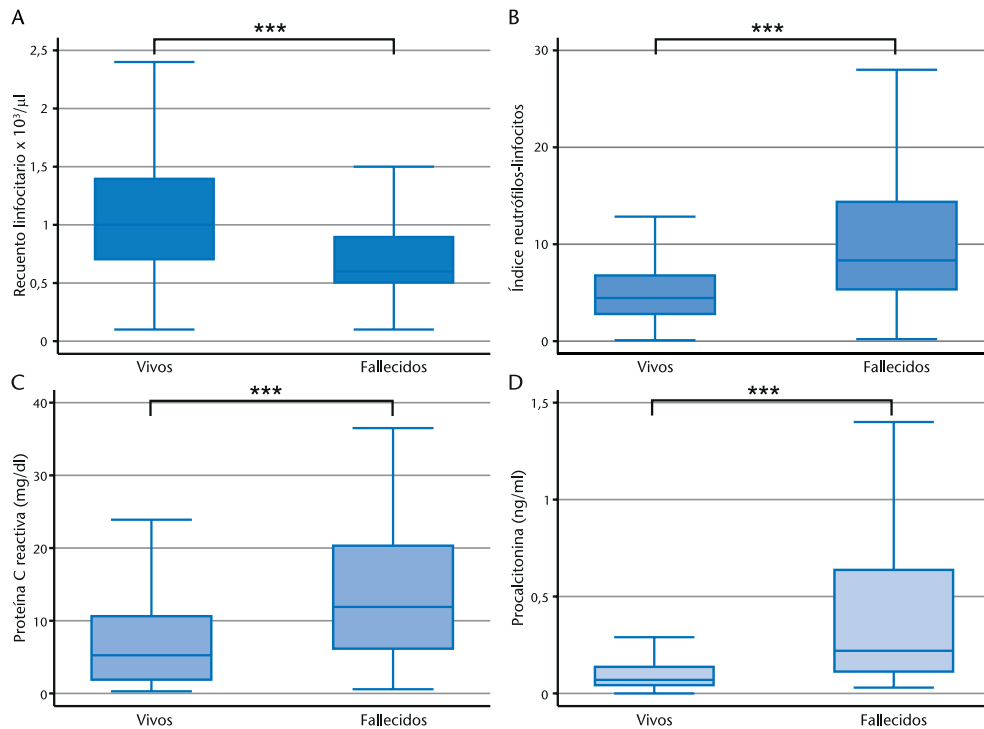


Figura 1. Biomarcadores y mortalidad global a 30 días.

*** $p \leq 0,001$ (calculado con la prueba U de Mann-Whitney).

son los mismos en todos los laboratorios. La HR aumentó más rápidamente para PCT que para INL o PCR, como muestran los gráficos dosis-respuesta. La Tabla 3 muestra diferentes valores de HR para 2, 3, 4, 5, 10 y 100 veces el valor de referencia del biomarcador; por ejemplo, un aumento de 10 veces del valor del biomarcador se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad del 260% para PCT (HR 3,6; IC 95%: 2,1-6,3), un aumento del riesgo de mortalidad del 210% para INL (HR 3,1; IC 95%: 1,9-5,0) y un aumento del riesgo de mortalidad del 30% para PCR (HR 1,3; IC 95%: 1,1-1,7). Cuando se reportó la HR o cuando se calculó la HR del percentil 75 frente al 25, el tamaño del efecto más fuerte fue para PCT y PCR, 2,36 (IC 95%: 1,62-3,44) y 2,29 (IC 95%: 1,39-3,80) respectivamente, mientras que el efecto fue menor en los linfocitos: 1,54 (IC 95%: 1,13-2,10). Estos resultados coinciden con lo observado en los gráficos de dosis-respuesta.

Discusión

El papel de los biomarcadores inflamatorios en la COVID-19 todavía no está bien definido. En este amplio estudio retrospectivo de cohorte, se analizan 4 biomarcadores de laboratorio que predicen mortalidad a 30 días en pacientes con COVID-19 en la valoración inicial en el SUH. Los hallazgos principales son cuatro.

En primer lugar, la concentración de PCT, PCR e INL fue superior en los pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron, mientras que el recuento de linfocitos fue inferior en el grupo de pacientes fallecidos respecto al de no fallecidos. La

estratificación por edad, sexo y días transcurridos desde el inicio de los síntomas no modificó las concentraciones de los biomarcadores. Estos biomarcadores reflejan cómo la respuesta inmunitaria proinflamatoria es deletérea tanto en una etapa temprana como tardía de la enfermedad, y son marcadores pronóstico en los pacientes con COVID-19, independientemente del tiempo desde el inicio de los síntomas. Estos resultados amplían el conocimiento sobre el estado proinflamatorio en la COVID-19 grave^{8,21,24} y confirman trabajos previos en los que se planteaba cuantificar la inflamación mediante la determinación de biomarcadores como factor pronóstico de mortalidad a 30 días^{11,14,25}.

En segundo lugar, la PCT proporcionó la mayor discriminación para predecir mortalidad global a 30 días [ABC 0,79 (IC 95%: 0,75-0,83)], y fue superior al recuento linfocitario, INL y PCR [ABC 0,70 (IC 95% 0,65-0,74)]; ABC 0,74 (IC 95% 0,69-0,78); ABC 0,72 (IC 95% 0,68-0,76), respectivamente (Figura 5 material suplementario en <https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>). Un metanálisis reciente demostró que PCT es un biomarcador de mal pronóstico en la COVID-19 y sugiere coinfección bacteriana¹⁴. Otros trabajos previos relacionan valores de PCT $\geq 0,5$ ng/mL con el diagnóstico de infección bacteriana^{26,27}. En relación con su valor pronóstico, valores de PCT $\geq 0,5$ ng/ml se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en la neumonía adquirida en la comunidad²⁸ y de progresión a sepsis grave o *shock séptico*²⁹. Aunque encontramos valores más altos de PCT entre los pacientes que fallecieron, la mediana de PCT fue de 0,2 (IQR 0,1-0,6) en este grupo de pacientes. La curva dosis-respuesta de este marcador (Figura 3) mues-

Tabla 2. Puntos de decisión de linfocitos, INL, PCR y PCT para sensibilidades y especificidades predeterminadas

Punto de decisión para recuento linfocitario x 10 ³ /μL						
Sensibilidad predeterminada	Punto de decisión	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Pacientes incluidos n (%)	Falsos negativos
90	> 1,4	88,7 (82,7-92,9)	21,6 (18,8-24,7)	90,4 (85,2-94,0)	19,9 (178)	17
92	> 1,5	92,05 (86,6-95,4)	16,91 (14,4-19,8)	91,3 (85,4-95,0)	15,4 (138)	12
95	> 1,74	95,36 (90,7-97,7)	9,40 (7,5-11,7)	90,9 (82,4-95,5)	8,5 (76)	7
98	> 3,0	98,01 (94,3-99,3)	0,94 (0,46-1,93)	70 (39,7-89,2)	1,1(10)	3
Especificidad predeterminada	Punto de decisión	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	Pacientes incluidos n (%)	Falsos positivos
90	≤ 0,5	86,3 (83,7-88,6)	34,4 (7,3-42,3)	33,8 (26,8-41,5)	17,2 (154)	102
92	≤ 0,4	92,1 (89,9-3,8)	19,2 (13,7-26,2)	33,0 (24,0-43,3)	9,8 (88)	59
95	NA					
98	≤ 0,3	97,9 (96,5-98,7)	11,9 (7,67-18,1)	52,9 (36,7-68,5)	3,8 (34)	16
Punto de decisión para INL						
Sensibilidad predeterminada	Punto de decisión	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Pacientes incluidos n (%)	Falsos negativos
90	< 3,3	90,07 (84,3-93,9)	34,23 (30,9-37,7)	94,40 (91,0-96,6)	30,1 (270)	15
92	< 3,1	92,05 (86,6-95,4)	31,41 (28,2-34,8)	95,07 (91,7-97,2)	27,5 (246)	12
95	< 2,125	94,7 (89,9-97,3)	14,9 (12,5-17,6)	93,2 (97,3-96,6)	13,7 (119)	8
98	< 1,11	98,01 (94,3-99,3)	1,74 (1,02-2,96)	81,0 (57,0-93,4)	1,8 (16)	3
Especificidad predeterminada	Punto de decisión	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	Pacientes incluidos n (%)	Falsos positivos
90	≥ 11,8	89,9 (87,6-91,9)	33,11 (26,1-41,0)	40,0 (31,8-48,8)	14,0 (125)	75
92	≥ 13,125	92,0 (89,8-93,7)	29,8 (23,1-37,5)	42,9 (33,8-52,4)	11,7 (105)	60
95	≥ 15,4	94,9 (93,1-96,3)	23,18 (17,2-30,5)	47,9 (36,9-59,2)	8,1 (73)	38
98	≥ 25,85	98,0 (96,7-98,8)	9,27 (5,6-15,0)	48,30 (31,4-65,6)	3,2 (29)	15
Punto de decisión para PCR mg/dl						
Sensibilidad predeterminada	Punto de decisión	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Pacientes incluidos n (%)	Falsos negativos
90	< 3,56	90,07 (84,3-93,9)	39,19 (35,8-42,7)	95,07 (92,1-97,0)	34,3 (307)	15
92	< 3,19	92,05 (86,6-95,4)	36,64 (33,3-40,2)	95,75 (92,8-97,6)	31,8 (285)	12
95	< 1,9	94,7 (89,9-97,3)	25,64 (22,6-28,9)	95,94 (92,3-97,9)	22,2 (199)	8
98	< 0,72	98,01 (94,3-99,3)	8,86 (7,02-11,1)	95,60 (88,0-98,5)	7,7 (69)	3
Especificidad predeterminada	Punto de decisión	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	Pacientes incluidos n (%)	Falsos positivos
90	≥ 17,1	89,93 (87,6-91,9)	31,79 (24,9-39,6)	39,0 (30,9-47,9)	13,7 (123)	75
92	≥ 18,9	91,81 (89,6-93,6)	25,83 (19,5-33,3)	39,0 (30,0-48,8)	11,2 (100)	61
95	≥ 23,6	94,90 (93,1-96,3)	19,21 (13,7-26,2)	43,3 (32,1-55,2)	7,5 (67)	38
98	≥ 30,4	97,99 (96,7-98,8)	9,27 (5,6-15,0)	48,3 (31,4-65,6)	6,6 (59)	15
Punto de decisión para PCT ng/ml						
Sensibilidad predeterminada	Punto de decisión	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Pacientes incluidos n (%)	Falsos negativos
90	< 0,08	88,08	50,07	95,35	43,6 (391)	18
92	< 0,07	92,05	44,83	96,50	38,6 (346)	12
95	< 0,06	94,7	37,18	97,16	31,8 (285)	8
98	< 0,05	98,01	26,85	98,51	22,7 (203)	3
Especificidad predeterminada	Punto de decisión	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	Pacientes incluidos n (%)	Falsos positivos
90	≥ 0,33	90,07 (87,7-92,0)	35,76 (28,6-43,7)	42,2 (34,0-50,8)	14,3 (128)	74
92	≥ 0,43	92,08 (89,9-93,8)	29,14 (22,5-36,8)	42,7 (33,6-52,4)	11,5 (103)	59
95	≥ 0,72	95,03 (93,2-96,4)	23,18 (17,2-30,5)	48,6 (37,4-59,9)	8,0 (72)	37
98	≥ 1,13	97,99 (96,7-98,8)	17,88 (12,6-24,8)	64,3 (49,2-77,0)	4,7 (42)	15

IC 95%: intervalo de confianza; NA: no aplicable; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; INL: índice neutrófilos-linfocitos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

tra que el mayor aumento de la HR es en el grupo con PCT 0,05-0,25 ng/ml. Cabe destacar que no hubo diferencias entre la administración o no de tratamiento antibiótico sistémico y la mortalidad a los 30 días en los pacientes con valores de PCT ≥ 0,5 ng/ml. Entre los pacientes que fallecieron, un 46% recibió antibiótico sistémico frente al 42% que no lo recibieron (p valor: 0,73). La importancia biológica de las bajas concentraciones de PCT se ha estudiado en las enfermedades car-

diovasculares y en las neoplasias. La inflamación crónica y la mortalidad en estas entidades se asocia con concentraciones de PCT ≤ 0,25 ng/ml³⁰. Nuestros resultados podrían reflejar una inflamación cuyo balance final induce un aumento discreto de PCT. Aunque no es posible saber la causa de la variabilidad observada en los valores de PCT a la llegada a urgencias (si se trata de una fase inicial de coinfección bacteriana o es un marcador de inflamación sistémica por la infección viral), podemos ase-

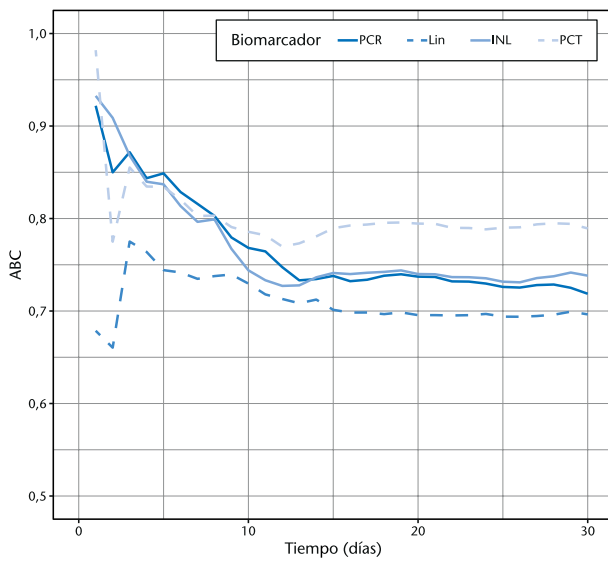


Figura 2. Áreas bajo las curvas COR dependiente del tiempo de los biomarcadores determinados en urgencias y la mortalidad global.

PCR: ABC 0,72 (IC 95% 0,68-0,76); Lin: ABC 0,70 (IC 95% 0,65-0,74); INL: ABC 0,74 (IC 95% 0,69-0,78); PCT: ABC 0,79 (IC 95% 0,75-0,83).

ABC: área bajo la curva; COR: curva operativa del receptor; Lin: recuento linfocitario; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; INL: índice neutrófilos-linfocitos.

gurar que valores altos de PCT a la llegada a urgencias se asocia a mal pronóstico en los pacientes con COVID-19. Es importante que en estudios futuros se explore el mecanismo causal que aumenta los valores de PCT en los pacientes con COVID-19, así como precisar los puntos de corte de PCT para la toma de decisiones y la administración de antibióticos para la posible coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19.

En tercer lugar, se han calculado los puntos de decisión óptimos de los biomarcadores estudiados, que permitirían predecir la mortalidad a 30 días con una sensibilidad y especificidad predefinidas del 95%. Estos puntos de decisión propuestos clasificaron al 40% de los pacientes en el caso de PCT, siendo superior a PCR (30%), a INL (21%) y al recuento linfocitario (10%). Actualmente, no se han establecido puntos de decisión para estos 4 biomarcadores inflamatorios. Estos resultados son de gran importancia para los médicos de urgencias, ya que las mediciones de estos biomarcadores suelen estar disponibles en el catálogo de peticiones de laboratorio. Además, sus determinaciones son rápidas y de fácil interpretación por lo que permitirían identificar de forma precoz tanto a los pacientes con una alta probabilidad de evolucionar desfavorablemente como a aquellos que podrían recibir un alta rápida. Indudablemente, sería de gran utilidad disponer de herramientas que permitan decidir rápidamente el ingreso o el alta de un paciente en servicios de urgencias saturados.

En cuarto lugar, en el análisis multivariable se demostró una asociación no lineal dosis-respuesta significativa entre los biomarcadores estudiados y la mortalidad global a 30 días. La asociación más fuerte se

Tabla 3. Cociente de riesgo para un 2, 3, 4, 5, 10 y 100 veces el límite superior de referencia de cada biomarcador

Biomarcador	Valor relativo	Valor absoluto	HR (IC 95%)
Linfocitos (x 10 ³ /μl)	Normal	1,00	1,00 (referencia)
	x 2 LSR	0,5	1,54 (1,12-2,11)
	x 3 LSR	0,33	1,82 (1,16-2,85)
	x 4 LSR	0,25	1,98 (1,19-3,31)
	x 5 LSR	0,20	2,09 (1,20-3,62)
	x 10 LSR	0,10	2,31 (1,23-4,34)
INL	Normal	3,00	1,00 (referencia)
	x 2 LSR	6,00	1,71 (1,24-2,37)
	x 3 LSR	9,00	2,27 (1,42-3,62)
	x 4 LSR	12,0	2,51 (1,52-4,14)
	x 5 LSR	15,0	2,61 (1,59-4,28)
	x 10 LSR	30,0	3,13 (1,88-5,23)
PCR (mg/dL)	Normal	0,3	1,00 (referencia)
	x 2 LSR	0,6	1,04 (1,01-1,07)
	x 3 LSR	0,9	1,08 (1,02-1,14)
	x 4 LSR	1,2	1,12 (1,03-1,21)
	x 5 LSR	1,5	1,16 (1,04-1,29)
	x 10 LSR	3	1,39 (1,10-1,76)
PCT (mg/dL)	x 100 LSR	30	4,16 (2,12-8,15)
	Normal	0,05	1,00 (referencia)
	x 2 LSR	0,1	1,46 (1,24-1,72)
	x 3 LSR	0,15	1,96 (1,46-2,64)
	x 4 LSR	0,20	2,45 (1,65-3,64)
	x 5 LSR	0,25	2,89 (1,81-4,59)
PCT (mg/dL)	x 10 LSR	0,5	3,61 (2,06-6,35)
	x 100 LSR	5	3,94 (2,26-6,87)

HR: cociente de riesgo (*hazard ratio*); IC 95%: intervalo de confianza; proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; INL: índice neutrófilos-linfocitos; LSR: límite superior de referencia.

encontró para la PCT 2,36 (IC 95%: 1,62-3,44) y para PCR 2,29 (IC 95%: 1,39-3,80) (Tabla 5 material suplementario en <https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>). En trabajos previos, los biomarcadores se dicotomizaron o se consideraron variables lineales. Categorizar una variable continua en dos o más grupos conlleva varios problemas y no se recomienda¹². Forzar la linealidad también puede sesgar los resultados, se asume que cualquier cambio en la variable de exposición (por ejemplo, el biomarcador) se asocia con el mismo cambio en el evento, independientemente de dónde comience la variable. La modelización de los 4 biomarcadores como variables continuas no lineales por función *spline* cúbicas restringida permitió describir mejor los datos y la asociación subyacente con el evento y detectar las regiones de concentración en las que el aumento de la razón de riesgo era más pronunciado que en otras (Figura 3). Cabe destacar que la asociación no lineal, observada en los 4 biomarcadores, debe considerarse al utilizar dichos biomarcadores como variables predictoras en modelos de mortalidad a corto plazo en los pacientes de COVID-19 atendidos en urgencias.

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, debido a tener un diseño retrospectivo, las pruebas de laboratorio no se realizaron en todos los pacientes que ingresaron en el servicio de urgencias y sus datos no se pudieron incluir en el análisis, lo que podría producir un sesgo de información. A pesar de esta limitación, nuestro centro es un hospital terciario

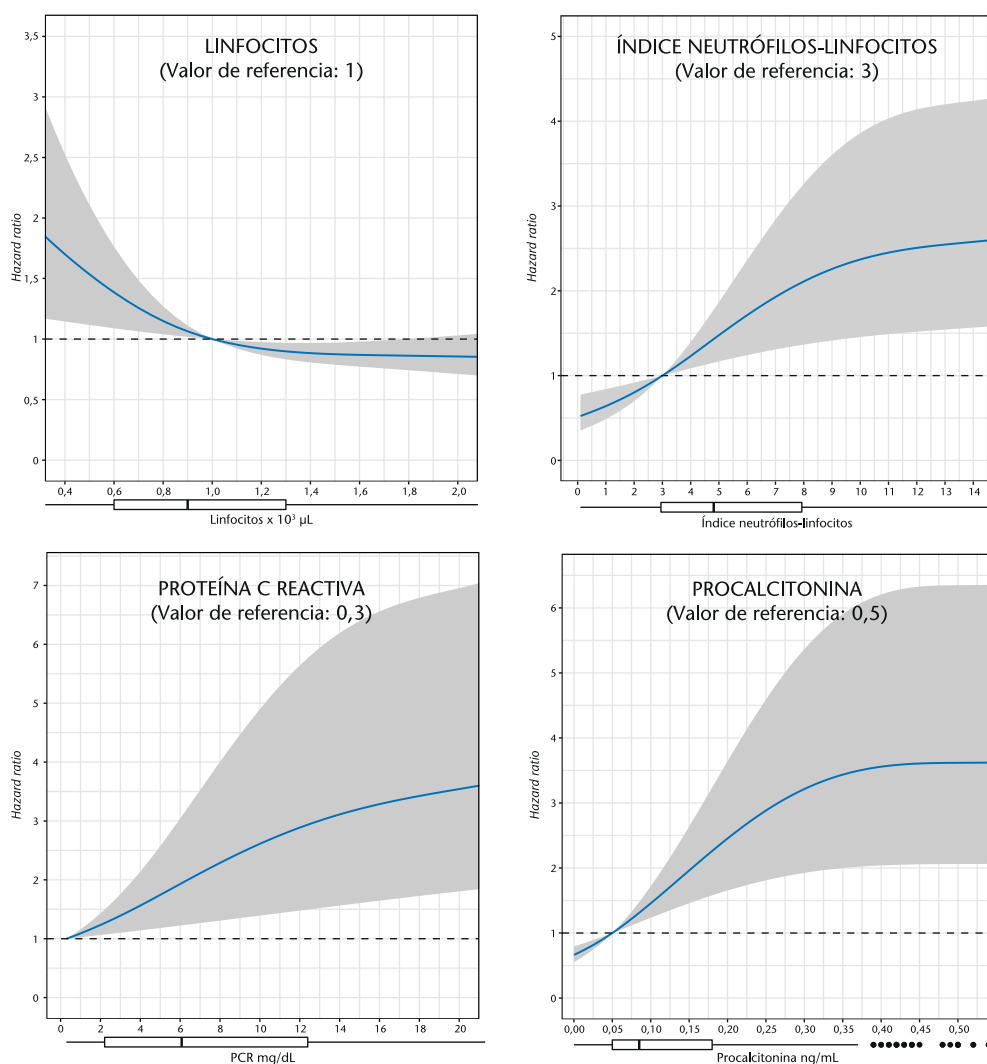


Figura 3. Gráficos dosis-respuesta que muestran la asociación no lineal continua de los biomarcadores estudiados con la mortalidad ajustada global a 30 días. Las gráficas muestran las HR correspondientes a cada biomarcador ajustado por: edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, hipertensión, cardiopatía, neumopatía, enfermedad cerebrovascular, diabetes, cáncer, tasa de filtración glomerular, lactato deshidrogenasa, dímero D y saturación de oxígeno $\leq 93\%$. El área sombreada representa los límites superior e inferior del intervalo de confianza al 95%. La línea discontinua representa una HR de 1. Los gráficos de caja muestran la distribución de la muestra. Los 4 gráficos muestran el 90% del tamaño de la muestra, ya que los valores extremos impedirían una buena visualización; no obstante, se utilizaron todos los datos para el análisis y para crear los gráficos. Los gráficos dosis-respuesta que muestran toda la distribución de la muestra se muestran en la figura 6 del material suplementario en <https://portalsemes.org/material-suplementario.pdf>.

urbano (densidad de población aproximada: 5.000 habitantes por km^2), por lo que estos datos podrían generalizarse a otros hospitales con características similares. En segundo lugar, aunque todos los procedimientos de laboratorio se llevaron a cabo de acuerdo con procedimientos estandarizados, es posible que se produjeran errores humanos en la manipulación de algunas de las muestras de sangre, lo que pudo dar lugar a algún resultado incorrecto. En tercer lugar, no se analizaron las concentraciones seriadas de los 4 biomarcadores, y estas pueden fluctuar a lo largo de la enfermedad. Sin embargo, el hecho de que una única determinación de un biomarcador concreto se asocie con mortalidad, de-

muestra su potencial para la aplicación clínica. En cuarto lugar, no evaluamos la coinfección bacteriana y, por lo tanto, no podemos determinar de forma fiable la causa del aumento de PCT (es decir, si fue por COVID-19 o por coinfección bacteriana). Sin embargo, la asociación entre la concentración de PCT a la llegada a urgencias y la mortalidad a los 30 días es clara.

Este trabajo es el mayor estudio español que compara directamente 4 biomarcadores inflamatorios de uso común en urgencias e investiga su asociación con la mortalidad global a 30 días en pacientes con COVID-19. Los 4 biomarcadores se asociaron con la mortalidad por todas las causas a los 30 días en pacien-

tes con COVID-19 atendidos en el SUH. El recuento linfocitario mostró la asociación más débil mientras que PCR y PCT mostraron las asociaciones más fuertes. La PCT proporcionó la mayor discriminación pronóstica.

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

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos 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.

Artículo no encargado por el comité editorial y con revisión externa de pares.

Agradecimientos: Deseamos agradecer a la Unidad de Innovación (UI); Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (UICEC); Unidad de Apoyo Metodológico a la Investigación (UAMI); Biobanco; Unidad de Apoyo a los Comités de Ética (UACE); Unidad de Apoyo a Farmacia gestión de medicación de investigación (UFAR) y Laboratorios Gabinetes y Servicios Clínicos de Apoyo a la Investigación (LABSERCLI) por su valioso esfuerzo.

Adenda

IdISSC-COVID-TASKFORCE y COVID-19_URG-HCSC adicionales: Carlos Javier Llamas, Laura Matilla, M^a Luisa Bretón, Beatriz Rojano, José Antonio Bustamante, Eric Jorge García Lamberechts, Manuel Maroto, Álvaro Martín Ruiz, María Martínez Agüero, Arturo Corbatón, Cesario Fernández Alonso, Jaime Abelaira, Pablo Matías, Raúl Perales, María Rosario Blázquez, M. Carmen Muñoz, Alejandra Ortega, Carlota Clemente, Sara Láinez, Antonio Trino Salto Ariza, Pedro Villarreal González Elipe, Juan Manuel Algarra, Javier Candel, Encarnación Fernández del Palacio, Rosa Moreno Rodríguez, Daniel Muñoz Jiménez, Vicente Estrada, María Jesús Téllez, Ángel Molino, María José Núñez, Noemí Cabello, Nieves Martel, Pedro Gil Gregorio, Federico Cuesta, Marta Vígara, Myriam Calle, Miguel Holagado María Luaces, Germán Seara, Joan Cháfer, Ángel Luis del Rey, Mercedes Martínez-Novillo, Alberto Delgado-Iribarren, M^a Ángeles Cuadrado Cenxual, María José Torrejón Martínez, Fernando Ataúlfo González Fernández, Silvia Sánchez Ramón, Asunción Mora, Ana Arribi Vilella, Miguel Fernández Armero, José Manuel Martínez Sesmero, Rocío Manzano, Virginia Puebla, Juan Arrazola, Ana Bustos, Laura Galván, Ana Mañas, Ángel Nava Muñoz, Sara Gómez Peña, Beatriz Cabeza Martínez, Irene Martín López, Joaquín López Herraiz, Alfonso Calle, Miguel Ángel Rubio Herrera, Isabel Runckle, Eduardo Anguita Mandley, Blanca García Renses, David Fraguas, Marina Díaz Marsa, José Luis Carrasco, Julia Sevilla, Isabel Ramos, Marta Navas, Aránzazu Álvarez de Arcaya, José Ramón Núñez, Mar García Arenillas, Lourdes Cabrera, Carlos Macaya, Fernando Macaya, Iván Nuñez-Gil, Jorge Matías-Guiu, Jesús Porta, Miguel Sánchez, Fernando Martínez Sagasti, Leonor Laredo, Emilio Vargas, Alberto Mariano Lázaro, Carmen de Burgos, Manuel Fuentes Ferrer, Gloria Mato Chian, Beatriz Peláez Ros, María Ángeles Valcárcel de la Iglesia, Nayade del Prado, José M^a Leal Pozuelo, José Luis Fernández Rueda, Víctor Hernández Martín-Romo, Carlos Elvira, Ana Chacón, Elena Urcelay, Antonio Portolés y Julio Mayol.

Bibliografía

- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323:2052-9.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574-81.
- Gil-Rodrigo A, Miró Ó, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias*. 2020;32:233-41.
- Alquézar-Arbé A, Piñera P, Jacob J, Martín A, Jiménez S, Llorens P, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on hospital emergency departments: results of a survey of departments in 2020 - the Spanish ENCOVUR study. *Emergencias*. 2020;32:320-31.
- Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo J, Valls Carbó A, López Picado A, Martínez-Valero C, D Miranda J, et al. Diagnostic groups and short-term outcomes in suspected COVID-19 cases treated in an emergency department. *Emergencias*. 2020;32:242-52.
- Martín-Sánchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, Valls Carbó A, Cuesta F, Vígara M, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *Eur Geriatr Med*. 2020;11:829-41.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4.
- Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;2019:2019-20.
- Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71:2174-9.
- Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020. 104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
- Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med*. 2006;25:127-41.
- Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71:2079-88.
- Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-1.
- 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. *Bull World Health Organ*. 2007;85:867-72.
- Wilson EB. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *J Am Stat Assoc*. 1927;22:209-12.
- Blanche P, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks. *Stat Med*. 2013;32:5381-97.
- Sauerbrei W, Perperoglou A, Schmid M, Abrahamowicz M, Becher H, Binder H, et al. State of the art in selection of variables and functional forms in multivariable analysis-outstanding issues. *Diagnostic and Prognostic Research*. 2020;4:3.
- Harrell F. *Regression Modeling Strategies*. 1st ed. Nueva York: Springer-Verlag; 2001.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430-6.
- Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:89-100.
- Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2021;1-6.
- Yadaw AS, Li Y-C, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical predictors of COVID-19 mortality. medRxiv. 2020; (En prensa). doi: 10.1101/2020.05.19.20103036
- Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:38-42.
- Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
- Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:1308-18.
- Julián-Jiménez A, Candel FJ, González-Del Castillo J, en representación del grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias). [Usefulness of biomarkers to predict bacteraemia in patients with infection in the emergency department]. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:245-56.
- Liu D, Su L-X, Guan W, Xiao K, Xie L-X. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21:280-8.
- Spoto S, Fogolari M, De Florio L, Minieri M, Vicino G, Legramante J, et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock. *Microb Pathog*. 2019;137:103763.
- Cotai OS, Manjer J, Hedblad B, Engström G, Melander O, Schiopu A. Plasma procalcitonin is associated with all-cause and cancer mortality in apparently healthy men: a prospective population-based study. *BMC Med*. 2013;11:180.