

ORIGINAL

Recibido: 10/5/2023
Aceptado: 7/2/2024
Publicado: 19/3/2024
e202403023
el-e28

COVID-19 readmissions during the first three epidemic periods in Orihuela, Spain: incidence, risk factors and lethality

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

FINANCIACIÓN

Proyecto financiado por la *Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública* (Generalitat Valenciana, España) y el Programa Operativo de la UE del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) para la Comunidad Valenciana 2014-2020, en el marco del programa REACT-UE, como respuesta de la Unión a la pandemia de COVID-19 (UGP-21-411).

CORRESPONDENCIA

Nuria Roig-Sánchez
Servicio de Medicina Interna,
Hospital Vega Baja.
Ctra. Orihuela-Almoradí, s/n.
CP 03314, San Bartolomé (Alicante), España.
nuria_roigsanchez@hotmail.com

CITA SUGERIDA

Roig-Sánchez N, Talaya Peñalver A, Poveda Ruiz N, Del Pozo A, Hernández Campillo AM, Pérez Bernabéu A, Martínez-López B, González-Cuello I, García-López M, Borrajo Brunete E, Wikman-Jorgensen P, Llenas-García J. Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad. *Rev Esp Salud Pública*. 2024; 98: 19 de marzo e202403023.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

AUTORES

Nuria Roig-Sánchez (*)	(1,2)	[ORCID: 0000-0003-3250-8071]
Alberto Talaya Peñalver (*)	(1,2)	
Noemí Poveda Ruiz	(3)	
Alfonso del Pozo	(1,2)	
Ana María Hernández Campillo	(4)	
Alicia Pérez Bernabéu	(1,2)	
Belén Martínez-López	(1,2)	
Inmaculada González-Cuello	(1,2)	
María García-López	(1,2)	
Emilio Borrajo Brunete	(5)	
Philip Wikman-Jorgensen	(6)	
Jara Llenas-García	(1,2,7)	

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

(*) Estos autores han contribuido por igual en este trabajo.

FILIACIONES

- (1) Servicio de Medicina Interna; Hospital Vega Baja. San Bartolomé (Alicante), España.
- (2) Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO). Valencia, España.
- (3) Unidad de Enfermedades Infecciosas; Hospital Reina Sofía. Murcia, España.
- (4) Servicio de Hematología; Hospital Virgen de la Arrixaca. El Palmar (Murcia), España.
- (5) Servicio de Microbiología; Hospital Vega Baja. San Bartolomé (Alicante), España.
- (6) Servicio de Medicina Interna; Hospital Universitario San Juan de Alicante. Sant Joan d'Alacant (Alicante), España.
- (7) Departamento de Medicina Clínica; Universidad Miguel Hernández. Elche, España.

RESUMEN

FUNDAMENTOS // Los reingresos por la COVID-19 se asocian a un incremento de la mortalidad, saturación de los servicios sanitarios y elevados costes. Este estudio pretendió evaluar la incidencia y los factores de riesgo de reingreso en pacientes con COVID-19 en un hospital comarcal español entre febrero de 2020 y marzo de 2021.

MÉTODOS // Se realizó un estudio sobre una cohorte que describía las características de los pacientes adultos reingresados en los treinta días siguientes al alta tras un ingreso por la COVID-19. Se analizaron los factores de riesgo asociados a reingreso mediante un modelo de regresión de logística binaria.

RESULTADOS // De los 967 pacientes dados de alta de un primer ingreso por la COVID-19, 70 (7.2%) reingresaron en los treinta días siguientes. De ellos, el 34.3% presentó progresión de la neumonía, el 15.7% deterioro funcional y el 12.9% otras infecciones. La letalidad en el reingreso fue del 28.6%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia acumulada de reingreso entre los tres periodos ($p=0.241$). Los factores asociados de forma independiente con el reingreso fueron: diabetes mellitus (ORa 1.96; IC 95% 1.07-3.57; $p=0.030$); insuficiencia renal aguda (ORa 2.69; IC del 95% 1.43-5.07; $p=0.002$); no ser candidato a cuidados intensivos (ORa 7.68, IC 95% 4.28-13.80, $p<0.001$); y no tener prescritos corticosteroides al alta (ORa 2.15, IC 95% 1.04-4.44; $p=0.039$).

CONCLUSIONES // Una proporción sustancial de los pacientes ingresados por la COVID-19 reingresan, con una elevada letalidad. La diabetes mellitus, la insuficiencia renal aguda, no ser candidato a ingreso en UCI y no tener prescritos corticoides al alta se asocian con un mayor riesgo de reingreso.

PALABRAS CLAVE // SARS-CoV-2; COVID-19; Neumonía; Reingreso; Pandemia.

ABSTRACT

BACKGROUND // Readmission for COVID-19 is associated with high mortality, saturation of health services, and high costs. This study aimed to assess the incidence and risk factors of readmissions in COVID-19 patients in a regional hospital of Spain from February 2020 to March 2021.

METHODS // A retrospective cohort study describing the characteristics of adult patients readmitted within thirty days of discharge after being infected with SARS-CoV-2 was carried out. Readmission associated risk factors were analysed using a binary logistic regression model.

RESULTS // Of the 967 patients who survived their first COVID-19 admission, 70 (7.2%) were readmitted within thirty days. Of these, 34.3% presented pneumonia progression, 15.7% functional deterioration, and 12.9% other infections. The mortality rate during readmission was 28.6%. There were no statistically significant differences in the cumulative incidence of readmissions between the epidemic periods ($p=0.241$). Factors independently associated with readmission were: diabetes mellitus (aOR 1.96, 95%CI 1.07-3.57, $p=0.030$); acute kidney failure (aOR 2.69, 95%CI 1.43-5.07, $p=0.002$); not being a candidate for intensive care (aOR 7.68, 95%CI 4.28-13.80, $p<0.001$); and not being prescribed corticosteroids at discharge (aOR 2.15, 95%CI 1.04-4.44; $p=0.039$).

CONCLUSIONS // A substantial proportion of patients admitted due to COVID-19 are readmitted, and they carry a high lethality. Diabetes mellitus, acute kidney failure, not being a candidate for ICU admission, and not being prescribed corticosteroids on discharge are independently associated with an increased risk of readmission.

KEYWORDS // SARS-CoV-2; COVID-19; Pneumonia; Readmission; Pandemic.

A FINALES DE 2019 SE PRODUJO LA APARICIÓN del nuevo coronavirus SARS-CoV-2, denominado así porque produce un síndrome respiratorio agudo grave, provocando la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (1).

Este virus sigue siendo altamente transmisible con extensión pandémica y ha causado una emergencia sanitaria en todo el mundo (2), provocando 762.791.152 millones de casos confirmados y 6.897.025 muertes en todo el mundo hasta el 18 de abril de 2023 (3). Los síntomas varían según la gravedad de la enfermedad, pero los síntomas respiratorios y digestivos como tos, fiebre, fatiga, mialgia, dificultad respiratoria, congestión nasal, anosmia y diarrea se encuentran entre los más frecuentes (1,4). La naturaleza sistémica de la enfermedad está detrás de la gran variedad de síntomas, que afectan a diferentes tejidos y sistemas orgánicos (5).

La evolución de la pandemia está definida temporalmente por periodos epidémicos, caracterizados por picos en la incidencia acumulada (6). El primero se caracterizó por una elevada mortalidad e ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI); la rápida propagación y la falta de camas hospitalarias o de pautas de actuación provocaron la saturación de la capacidad asistencial de los servicios de salud en todo el mundo (7). El segundo periodo epidémico, a finales de 2020, se caracterizó por una menor incidencia y mortalidad. Nuevas variantes anunciaron la llegada del tercer episodio, que alcanzó su pico en enero y febrero de 2021, presentando una menor letalidad y gravedad, pero una mayor transmisibilidad (8).

La elevada incidencia acumulada por la COVID-19 en el primer periodo pandémico causó un gran número de hospitalizaciones, superando la capacidad de ingresos en los hospitales. El impacto en el ámbito sociosani-

tario provocó altas prematuras, ingresos prolongados, necesidad de ventilación mecánica, ingresos en UCI, una elevada letalidad y frecuentes reingresos (9). Los sistemas sanitarios se enfrentaron a una enfermedad desconocida y tuvieron que dar de alta a pacientes con un alto grado de incertidumbre sobre su evolución futura.

Las primeras experiencias mostraron que una proporción importante de pacientes necesitaban ser reingresados, lo que se asociaba a una letalidad mayor, saturación de los servicios sanitarios y elevados costes (10). Diversos estudios han señalado que la población anciana es la más vulnerable a las complicaciones a corto plazo y a los reingresos hospitalarios, ya que suelen presentar más comorbilidades y medicación concomitante (4,9,11). Otros estudios también han señalado a los pacientes hospitalizados de larga duración como una población clave en riesgo de reingreso (12). Las principales causas de los reingresos son las complicaciones por la COVID-19, la insuficiencia cardiaca, las enfermedades respiratorias y las complicaciones renales (13). La incidencia acumulada de reingreso varía según los estudios, oscilando entre el 4,2% y el 5,4% en España y alcanzando el 20% en Estados Unidos. Sin embargo, estos estudios estaban limitados por el pequeño tamaño de las muestras, el seguimiento heterogéneo (entre treinta y ciento ochenta días tras el alta), la inclusión de visitas a urgencias tras el alta, la inclusión solo de reingresos positivos por PCR o criterios más estrictos sobre los reingresos (9,11).

La información sobre reingresos hospitalarios por la COVID-19 en nuestro país es escasa y, como en la mayoría de los estudios internacionales, se limita a los dos o tres primeros meses de la pandemia (9,14). En un estudio realizado a partir del registro nacional SEMI-COVID se analizaron los reingresos de 7.137 pacientes durante los dos primeros meses de la pandemia. En total, hubo 298 (4,2%) rein-

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023

gresos, con una mediana de siete días tras el alta, y la mayoría se debieron a la progresión de la neumonía causada por la COVID-19. En ese estudio, los factores de riesgo de reingreso fueron la edad, el índice de Charlson ajustado por edad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la hemoglobina en el momento del ingreso, la ausencia de infiltrados en vidrio deslustrado y el tratamiento con corticosteroides.

Los conocimientos sobre la COVID-19 han aumentado con el tiempo. Durante el primer periodo pandémico se utilizaron fármacos que después demostraron ser ineficaces o incluso perjudiciales, como el lopinavir/ritonavir o la hidroxiclороquina (15,16). Los fármacos antirretrovirales como el remdesivir empezaron a estar disponibles en España a finales de mayo de 2020. A medida que la pandemia fue evolucionando, se ha incrementado el uso de fármacos antiinflamatorios como los corticoides sistémicos, baricitinib o tocilizumab ante la evidencia de que pueden reducir la mortalidad (17-19). La transfusión de plasma de convalecientes se utiliza en nuestro centro como parte de un estudio observacional desde abril de 2020. Las medidas de soporte vital, como la ventilación mecánica no invasiva, han reducido la necesidad de intubación y se asocian a una menor mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica (20). Al mismo tiempo, han surgido nuevas variantes virales que han modificado la presentación clínica y la transmisibilidad, así como han dado lugar a un elevado número de reinfecciones (21).

Los objetivos de nuestro estudio fueron determinar la incidencia de reingresos hospitalarios tras un primer ingreso por la COVID-19 en el Hospital Vega Baja (Alicante, España) durante los tres primeros periodos pandémicos e identificar los factores de riesgo asociados a estos reingresos, en función de las características demográficas de los pacientes, su historia clínica y el manejo de la infección durante el primer ingreso.

SUJETOS Y MÉTODOS



Diseño del estudio, población y pacientes. Se realizó un estudio observacional retrospectivo unicéntrico, realizado sobre una cohorte de pacientes hospitalizados por la COVID-19 en el Hospital Vega Baja.

Se incluyó a todos los pacientes adultos ingresados en el Hospital Vega Baja (Orihuela (Alicante), España) con diagnóstico microbiológicamente confirmado de COVID-19 entre el 23 de febrero de 2020 y el 14 de marzo de 2021, tiempo que abarca los tres primeros periodos epidémicos de infección en España (22). Solo se incluyó a los pacientes ingresados por primera vez por la COVID-19. Se excluyó a los pacientes que fallecieron durante el primer ingreso.

El Hospital Vega Baja es un hospital comarcal, situado en la comarca alicantina del mismo nombre, con una población de unos 170.000 habitantes.

El estudio se realizó de acuerdo con el Código Ético de la Asociación Médica Mundial (*Declaración de Helsinki*) para experimentos con seres humanos. En todo momento se respetó la normativa nacional en materia de protección de datos. El estudio fue revisado y aprobado por el comité local de ética de la investigación (TFM-2021-012). Dada su naturaleza retrospectiva, se eximió del consentimiento informado.

Recogida de datos. Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se recopilaron datos con un sistema electrónico mediante la plataforma *RedCap*. Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas, microbiológicas, analíticas y relacionadas con el tratamiento para todos los primeros reingresos en los treinta días siguientes al alta de un primer episodio de la COVID-19. El reingreso en los primeros treinta días fue el resultado principal. Se calculó la letalidad

(proporción de personas que mueren de una enfermedad entre todas las personas que la tienen) en el reingreso. El primer periodo epidémico en España tuvo lugar del 31 de enero de 2020 al 21 de junio de 2020; el segundo, del 22 de junio de 2020 al 6 de diciembre de 2020; y el tercero, del 7 de diciembre de 2020 al 14 de marzo de 2021 (22).

Para calcular la gravedad de la enfermedad se utilizó la puntuación SEIMC (23), una puntuación de predicción basada en datos clínicos y de laboratorio fácilmente disponibles (edad, baja saturación de oxígeno ajustada por edad, ratio neutrófilos/linfocitos, tasa de filtración glomerular estimada, disnea y sexo) y que demostró ser una herramienta útil para predecir la probabilidad de mortalidad a treinta días entre los pacientes hospitalizados con la COVID-19.

Análisis estadístico. Se utilizaron diversos programas informáticos estadísticos (SPSS v27, IBM y GraphPad Prism). Se realizó la prueba de chi-cuadrado para verificar la independencia de las variables cuantitativas y la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la distribución. Para comparar las medianas de variables no paramétricas en grupos independientes se aplicó la prueba U de Mann-Whitney. En el caso de las variables cuantitativas que tuvieron resultados significativos, se realizó un estudio de la curva operativa del receptor (ROC) para hallar puntos de corte predictivos del acontecimiento de interés. Con estos puntos de corte, se calculó el coeficiente de correlación κ para determinar su aplicabilidad como predictores del evento de interés, junto con su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Para el análisis de riesgo se aplicó una regresión logística binaria. Solo se incluyeron en el análisis de regresión logística binaria las variables con un p-valor inferior a 0,20 en el análisis chi-cuadrado y las variables continuas con un índice κ de al menos 0,30 o inferior a -0,30 y un p-valor de 0,050 o inferior.

El modelo multivariante incluyó variables con un p-valor inferior a 0,100 y con datos disponibles para al menos el 90% de la población estudiada. Solo se incluyeron en el análisis multivariante las variables consideradas clínicamente importantes. En todos los casos, se consideraron p-valores menores o iguales a 0,050 como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

|||||

Incidencia y características de los reingresos.

Un total de 1.165 pacientes ingresó por la COVID-19 por primera vez durante el periodo de estudio: 662 (56,8%) eran hombres, con una mediana de edad de sesenta y ocho años (IQR 55-80), y 997 (85,6%) presentaban neumonía por la COVID-19. En el primer periodo pandémico ingresaron 62 pacientes (5,3%); en el segundo 418 (35,9%); y en el tercero, 685 (58,8%). La incidencia acumulada de reingreso fue del 6,5% (IC 95%: 2,8-12,4) en los pacientes con neumonía causada por la COVID-19 y del 10,9% (IC 95%: 2,8-25,2) en los que no la presentaban ($p=0,054$). La letalidad el primer periodo fue del 28,8% (IC 95%: 13,5-46,2); en el segundo, del 15,5% (IC 95%: 9,2-23,3); y en el tercero, del 19,8% (IC 95%: 14,7-25,5) ($p=0,025$). En cuanto a los reingresos, la incidencia acumulada de reingreso en cada uno de los periodos fue del 13,3% (IC 95%: 1,1-40,5), 6,4% (IC 95%: 1,6-16,1) y 7,3% (IC 95%: 2,8-14,5) ($p=0,24$), respectivamente.

De los 967 (83%) pacientes que sobrevivieron al primer ingreso, reingresaron 70 (7,2%) personas con una mediana de edad de setenta y nueve años (IQR 66-86). Alrededor de un tercio ($n=24$, 34,3%) reingresó por progresión de la enfermedad de la COVID-19, 11 (15,7%) por deterioro funcional y 9 (12,9%) por otra infección bacteriana o fúngica. El resto se debieron principalmente a descompensación de patologías crónicas previas [Tabla 1]. 45 pacientes (64,3%) acabaron desarrollando una neumonía por la COVID-19 en algún momento del reingreso. La letalidad en los pacientes reingresados con neumonía fue del 33,33% (IC

Tabla 1

Características de los ingresos y reingresos durante los tres primeros periodos epidémicos de la pandemia por la COVID-19.

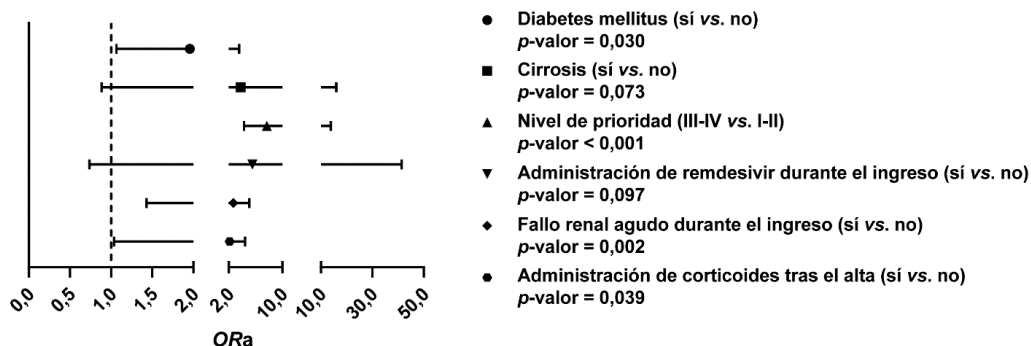
Características		Ingresos por periodos epidémicos								p-valor		
		1º		2º		3º		TOTAL				
		N=62	%	N=418	%	N=685	%	N=1.165	%			
Muertes durante el 1º ingreso o en los 30 días posteriores al alta ^(*)		17	28,8	64	15,5	135	19,8	216	18,5	0,026		
Supervivientes del 1º ingreso ^(*)		42	71,2	349	84,5	547	80,2	938	80,5	-		
Reingresos		6	13,3	23	6,4	41	7,3	70	7,2	0,241		
Razón del reingreso	Progresión de la COVID-19	0	0	5	21,70	19	46,3	24	34,30	0,025		
	Total	6	100	18	78,30	22	53,7	46	65,70			
	Artritis	0	0	0	0	1	0,05	1	0,02			
	Parto	0	0	1	0,06	0	0	1	0,02			
	Broncoaspiración	0	0	1	0,06	1	0,05	2	0,04			
	Trastorno cardíaco	1	0,17	0	0	1	0,05	2	0,04			
	Ictus	1	0,17	1	0,06	0	0	2	0,04			
	Diabetes mellitus	0	0	1	0,06	0	0	1	0,02			
	Trastorno digestivo	1	0,17	1	0,06	0	0	2	0,04			
	Deterioro funcional	0	0	4	0,22	7	0,32	11	0,24			
	Otros	1	0,17	0	0	0	0	1	0,02			
	Hemorragia	0	0	0	0	1	0,05	1	0,02			
	Inmunosupresión	0	0	6	0,33	3	0,14	9	0,20			
	Infección	0	0	0	0	1	0,05	1	0,02			
	Intoxicación	0	0	0	0	1	0,05	1	0,02			
	Enfermedad renal	0	0	0	0	1	0,05	1	0,02			
	Enfermedad hepática	0	0	0	0	1	0,05	1	0,02			
	Neoplasia	1	0,17	0	0	0	0	1	0,02			
	Neuropatía	0	0	0	0	2	0,09	2	0,04			
	Enfermedad respiratoria	1	0,17	1	0,06	2	0,09	4	0,09			
	Cirugía electiva	0	0	2	0,11	1	0,05	3	0,07			
	Muerte durante el reingreso o en los 30 días posteriores al alta del reingreso		1	16,7	7	30,4	12	29,3	20		28,6	0,792

(*) 11 pacientes sin seguimiento por traslado a otro hospital. $p \leq 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad
NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023

Odds ratio ajustado (ORa) de todas las variables incluidas en el modelo de regresión logística binaria.



95%: 16,06-51,68) y, en los que no, del 20% (IC 95%: 2,18-51,24) ($p=0,25$). La letalidad durante el reingreso fue del 16,67% (IC 95%: 0,00-77,72) en el primer periodo, del 30,44% (IC 95%: 8,16-56,85) en el segundo y del 29,27% (11,42-49,87) en el tercero ($p=0,78$).

En los **ANEXOS I a III** se comparan las variables sociodemográficas, clínicas y analíticas en los supervivientes del primer ingreso en función de si reingresaron o no. Las curvas ROC para la selección de puntos de corte y el posterior estudio de correlación *kappa* se muestran en el **ANEXO IV**. En el **ANEXO V** se muestran todas las variables recogidas sobre el primer ingreso y el reingreso de los pacientes incluidos en la cohorte de estudio.

Factores de riesgo de reingreso. La **TABLA 2** muestra el análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo asociados al reingreso.

En el estudio multivariante, el reingreso se asoció de forma independiente con la diabetes mellitus (*odds ratio* ajustada [ORa] 1,96; IC 95%: 1,07-3,57; $p=0,03$), la insuficiencia renal aguda durante el ingreso (ORa 2,69; IC 95%: 1,43-5,07; $p=0,002$), no ser candidato

a UCI durante el ingreso (ORa 7,68; IC 95% 4,28-13,80; $p<0,001$) y no tener prescritos corticosteroides al alta (ORa 2,15; IC 95% 1,04-4,44; $p=0,039$) [**FIGURA 1, TABLA 2**]. La no utilización de remdesivir (ORa 5,52; IC 95%: 0,74-41,46; $p=0,097$) y la cirrosis (ORa 3,76; IC 95%: 0,88-16,00; $p=0,073$) también se probaron en el modelo multivariante, pero no alcanzaron significación estadística.

DISCUSIÓN

EN NUESTRO ESTUDIO EN UN HOSPITAL comarcal de España, el 7,2% de los supervivientes de un primer ingreso por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos reingresan en los primeros treinta días. Este porcentaje es algo superior a los comunicados en otros estudios españoles (4,4% en un estudio en Madrid, 5,4% en Barcelona y 4,2% en un registro nacional) (9,12,24), pero similar a la tasa de estudios en EE.UU. (6,5%) e inferior a la comunicada en los metanálisis de Akbari *et al.* (13) (9,3%) o Ramzi *et al.* (21) (8,9%).

Nuestros pacientes reingresan principalmente por progresión de la neumonía causada por la COVID-19, deterioro funcional o infecciones asociadas. En el registro nacio-

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ *et al.*

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023

Tabla 2
Regresión logística binaria en pacientes con reingreso dentro de los 30 días posteriores al alta.

Parámetro		Univariable			Multivariable		
		OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
Europeo		8,54	2,07-35,16	0,003	-	-	-
Neumonía por la COVID-19 durante el ingreso		0,57	0,32-1,02	0,057	-	-	-
Puntuación SEIMC (riesgo alto/muy alto vs. riesgo bajo/moderado)		2,69	1,36-5,33	0,005	-	-	-
Comorbilidades	Hipertensión	2,07	1,23-3,46	0,006	-	-	-
	Diabetes mellitus	2,19	1,32-3,63	0,002	1,96	1,07-3,57	0,030
	Cardiopatía isquémica	1,86	0,88-3,91	0,100	-	-	-
	EPOC	2,33	1,13-4,77	0,021	-	-	-
	Enfermedad renal crónica	2,74	1,43-5,25	0,002	-	-	-
	Cirrosis	5,98	1,79-19,93	0,004	3,76	0,88-16,00	0,073
	Ictus	2,50	1,31-4,74	0,006	-	-	-
	Demencia	4,20	2,38-7,41	<0,001	-	-	-
Candidato a ingreso en UCI		1,77	0,92-3,41	0,089	-	-	-
Paciente institucionalizado		0,11	0,06-0,19	<0,001	0,14	0,08-0,25	<0,001
Intervenciones	IECAs	3,98	1,42-11,14	0,008	-	-	-
	Anticolinérgicos inhalados	2,37	1,32-4,24	0,004	-	-	-
	Anticolinérgicos inhalados	2,33	1,06-5,16	0,036	-	-	-
	Tratamiento biológico	2,53	0,84-7,58	0,098	-	-	-
	Radiografía de tórax (ausencia vs. presencia de infiltrados pulmonares)	2,11	1,19-3,73	0,011	-	-	-
	Infiltrados pulmonares (unilateral vs. bilateral)	3,09	1,69-5,65	<0,001	-	-	-
	Administración de azitromicina durante el ingreso	0,58	0,34-0,97	0,038	-	-	-
	Administración de corticoides durante el ingreso	0,48	0,27-0,83	0,009	-	-	-
	Administración de plasma de convalecientes durante el ingreso	0,43	0,13-1,41	0,160	-	-	-
	Administración de lopinavir/ritonavir durante el ingreso	2,96	0,97-9,00	0,056	-	-	-
	Administración de tocilizumab durante el ingreso	3,30	0,91-11,99	0,069	-	-	-
	Administración de remdesivir durante el ingreso	0,12	0,02-0,85	0,034	0,18	0,02-1,33	0,097
	Administración de interferón durante el ingreso	4,32	0,44-42,07	0,210	-	-	-
	Administración de ivermectina durante el ingreso	0,29	0,07-1,22	0,091	-	-	-
	Infección bacteriana durante el ingreso	1,80	0,89-3,66	0,100	-	-	-
	Ictus durante el ingreso	4,32	0,44-42,07	0,210	-	-	-
	Fallo renal agudo durante el ingreso	3,98	2,33-6,79	<0,001	2,69	1,43-5,07	0,002
	Anemia durante el ingreso	2,24	1,29-3,88	0,004	-	-	-
	Oxigenoterapia de alto flujo durante el ingreso	0,45	0,18-1,13	0,088	-	-	-
	UCI	0,46	0,18-1,17	0,100	-	-	-
	Administración de corticosteroides posterior al alta	0,53	0,29-0,97	0,041	0,46	0,22-0,95	0,039
	Dosis de corticosteroides ≥ 30 mg	4,16	1,39-12,39	0,011	-	-	-
	Oxigenoterapia posterior al alta	2,22	1,29-3,82	0,004	-	-	-

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; UCI, unidad de cuidados intensivos; SEIMC, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. $p \leq 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023

nal SEMI-COVID, el porcentaje de pacientes reingresados por progresión de la neumonía es mayor que en el nuestro (54% frente a 34,3%) (19), pero el 64,3% de nuestros pacientes sí presentan neumonía por la COVID durante su segunda estancia hospitalaria, aunque no fuera la causa principal del reingreso. Además, en el estudio SEMI-COVID solo se incluyen pacientes dados de alta durante el primer periodo epidémico, cuando los conocimientos sobre la COVID-19 eran aún escasos y los hospitales estaban colapsados, lo que podría haber dado lugar a altas prematuras. En el metanálisis de Akbari *et al.* (13), la progresión de la neumonía y la COVID-19 prolongada son también las principales razones del reingreso.

La letalidad en el reingreso es muy elevada (28,6%), especialmente en los pacientes con neumonía por la COVID-19, que tienen una probabilidad de una entre tres de morir durante el reingreso. En un estudio multicéntrico estadounidense, la tasa de mortalidad durante el reingreso es inferior (12,3%), probablemente debido a diferencias en la población incluida (siendo la nuestra de más edad y con más comorbilidades) (25).

Muchos estudios señalan la diabetes mellitus y la insuficiencia renal aguda como factores de riesgo de reingreso (13). El uso de remdesivir se asoció recientemente a una menor tasa de reingresos (10,26). Sin embargo, que nosotros sepamos, éste es el primer estudio que demuestra que mantener los corticoides tras el alta podría conducir a un menor número de reingresos. Nuestro hallazgo de más reingresos en pacientes no considerados candidatos a UCI probablemente refleja el impacto de la edad y las comorbilidades en los reingresos.

Identificar los factores de riesgo de reingreso hospitalario es importante, ya que podría ayudar a diseñar estrategias preventivas dirigidas a pacientes considerados de alto riesgo.

Diferentes estudios demuestran que un seguimiento más estrecho, por ejemplo, con

telemedicina, podría ayudar a evitar los reingresos (27). Un seguimiento más estrecho en el domicilio por parte de equipos de Atención Primaria o unidades de hospitalización a domicilio también podría ayudar a reducir las tasas de reingreso (28).

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. Su diseño retrospectivo conlleva un riesgo de sesgo de información. Además, es un estudio unicéntrico, por lo que los resultados pueden no ser generalizables a otros centros. Se eligió un periodo de treinta días para definir los reingresos, al igual que otros autores (10,25,29); sin embargo, esto podría hacer que se pasasen por alto complicaciones a más largo plazo. Además, no se ha podido ajustar en el análisis por variables como inmunización para el análisis de la variable desenlace, algo de especial relevancia que puede suponer un riesgo competitivo de distribución desigual en comparación con la segunda y la tercera. Estos sesgos se trataron de evitar mediante la restricción (solo se incluyeron pacientes con un primer ingreso por la COVID-19) y mediante un análisis multivariante para controlar los sesgos de confusión. A diferencia de otros estudios, el nuestro recoge información de los tres primeros periodos epidémicos, lo que arroja luz sobre cómo ha cambiado la dinámica de reingreso a lo largo del tiempo, más allá del primer periodo. Por otra parte, un estudio reciente realizado en Cataluña no encuentra diferencias en las tasas de readmisión entre el primer y el segundo periodo pandémico de la COVID-19 (14). Cabe destacar que la incidencia acumulada en nuestra área sanitaria es menor en el primero de ellos. Por el contrario, el tercero satura la capacidad asistencial de nuestro sistema de salud, aunque la letalidad y la incidencia acumulada de reingreso es todavía algo superior durante el primer periodo, sin alcanzar significación estadística.

Las investigaciones futuras deberían incluir información sobre los periodos epidémicos posteriores, dado que la inmunidad natural, las vacunas y las nuevas variantes de

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ *et al.*

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023

la COVID-19 modifican constantemente el pronóstico de la enfermedad.

A modo de conclusiones, señalar que, en nuestro estudio, uno de cada catorce pacientes dados de alta tras un ingreso por la COVID-19 reingresa a los treinta días. Los principales motivos fueron la progresión de la neumonía causada por la COVID, el deterioro funcional y otras infecciones. Uno de cada cuatro pacientes reingresados fallece durante o inmediatamente después del reingreso. La diabetes mellitus, la insuficiencia renal aguda, no ser considerado candidato para ingresar en la UCI y no ser dado de alta con corticosteroides se asocian de forma independiente con el reingreso. Estos pacientes podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho tras el alta. 

BIBLIOGRAFÍA



1. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. *The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights*. Nat Rev Immunol. 2021;21:245-256.
2. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M *et al*. *COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far*. Molecules. 2020;26:39.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. [Consultado el 18-04-2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
4. Loo WK, Hasikin K, Suhaimi A, Yee PL, Teo K, Xia K *et al*. *Systematic Review on COVID-19 Readmission and Risk Factors: Future of Machine Learning in COVID-19 Readmission Studies*. Front Public Health. 2022;10.
5. Vincent J-L, Levi M, Hunt BJ. *Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia*. Lancet Respir Med. 2022;10:214-220.
6. Taboada M, González M, Alvarez A, Eiras M, Costa J, Álvarez J *et al*. *First, second and third wave of COVID-19. What have we changed in the ICU management of these patients?* Journal of Infection. 2021;82:e14-15.
7. Tyrrell CSB, Mytton OT, Gentry SV, Thomas-Meyer M, Allen JLY, Narula AA *et al*. *Managing intensive care admissions when there are not enough beds during the COVID-19 pandemic: a systematic review*. Thorax. 2021;76:302-312.
8. Soriano V, de Mendoza C, Gómez-Gallego F, Corral O, Barreiro P. *Third wave of COVID-19 in Madrid, Spain*. International Journal of Infectious Diseases. 2021;107:212-214.
9. Ramos-Martínez A, Parra-Ramírez LM, Morrás I, Carnevali M, Jiménez-Ibañez L, Rubio-Rivas M *et al*. *Frequency, risk factors, and outcomes of hospital readmissions of COVID-19 patients*. Sci Rep. 2021;11:13733.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ *et al.*

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023



10. Wiley Z, Kulshreshtha A, Li D, Kubes J, Kandiah S, Leung S *et al.* *Clinical characteristics and social determinants of health associated with 30-day hospital readmissions of patients with COVID-19.* Journal of Investigative Medicine. 2022;70:1406-1415.

11. Gwin M, Saleki M, Lampert H, Meo N, Bann M. *Emergency department visits and readmissions after COVID-19 hospitalization: a cross-sectional analysis.* Intern Emerg Med. 2021;16:1715-1718.

12. Kirkegaard C, Falcó-Roget A, Sánchez-Montalvá A, Valls Á, Clofent D, Campos-Varela I *et al.* *Incidence and risk factors for early readmission after hospitalization for SARS-CoV-2 infection: results from a retrospective cohort study.* Infection. 2022;50:371-380.

13. Akbari A, Fathabadi A, Razmi M, Zarifian A, Amiri M, Ghodsi A *et al.* *Characteristics, risk factors, and outcomes associated with readmission in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis.* Am J Emerg Med. 2022;52:166-173.

14. Zuñil M, Benítez ID, Cabo-Gambín R, Manzano Senra C, Moncusi-Moix A, Gort-Paniello C *et al.* *Clinical management and outcome differences between first and second waves among COVID-19 hospitalized patients: A regional prospective observational cohort.* PLoS One. 2021;16:e0258918.

15. Hennekens CH, Rane M, Solano J, Alter S, Johnson H, Krishnaswamy S *et al.* *Updates on Hydroxychloroquine in Prevention and Treatment of COVID-19.* Am J Med. 2022;135:7-9.

16. Arabi YM, Gordon AC, Derde LPG, Nichol AD, Murthy S, Beidh F *et al.* *Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial.* Intensive Care Med. 2021;47:867-886.

17. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L *et al.* *Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19.* New England Journal of Medicine. 2021;384:693-704.

18. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M *et al.* *Treatment with tocilizumab or cor-*

ticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). Clinical Microbiology and Infection. 2021;27:244-252.

19. WHO Solidarity Trial Consortium. *Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses.* Lancet. 2022;399:1941-1953.

20. Weerakkody S, Arina P, Glenister J, Cottrell S, Boscaini-Gilroy G, Singer M *et al.* *Non-invasive respiratory support in the management of acute COVID-19 pneumonia: considerations for clinical practice and priorities for research.* Lancet Respir Med. 2022;10:199-213.

21. Ramzi ZS. *Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; A systematic review and meta-analysis.* Am J Emerg Med. 2022;51:267- 279.

22. Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Informe nº 149. Situación de COVID-19 en España.* Informe COVID-19. 4 de octubre de 2022. 2022.

23. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Bellón JM, Jarrín I *et al.* *Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score.* Thorax. 2021;76:920-929.

24. Parra LM, Cantero M, Morrás I, Vallejo-Plaza A, Diego I, Jiménez-Tejero E *et al.* *Hospital Readmissions of Discharged Patients with COVID-19.* Int J Gen Med. 2020;Volume 13:1359- 1366.

25. Verna EC, Landis C, Brown RS, Mospan AR, Crawford JM, Hildebrand JS *et al.* *Factors Associated With Readmission in the United States Following Hospitalization With Coronavirus Disease 2019.* Clinical Infectious Diseases. 2022;74:1713-1721.

26. Finn A, Jindal A, Andrea SB, Selvaraj V, Dapaah-Afriyie K. *Association of Treatment with Remdesivir and 30-day Hospital Readmissions in Patients Hospitalized with COVID-19.* Am J Med Sci. 2022;363:403-410.

Reingresos
por la COVID-19
durante los tres
primeros periodos
epidémicos
en Orihuela,
España:
incidencia,
factores de riesgo
y letalidad

NURIA
ROIG-SÁNCHEZ
et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023

27. Xu H, Granger BB, Drake CD, Peterson ED, Dupre ME. *Effectiveness of Telemedicine Visits in Reducing 30-Day Readmissions Among Patients With Heart Failure During the COVID-19 Pandemic.* J Am Heart Assoc. 2022;11.

28. Nicolás D, Camós-Carreras A, Spencer F, Arenas A, Butori E, Maymó P *et al.* *A Prospective Cohort of SARS-CoV-2-Infected Health Care Workers: Clinical Characte-*

ristics, Outcomes, and Follow-up Strategy. Open Forum Infect Dis. 2021;8.

29. Huang C-W, Desai PP, Wei KK, Liu I-LA, Lee JS, Nguyen HQ. *Characteristics of patients discharged and readmitted after COVID-19 hospitalisation within a large integrated health system in the United States.* Infect Dis. 2021;53:800-804.

RE
SD

Reingresos
por la COVID-19
durante los tres
primeros periodos
epidémicos
en Orihuela,
España:
incidencia,
factores de riesgo
y letalidad

NURIA
ROIG-SÁNCHEZ
et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023

Características demográficas y clínicas (del 1^{er} ingreso) de los pacientes con y sin reingreso antes de los 30 días posteriores al alta.

Parámetros		N, frecuencia (%)				p-valor	
		Reingreso ^(*)		Sin reingreso ^(*)			
		N=70	%	N=897	%		
Sexo	Hombre	41	58,6	497	55,4	0,610	
	Mujer	29	41,4	400	44,6		
Europeo	Sí	68	97,1	717	79,9	<0,001	
	No	2	2,9	180	20,1		
Periodo epidémico	1º	6	8,6	39	4,3	0,240	
	2º	23	32,9	335	37,3		
	3º	41	58,6	523	58,3		
Neumonía por la COVID-19 durante el ingreso	Sí	53	75,7	758	84,5	0,054	
	No	17	24,3	139	15,5		
Puntuación SEIMC ^(*)	Riesgo bajo	2	2,9	57	6,4	<0,001	
	Riesgo moderado	8	11,4	220	24,6		
	Riesgo alto	7	10	240	26,8		
	Riesgo muy alto	53	75,7	378	42,2		
Comorbilidades	Hipertensión	Sí	47	67,1	446	49,7	0,005
		No	23	32,9	451	50,3	
	Diabetes mellitus	Sí	27	38,6	200	22,3	0,002
		No	43	61,4	697	77,7	
	Hipercolesterolemia	Sí	29	41,4	351	39,1	0,710
		No	41	58,6	546	60,9	
	Obesidad (IMC>30) ^(*)	Sí	23	45,1	266	49,6	0,540
		No	28	54,9	270	50,4	
	Tabaquismo ^(*)	Sí	7	10	57	6,4	0,250
		No	63	90	831	93,6	
	Cardiopatía isquémica	Sí	9	12,9	66	7,4	0,098
		No	61	87,1	831	92,6	
	EPOC	Sí	10	14,3	60	6,7	0,018
		No	60	85,7	837	93,3	
	Asma	Sí	2	2,9	40	4,5	0,530
		No	68	97,1	857	95,5	
	Enfermedad renal crónica (eGFR <30)	Sí	13	18,6	69	7,7	0,002
		No	57	81,4	828	92,3	

eGFR, tasa de filtración glomerular (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC, índice de masa corporal; SEIMC, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).

(*) Valores perdidos. $p \leq 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Anexo I (continuación)

Características demográficas y clínicas (del 1^{er} ingreso) de los pacientes con y sin reingreso antes de los 30 días posteriores al alta.

Parámetros			N, frecuencia (%)				p-valor
			Reingreso ^(*)		Sin reingreso ^(*)		
			N=70	%	N=897	%	
Comorbilidades	Cirrosis	Sí	4	5,7	9	1	<0,001
		No	66	94,3	888	99	
	Ictus	Sí	13	18,6	75	8,4	0,004
		No	57	81,4	822	91,6	
	Demencia (GDS>2)	Sí	20	28,6	78	8,7	<0,001
		No	50	71,4	819	91,3	
	Neoplasia sólida maligna	Sí	12	17,1	94	10,5	0,086
		No	58	82,9	803	89,5	
	Enfermedad inflamatoria intestinal	Sí	4	5,7	30	3,3	0,300
		No	66	94,3	867	96,7	
	VIH	Sí	0	0	1	0,1	0,780
		No	70	100	896	99,9	
	Trasplante	Sí	0	0	6	0,7	0,490
		No	70	100	891	99,3	
	Otras patologías	Sí	51	72,9	605	67,4	0,350
		No	19	27,1	292	32,6	
Embarazo ⁽²⁾	Sí	1	50	26	27,1	0,470	
	No	1	50	70	72,9		
Candidato a ingreso en UCI	Sí	24	34,3	645	71,9	<0,001	
	No	36	51,4	103	11,5		
	Sin registro	10	14,3	149	16,6		
Paciente institucionalizado	Sí	5	7,1	17	1,9	0,005	
	No	65	92,9	880	98,1		
Tratamientos concomitantes	IECAs	Sí	17	24,3	107	11,9	0,003
		No	53	75,7	790	88,1	
	ARA-II	Sí	15	21,4	230	25,6	0,440
		No	55	78,6	667	74,4	
	Corticosteroides inhalados	Sí	8	11,4	65	7,2	0,200
		No	62	88,6	832	92,8	
	β-agonistas inhalados	Sí	9	12,9	80	8,9	0,270
		No	61	87,1	817	91,1	

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

ARA-II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; GDS, escala de deterioro global (por sus siglas en inglés, *Global Deterioration Scale*); IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; UCI, unidad de cuidados intensivos.

(2) Se consideraron solo mujeres menores de 51 años. $p \leq 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Parámetros			N, frecuencia (%)				p-valor
			Reingreso ^(*)		Sin reingreso ^(*)		
			N=70	%	N=897	%	
Tratamientos concomitantes	Anticolinérgicos inhalados	Sí	8	11,4	47	5,2	0,031
		No	62	88,6	850	94,8	
	Corticosteroides sistémicos	Sí	1	1,4	9	1,0	0,740
		No	69	98,6	888	99	
	Quimioterapia activa ⁽³⁾	Sí	0	0	9	9,6	0,260
		No	12	100	85	90,4	
	Tratamiento biológico	Sí	4	5,7	21	2,3	0,087
		No	66	94,3	876	97,7	
	Inmunosupresores	Sí	1	1,4	17	1,9	0,780
		No	69	98,6	880	98,1	
	Tratamiento frente a VIH ⁽⁴⁾	Sí	0	0	1	100	-
		No	0	0	0	0	
Técnica de detección de la COVID-19	PCR	62	88,6	734	81,8	0,250	
	Test de antígenos	7	10	156	17,4		
	Serología	1	1,4	7	0,8		
Detección de Strongyloides ⁽¹⁾	Positivo	0	0	2	2,5	0,700	
	Negativo	6	100	78	97,5		
Detección de parásito en heces ⁽¹⁾	Positivo	0	0	2	6,3	0,660	
	Negativo	3	100	30	93,8		
Radiografía de tórax ⁽¹⁾	Presencia de infiltrados pulmonares	50	73,5	743	85,4	0,009	
	Ausencia de infiltrados pulmonares	18	26,5	127	14,6		
Infiltrados pulmonares ⁽⁵⁾	Unilaterales	31	62	620	83,4	<0,001	
	Bilaterales	19	38	123	16,6		
Infiltrados intersticiales ⁽⁵⁾	Sí	25	50	362	48,7	0,860	
	No	25	50	381	51,3		
Infiltrados alveolares ⁽⁵⁾	Sí	4	8	70	9,4	0,740	
	No	46	92	673	90,6		
Infiltrados con derrame ⁽⁵⁾	Sí	1	2	14	1,9	0,950	
	No	49	98	729	98,1		
Infiltrados con neumotórax ⁽⁵⁾	Sí	0	0	0	0	-	
	No	50	100	743	100		

(1) Valores perdidos; (3) Se consideraron solo pacientes con neoplasia sólida maligna; (4) Se consideraron solo pacientes con VIH; (5) Se consideraron solo pacientes con presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. $p \leq 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Anexo I (continuación)

Características demográficas y clínicas (del 1^{er} ingreso) de los pacientes con y sin reingreso antes de los 30 días posteriores al alta.

Parámetros		N, frecuencia (%)				p-valor	
		Reingreso ^(*)		Sin reingreso ^(*)			
		N=70	%	N=897	%		
Otro tipo de infiltrados ⁽⁵⁾	Sí	8	16,0	170	22,9	0,260	
	No	42	84,0	573	77,1		
Patrón de la tomografía computerizada ⁽⁶⁾	Infiltrados de la COVID-19	10	90,9	103	83,7	0,650	
	Tromboembolismo pulmonar	0	0	9	7,3		
	Otros	1	9,1	11	8,9		
Tratamientos durante el ingreso	Antibióticos ⁽⁷⁾	Sí	65	92,9	825	92	0,790
		No	5	7,1	72	8	
	Azitromicina	Sí	47	67,1	700	78,0	0,036
		No	23	32,9	197	22,0	
	Corticosteroides	Sí	51	72,9	762	84,9	0,008
		No	19	27,1	135	15,1	
	Dosis de corticosteroides (equivalencia a DXM) ⁽⁸⁾	≤7,2mg/día	36	70,6	610	80,1	0,250
		>7,2-≤23,5mg/día	15	29,4	151	19,8	
		>23,5mg/día	0	0	1	0,1	
	Plasma de convalecientes	Sí	3	4,3	84	9,4	0,150
		No	67	95,7	813	90,6	
	Lopinavir/ritonavir	Sí	4	5,7	18	2	0,045
		No	66	94,3	879	98	
	Hidroxicloroquina	Sí	5	7,1	40	4,5	0,310
		No	65	92,9	857	95,5	
	Tocilizumab	Sí	3	4,3	12	1,3	0,055
		No	67	95,7	885	98,7	
	Remdesivir	Sí	1	1,4	99	11	0,011
		No	69	98,6	798	89	
	Baricitinib	Sí	0	0	0	0	-
		No	70	100	897	100	

DXM, dexametasona.

(5) Se consideraron solo pacientes con presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax; (6) Se consideraron solo pacientes con tomografía computerizada; (7) La terapia con antibióticos incluyó diferentes combinaciones de antibióticos: amikacina, ampicilina, amoxicilina, anidulafungina, avibactam, azitromicina, aztreonam, bencilpenicilina, cefditoreno, cefminox, cefotaxima, ceftazolidima, ceftolozán, ceftriaxona, ciprofloxacino, ácido clavulánico, cloxacilina, colistina, cotrimoxazol, daptomicina, teicoplanina, ertapenem, eritromicina, fluconazol, isavuconazol, levofloxacina, linezolid, meropenem, nistatina, piperacilina, rifaximina, piperacilina-tazobactam, teicoplanina, tobramicina, trimetoprim, vancomicina y voriconazol; (8) Se consideraron solo pacientes con tratamiento de corticosteroides. p≤0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023

Anexo I (continuación)
Características demográficas y clínicas (del 1^{er} ingreso) de los pacientes con y sin reingreso antes de los 30 días posteriores al alta.

Parámetros			N, frecuencia (%)				p-valor
			Reingreso ^(*)		Sin reingreso ^(*)		
			N=70	%	N=897	%	
Tratamientos durante el ingreso	Interferón	Sí	1	1,4	3	0,3	0,170
		No	69	98,6	894	99,7	
	Heparina	Sí	62	88,6	809	90,2	0,660
		No	8	11,4	88	9,8	
	Dosis de heparina ⁽⁹⁾	Profiláctica	43	69,4	688	85	0,001
		Intermedia	6	9,7	58	7,2	
		Anticoagulante	13	21	63	7,8	
	Ivermectina	Sí	2	2,9	82	9,1	0,072
		No	68	97,1	815	90,9	
Complicaciones durante el ingreso	Infección bacteriana	Sí	10	14,3	76	8,5	0,100
		No	60	85,7	821	91,5	
	Infección fúngica	Sí	1	1,4	22	2,5	0,590
		No	69	98,6	875	97,5	
	Tromboembolismo pulmonar	Sí	1	1,4	10	1,1	0,810
		No	69	98,6	887	98,9	
	Ictus	Sí	1	1,4	3	0,3	0,170
		No	69	98,6	894	99,7	
	Fallo renal agudo	Sí	24	34,3	104	11,6	<0,001
		No	46	65,7	793	88,4	
	Anemia	Sí	20	28,6	136	15,2	0,003
		No	50	71,4	761	84,8	
	Transfusión de sangre ⁽¹⁰⁾	Sí	6	30	27	19,9	0,300
		No	14	70	109	80,1	
Hemorragia	Sí	2	2,9	12	1,3	0,310	
	No	68	97,1	885	98,7		
Ventilación mecánica no invasiva	Tipo de ventilación ⁽¹¹⁾	Sí	6	8,6	117	13,0	0,280
		No	64	91,4	780	87,0	
		Presión positiva en las vías respiratorias de dos niveles	5	83,3	88	75,2	0,650
		Presión positiva continua en las vías respiratorias	1	16,7	29	24,8	

(9) Se consideraron solo pacientes con tratamiento de heparina; (10) Se consideraron solo pacientes con anemia; (11) Se consideró solo pacientes con ventilación mecánica no invasiva. $p \leq 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Anexo I (continuación)

Características demográficas y clínicas (del 1^{er} ingreso) de los pacientes con y sin reingreso antes de los 30 días posteriores al alta.

Parámetros			N, frecuencia (%)				p-valor
			Reingreso ^(*)		Sin reingreso ^(*)		
			N=70	%	N=897	%	
Ventilación mecánica no invasiva	Cánula nasal de alto flujo	Sí	5	7,1	132	14,7	0,080
		No	65	92,9	765	85,3	
Estancia en UCI		Sí	5	7,1	128	14,3	0,095
		No	65	92,9	769	85,7	
Soporte máximo en UCI ⁽¹²⁾		Ventilación mecánica	2	40	43	33,6	0,100
		BiPAP	2	40	38	29,7	
		CPAP	0	0	19	14,8	
		Oxigenoterapia de alto flujo	0	0	21	16,4	
		Otros	0	0	5	3,9	
		Oxígeno de bajo flujo	1	20	2	1,6	
Drogas vasoactivas ⁽¹²⁾		Sí	2	40	44	34,4	0,800
		No	3	60	84	65,6	
Destino al alta		Domicilio	57	81,4	832	92,8	0,002
		Residencia 3ª edad	5	7,1	14	1,6	
		Hospitalización domiciliaria	8	11,4	43	4,8	
		Otros	0	0	1	0,1	
		Traslado	0	0	7	0,8	
Tratamientos posteriores al alta	Antibióticos ⁽¹³⁾	Sí	14	20	142	16,0	0,380
		No	56	80	748	84,0	
	Heparina ⁽¹³⁾	Sí	24	34,3	373	41,9	0,210
		No	46	65,7	517	58,1	
	Dosis de heparina ^(9,13)	Profiláctica	17	70,8	346	92,8	<0,001
		Anticoagulante	7	29,2	27	7,2	
	Corticosteroides ⁽¹³⁾	Sí	14	20	284	31,9	0,038
		No	56	80	606	68,1	
	Dosis de corticosteroides ^(8,13)	<30 mg	6	42,9	215	75,7	0,006
		≥30 mg	8	57,1	69	24,3	
Oxigenoterapia ⁽¹³⁾	Sí	21	30	144	16,2	0,003	
	No	49	70	746	83,8		

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
19/3/2024
e202403023

BiPAP: presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias; CPAP: presión positiva continua en vías aéreas; UCI, unidad de cuidados intensivos.

(8) Se consideraron solo pacientes con tratamiento de corticosteroides; (9) Se consideraron solo pacientes con tratamiento de heparina; (12) Se consideró solo pacientes ingresados en UCI; (13) Se excluyeron pacientes que murieron o fueron trasladados a otros hospitales. p≤0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

Análisis U de Mann-Whitney de los pacientes con reingreso dentro de los 30 días posteriores al alta.

Parámetros		Mediana	IQR	p-valor
Edad (años)	Reingreso (n=70)	79	66-86	<0,001
	Sin reingreso (n=897)	63	51-76	
Duración del ingreso (días)	Reingreso (n=70)	8	4-14	0,380
	Sin reingreso (n=897)	7	4-11	
Puntuación SEIMC	Reingreso (n=70)	15	9-20	<0,001
	Sin reingreso (n=895)	7	5-12	
Días entre el inicio de los síntomas y el ingreso	Reingreso (n=60)	6	2-8	0,013
	Sin reingreso (n=819)	7	4-10	
Presión arterial sistólica (mmHg)	Reingreso (n=67)	134	118-153	0,890
	Sin reingreso (n=861)	135	122-148	
Presión arterial diastólica (mmHg)	Reingreso (n=67)	73	63-80	0,470
	Sin reingreso (n=862)	74	65-81	
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	Reingreso (n=65)	81	71-98	0,006
	Sin reingreso (n=812)	90	80-100	
Temperatura corporal (°C)	Reingreso (n=69)	36,5	36-37	0,780
	Sin reingreso (n=867)	36,5	36-37,2	
Saturación O ₂ (%)	Reingreso (n=68)	96	92-98	0,420
	Sin reingreso (n=858)	95	92-97	
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	Reingreso (n=4)	28	21-38	0,300
	Sin reingreso (n=115)	22	20-26	
Glucosa (mg/dL)	Reingreso (n=69)	124	101-148	0,260
	Sin reingreso (n=895)	116	102-140	
Urea (mg/dL)	Reingreso (n=70)	50	34-69	<0,001
	Sin reingreso (n=896)	34	26-49	
Creatinina (mg/dL)	Reingreso (n=70)	1,27	0,89-1,71	<0,001
	Sin reingreso (n=886)	0,98	0,80-1,21	
eGFR (método MDRD-4) (mL/min/1,73m ²)	Reingreso (n=70)	50,56	36,81-67,99	<0,001
	Sin reingreso (n=886)	70,41	53,87-85,36	

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (por sus siglas en inglés, *activated partial thromboplastin time*); CK, creatina kinasa; eGFR, tasa de filtración glomerular (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); GGT, gamma glutamil transpeptidasa; GOT, glutámico-oxaloacético transaminasa; IL-6, interleuquina 6; IQR, rango intercuartílico (por sus siglas en inglés, *interquartile range*); LDH, lactato deshidrogenasa; MDRD: modificación de la dieta en la enfermedad renal (por sus siglas en inglés, *modification of diet in renal disease*); PaO₂/FiO₂; relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂ en mmHg) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂); SEIMC, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; UCI, unidad de cuidados intensivos. P≤0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

Parámetros		Mediana	IQR	p-valor
Bilirrubina (mg/dL)	Reingreso (n=64)	0,5	0,3-0,8	0,790
	Sin reingreso (n=845)	0,5	0,4-0,7	
GOT (U/L)	Reingreso (n=8)	26	21-47	0,100
	Sin reingreso (n=129)	52	27-83	
GGT (U/L)	Reingreso (n=66)	47	24-83	0,290
	Sin reingreso (n=844)	49	28-104	
LDH (U/L)	Reingreso (n=30)	258	199-390	0,190
	Sin reingreso (n=354)	288	235-370	
CK (U/L)	Reingreso (n=63)	94	63-173	0,750
	Sin reingreso (n=828)	98	63-175	
Sodio (mmol/L)	Reingreso (n=70)	137	134-140	0,730
	Sin reingreso (n=894)	137	134-139	
Potasio (mmol/L)	Reingreso (n=70)	4,1	3,7-4,5	0,017
	Sin reingreso (n=890)	3,9	3,6-4,2	
Calcio (mmol/L)	Reingreso (n=4)	8,9	8,5-9,3	0,560
	Sin reingreso (n=26)	8,8	8,3-9,1	
Ferritina (µg/L)	Reingreso (n=62)	364,2	215,4-616,0	0,046
	Sin reingreso (n=785)	474	249,6-867,6	
Proteína C reactiva (mg/dL)	Reingreso (n=68)	5,85	2,10-12,85	0,170
	Sin reingreso (n=865)	8,2	3,70-13,50	
Procalcitonina (ng/mL)	Reingreso (n=61)	0,08	0-0,29	0,027
	Sin reingreso (n=802)	0	0-0,15	
Troponina I (pg/mL)	Reingreso (n=61)	14	8-30	0,001
	Sin reingreso (n=824)	9	6-17	
Hemoglobina (g/L)	Reingreso (n=70)	127	116-139	<0,001
	Sin reingreso (n=896)	136	124-146	
Leucocitos (10 ⁹ cel/L)	Reingreso (n=70)	6,83	5,13-10,16	0,580
	Sin reingreso (n=896)	6,76	5,10-8,93	

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (por sus siglas en inglés, *activated partial thromboplastin time*); CK, creatina kinasa; eGFR, tasa de filtración glomerular (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); GGT, gamma glutamil transpeptidasa; GOT, glutámico-oxaloacético transaminasa; IL-6, interleuquina 6; IQR, rango intercuartílico (por sus siglas en inglés, *interquartile range*); LDH, lactato deshidrogenasa; MDRD: modificación de la dieta en la enfermedad renal (por sus siglas en inglés, *modification of diet in renal disease*); PaO₂/FiO₂; relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂ en mmHg) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂); SEIMC, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; UCI, unidad de cuidados intensivos. P≤0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Análisis U de Mann-Whitney de los pacientes con reingreso dentro de los 30 días posteriores al alta.

Parámetros		Mediana	IQR	p-valor
Linfocitos (10 ⁹ cel/L)	Reingreso (n=70)	0,99	0,69-1,42	0,570
	Sin reingreso (n =895)	0,93	0,68-1,33	
Neutrófilos (10 ⁹ cel/L)	Reingreso (n=70)	4,85	3,18-8,35	0,960
	Sin reingreso (n=895)	5,08	3,61-7,10	
Plaquetas (10 ⁹ cel/L)	Reingreso (n=70)	191	140,2-279,1	0,360
	Sin reingreso (n=896)	206,1	155,8-266	
aPTT (s)	Reingreso (n=68)	25,1	22,7-29,8	0,099
	Sin reingreso (n=876)	24,1	21,9-27,7	
Dímero D (mg/L)	Reingreso (n=56)	1,3	0,7-2,2	<0,001
	Sin reingreso (n=789)	0,7	0,5-1,2	
pH arterial	Reingreso (n=36)	7,447	7,419-7,461	0,280
	Sin reingreso (n=460)	7,453	7,426-7,478	
pO ₂ arterial (mmHg)	Reingreso (n=35)	64,9	50,8-78,8	0,680
	Sin reingreso (n=458)	64,9	55,2-78,5	
pCO ₂ arterial (mmHg)	Reingreso (n=35)	35,9	32,3-40,5	0,180
	Sin reingreso (n=458)	34,5	31,6-38,5	
Saturación O ₂ arterial (%)	Reingreso (n=35)	91,9	86,7-96,4	0,490
	Sin reingreso (n=457)	93,7	89,4-96	
Urea máxima (mg/dL)	Reingreso (n=70)	69	48-100	<0,001
	Sin reingreso (n=897)	51	39-70	
Proteína C reactiva máxima (mg/dL)	Reingreso (n=69)	10,3	4,30-15,80	0,850
	Sin reingreso (n=874)	10,1	5,40-15,80	
Procalcitonina máxima (ng/mL)	Reingreso (n=67)	0,16	0,06-0,45	<0,001
	Sin reingreso (n=847)	0,08	0-0,20	
Ferritina máxima (µg/L)	Reingreso (n=68)	472,6	270-954,6	0,240
	Sin reingreso (n=848)	630	334-1.175,9	
LDH máxima (U/L)	Reingreso (n=64)	328	221-436	0,720
	Sin reingreso (n=765)	321	255-407	

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (por sus siglas en inglés, *activated partial thromboplastin time*); CK, creatina kinasa; eGFR, tasa de filtración glomerular (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); GGT, gamma glutamil transpeptidasa; GOT, glutámico-oxaloacético transaminasa; IL-6, interleuquina 6; IQR, rango intercuartílico (por sus siglas en inglés, *interquartile range*); LDH, lactato deshidrogenasa; MDRD: modificación de la dieta en la enfermedad renal (por sus siglas en inglés, *modification of diet in renal disease*); PaO₂/FiO₂; relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂ en mmHg) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂); SEIMC, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; UCI, unidad de cuidados intensivos. P≤0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

Anexo II (continuación)
 Análisis U de Mann-Whitney de los pacientes con reingreso dentro de los 30 días posteriores al alta.

Parámetros		Mediana	IQR	p-valor
Dímero D máximo (mg/L)	Reingreso (n=67)	2,04	0,86-3,42	0,007
	Sin reingreso (n=845)	1,2	0,64-2,70	
IL-6 máxima (pg/mL)	Reingreso (n=2)	39	12-65	0,850
	Sin reingreso (n=25)	27	13-49	
Linfocitos mínimos (109 cel/L)	Reingreso (n=70)	0,68	0,41-1,00	0,190
	Sin reingreso (n=897)	0,74	0,53-1,03	
PaO ₂ FiO ₂ mínimo	Reingreso (n=38)	266	140-372	0,200
	Sin reingreso (n=480)	212	127-330	
Duración de la estancia en UCI	Reingreso (n=5)	5	5-6	0,830
	Sin reingreso (n=128)	6	3-12	
Días entre el ingreso y el ingreso en UCI	Reingreso (n=5)	2	1-6	0,350
	Sin reingreso (n=128)	2	1-4	
Días entre el alta en UCI y el alta hospitalaria	Reingreso (n=5)	10	10-13	0,060
	Sin reingreso (n=128)	7	5-11	

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (por sus siglas en inglés, *activated partial thromboplastin time*); CK, creatina kinasa; eGFR, tasa de filtración glomerular (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); GGT, gamma glutamil transpeptidasa; GOT, glutámico-oxaloacético transaminasa; IL-6, interleuquina 6; IQR, rango intercuartílico (por sus siglas en inglés, *interquartile range*); LDH, lactato deshidrogenasa; MDRD: modificación de la dieta en la enfermedad renal (por sus siglas en inglés, *modification of diet in renal disease*); PaO₂FiO₂; relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂ en mmHg) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂); SEIMC, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; UCI, unidad de cuidados intensivos. P≤0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Estudio de curva ROC de las variables del análisis U de Mann-Whitney U (**ANEXO II**) con una $p \leq 0,050$ y con un interés clínico para los pacientes con reingreso dentro de los 30 días posteriores al alta.

Parámetro	Valor de referencia	p-valor	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Edad (años)	Sí	<0,001	63,50	0,79	0,51
Puntuación SEIMC	Sí	<0,001	7,50	0,80	0,51
Días entre el inicio de los síntomas y el ingreso	No	0,013	6,50	0,56	0,60
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	No	0,006	89,50	0,53	0,60
Urea (mg/dL)	Sí	<0,001	34,50	0,74	0,50
Creatinina (mg/dL)	Sí	<0,001	1,04	0,69	0,57
eGFR (método MDRD-4) (mL/min/1,73m ²)	No	<0,001	62,52	0,63	0,71
Potasio (mmol/L)	Sí	0,017	4,05	0,53	0,61
Ferritina (µg/L)	No	0,046	473,25	0,50	0,65
Procalcitonina (ng/mL)	Sí	0,038	0,07	0,61	0,55
Troponina I (pg/mL)	Sí	<0,001	9,50	0,64	0,56
Hemoglobina (g/L)	No	0,001	134,50	0,54	0,61
Dímero D (mg/L)	Sí	<0,001	0,71	0,73	0,53
Urea máxima (mg/dL)	Sí	<0,001	53,50	0,70	0,54
Procalcitonina máxima (ng/mL)	Sí	0,001	0,16	0,51	0,60
Dímero D máximo (mg/L)	Sí	0,007	2,02	0,51	0,68

eGFR, tasa de filtración glomerular (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); MDRD: modificación de la dieta en la enfermedad renal (por sus siglas en inglés, *modification of diet in renal disease*); SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. $P \leq 0,050$ se consideró estadísticamente significativo.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Anexo IV

Índice Kappa de las variables en el estudio de curva ROC con una $p \leq 0,050$.

Parámetro	Kappa	P-valor	Sensibilidad	IC95%	Especificidad	IC95%	VPP	IC95%	VPN	IC95%
Edad (años)	0,079	<0,001	78,57	68,96-88,18	51,28	48,01-54,55	11,18	8,39-13,96	96,84	95,27-98,41
Puntuación SEIMC	0,081	<0,001	80,00	70,63-89,37	50,73	47,45-54,00	11,27	8,49-14,05	97,01	95,47-98,55
Días entre el inicio de los síntomas y el ingreso ^(*)	-0,037	0,020	55,56	52,15-58,96	60,00	47,60-72,40	94,99	93,04-96,94	9,00	6,20-11,80
Frecuencia cardíaca (latidos/min) ^(*)	-0,035	0,037	53,45	50,02-56,88	60,00	48,09-71,91	94,35	92,24-96,46	9,35	6,56-12,15
Urea (mg/dL)	0,064	<0,001	74,29	64,05-84,52	50,11	46,84-53,39	10,42	7,74-13,10	96,15	94,40-97,89
Creatinina (mg/dL)	0,076	<0,001	68,57	57,70-79,45	57,00	53,74-60,26	11,19	8,21-14,17	95,83	94,12-97,53
eGFR (método MDRD-4) (mL/min/1,73m ²) ^(*)	-0,080	<0,001	63,43	60,26-66,60	71,43	60,85-82,01	96,56	95,08-98,04	13,37	9,92-16,82
Potasio (mmol/L)	0,044	0,026	52,86	41,16-64,55	60,67	57,46-63,88	9,56	6,63-12,49	94,24	92,33-96,15
Ferritina (µg/L) ^(*)	-0,041	0,026	50,19	46,69-53,69	64,52	52,61-76,43	94,71	92,56-96,86	9,28	6,54-12,02
Procalcitonina (ng/mL)	0,043	0,021	60,66	48,40-72,92	54,61	51,17-58,06	9,23	6,39-12,06	94,81	92,78-96,83
Troponina I (pg/mL)	0,047	0,008	63,93	51,88-75,98	53,64	50,24-57,05	9,26	6,49-12,03	95,26	93,32-97,19
Hemoglobina (g/L) ^(*)	-0,058	<0,001	53,79	50,53-57,06	68,57	57,70-79,45	95,63	93,85-97,42	10,39	7,61-13,17
Dímero D (mg/L)	0,066	<0,001	73,21	61,62-84,81	52,98	49,50-56,46	9,95	7,06-12,84	96,54	94,81-98,26
Urea máxima (mg/dL)	0,066	<0,001	70,00	59,26-80,74	53,73	50,47-57,00	10,56	7,76-13,36	95,83	94,08-97,57
Procalcitonina máxima (ng/mL)	0,079	<0,001	50,75	38,77-62,72	69,42	66,32-72,52	11,60	7,94-15,27	94,69	92,92-96,45
Dímero D máximo (mg/L)	0,070	0,002	50,75	38,77-62,72	67,69	64,54-70,85	11,07	7,56-14,59	94,55	92,74-96,36

(*) Estos Parámetros se analizaron en el estudio de curva ROC en sentido contrario en relación con el reingreso. eGFR, tasa de filtración glomerular (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); IC, intervalo de confianza; MDRD: modificación de la dieta en la enfermedad renal (por sus siglas en inglés, *modification of diet in renal disease*); SEIMC; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo. $P \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.



Variables demográficas, clínicas, microbiológicas y relacionas con el ingreso/reingreso y el tratamiento recogidas durante el estudio.

Variables		Variables	
Variables demográficas	Edad	Antecedentes personales	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Sexo		Infección por VIH
	País de nacimiento		Trasplante
	País de residencia		Gestante
	Hipertensión arterial		Institucionalizado
	Diabetes mellitus		Grado de prioridad en admisión
	Hipercolesterolemia		Otros diagnósticos
Antecedentes personales	Obesidad	Tratamiento crónico previo	IECAs
	Tabaquismo		ARA-II
	Cardiopatía isquémica		Corticoides inhalados
	EPOC		Beta-agonistas inhalados
	Asma		Anticolinérgicos inhalados
	Enfermedad renal crónica (Diagnóstico previo o eGFR<30)		Corticoides sistémicos (fármaco y dosis diaria)
	Cirrosis		Quimioterapia activa
	Enfermedad cerebrovascular		Tratamiento biológico
	Demencia (GDS>2)		Tratamiento inmunosupresor
	Neoplasia sólida		Tratamiento VIH

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (por sus siglas en inglés, *activated partial thromboplastin time*); ARA-II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CK, creatina kinasa; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GDS, escala de deterioro global (por sus siglas en inglés, *Global Deterioration Scale*); GGT, gamma glutamil transpeptidasa; GOT, glutámico-oxaloacético transaminasa; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; PaO₂/FiO₂; relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂ en mmHg) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂); PO₂: Presión parcial de CO₂; PCR: Proteína C-reactiva; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Anexo V (continuación)
Variables demográficas, clínicas, microbiológicas y relacionas con el ingreso/reingreso y el tratamiento recogidas durante el estudio.

Primer ingreso		Reingreso	
Datos de ingreso	Fecha de ingreso	Datos de reingreso	Fecha de reingreso
	Fecha de alta		Fecha de alta
	Diagnóstico de neumonía COVID-19		Diagnóstico de neumonía COVID-19
	Fecha inicio sintomatología		Diagnóstico principal
Variables microbiológicas	Técnica de detección (PCR, Test de antígenos, Serología)	Variables microbiológicas	Exitus durante el reingreso (Fecha)
	Otras muestras obtenidas		PCR COVID-19 al ingreso
	Fecha de la muestra		Test de antígenos COVID-19
Constantes vitales	Tensión sistólica	Constantes vitales	Serología COVID-19
	Tensión diastólica		Tensión sistólica
	Frecuencia cardiaca		Tensión diastólica
	Saturación de O ₂		Frecuencia cardiaca
	FiO ₂ (%)		Saturación de O ₂
	Frecuencia respiratoria		FiO ₂ (%)
			Frecuencia respiratoria
Analítica	Glucosa	Analítica	Glucosa
	Creatinina		Creatinina
	Urea		Urea
	Filtrado glomerular estimado		Filtrado glomerular estimado
	Bilirrubina		Bilirrubina
	GOT		GOT
	GGT		GGT
	LDH		LDH
	CK		CK
	Sodio		Sodio
Potasio	Potasio		
Calcio	Calcio		

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (por sus siglas en inglés, *activated partial thromboplastin time*); ARA-II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CK, creatina kinasa; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GDS, escala de deterioro global (por sus siglas en inglés, *Global Deterioration Scale*); GGT, gamma glutamil transpeptidasa; GOT, glutámico-oxaloacético transaminasa; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; PaO₂/FiO₂; relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂ en mmHg) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂); PO₂; Presión parcial de CO₂; PCR: Proteína C-reactiva; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Variables demográficas, clínicas, microbiológicas y relacionas con el ingreso/reingreso y el tratamiento recogidas durante el estudio.

Primer ingreso		Reingreso	
Analítica	Ferritina	Analítica	Ferritina
	PCR		PCR
	Procalcitonina		Procalcitonina
	Troponina I		Troponina I
	Hemoglobina		Hemoglobina
	Leucocitos		Leucocitos
	Linfocitos		Linfocitos
	Neutrófilos		Neutrófilos
	Plaquetas		Plaquetas
	aPTT		aPTT
	Dímero D		Dímero D
	pH arterial		pH arterial
	pO ₂ arterial		pO ₂ arterial
	pCO ₂ arterial		pCO ₂ arterial
Clínica radiológica	Saturación de O ₂ arterial		Saturación de O ₂ arterial
	Serología de <i>Strongyloides</i> (endémico)		Serología de <i>Strongyloides</i> (endémico)
	Parásitos en heces		Parásitos en heces
	Infiltrados en RX (Unilateral/Bilateral, Intersticial/Alveolar/ Derrame/Neumotórax)		Infiltrados en RX (Unilateral/Bilateral, Intersticial/Alveolar/ Derrame/Neumotórax)
Curso clínico	TAC durante el ingreso (Fecha, Infiltrados COVID-19/TEP)		TAC durante el ingreso (Fecha, Infiltrados COVID-19/TEP)
	Urea máx. (Fecha)		Urea máx. (Fecha)
	PCR máx. (Fecha)		PCR máx. (Fecha)
	Procalcitonina máx. (Fecha)		Procalcitonina máx. (Fecha)
	Ferritina máx. (Fecha)		Ferritina máx. (Fecha)

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (por sus siglas en inglés, *activated partial thromboplastin time*); ARA-II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CK, creatina kinasa; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GDS, escala de deterioro global (por sus siglas en inglés, *Global Deterioration Scale*); GGT, gamma glutamil transpeptidasa; GOT, glutámico-oxaloacético transaminasa; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; PaO₂/FiO₂, relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂ en mmHg) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂); PO₂, Presión parcial de CO₂; PCR: Proteína C-reactiva; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Anexo V (continuación)

Variables demográficas, clínicas, microbiológicas y relacionas con el ingreso/reingreso y el tratamiento recogidas durante el estudio.

Primer ingreso		Reingreso	
Curso clínico	LDH máx. (Fecha)	Curso clínico	LDH máx. (Fecha)
	Dímero D máx. (Fecha)		Dímero D máx. (Fecha)
	IL6 máx. (Fecha)		IL6 máx. (Fecha)
	Linfocitos mín. (Fecha)		Linfocitos mín. (Fecha)
	PaFiO ₂ mín. (Fecha)		PaFiO ₂ mín. (Fecha)
Tratamiento hospitalario	Antibioterapia (Fecha, Fármaco)	Tratamiento hospitalario	Antibioterapia (Fecha, Fármaco)
	Azitromicina (Fecha inicio)		Azitromicina (Fecha inicio)
	Corticoides (Fecha inicio, dosis)		Corticoides (Fecha inicio, dosis)
	Plasma de convalecientes (Fecha)		Plasma de convalecientes (Fecha)
	Lopinavir/Ritonavir (Fecha inicio)		Lopinavir/Ritonavir (Fecha inicio)
	Hidroxiclороquina (Fecha inicio)		Hidroxiclороquina (Fecha inicio)
	Tocilizumab (Fecha inicio)		Tocilizumab (Fecha inicio)
	Ribavirina (Fecha inicio)		Ribavirina (Fecha inicio)
	Remdesivir (Fecha inicio)		Remdesivir (Fecha inicio)
	Bariticinib (Fecha inicio)		Bariticinib (Fecha inicio)
	Interferón (Fecha inicio)		Interferón (Fecha inicio)
	Heparina (Fecha inicio, dosis)		Heparina (Fecha inicio, dosis)
	Ivermectina (Fecha, 1ª dosis, 2ª dosis)		Ivermectina (Fecha, 1ª dosis, 2ª dosis)

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (por sus siglas en inglés, *activated partial thromboplastin time*); ARA-II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CK, creatina kinasa; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GDS, escala de deterioro global (por sus siglas en inglés, *Global Deterioration Scale*); GGT, gamma glutamil transpeptidasa; GOT, glutámico-oxaloacético transaminasa; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; PaO₂/FiO₂, relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂ en mmHg) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂); PO₂, Presión parcial de CO₂; PCR: Proteína C-reactiva; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad

NURIA ROIG-SÁNCHEZ et al.

Primer ingreso		Reingreso	
Otros diagnósticos durante el ingreso	Infección bacteriana (Fecha, Descripción)	Otros diagnósticos durante el ingreso	Infección bacteriana (Fecha, Descripción)
	Infección fúngica (Fecha, Descripción)		Infección fúngica (Fecha, Descripción)
	Tromboembolismo pulmonar (Fecha)		Tromboembolismo pulmonar (Fecha)
	Accidente cerebrovascular (Fecha, Descripción)		Accidente cerebrovascular (Fecha, Descripción)
	Fracaso renal agudo (Fecha)		Fracaso renal agudo (Fecha)
	Anemia (Fecha)		Anemia (Fecha)
	Transfusión (Fecha)		Transfusión (Fecha)
	Hemorragia (Fecha, Descripción)		Hemorragia (Fecha, Descripción)
Otros diagnósticos	Otros diagnósticos		
Complicaciones durante el ingreso	Ventilación mecánica no invasiva (Fecha, Tipo de ventilación)	Complicaciones durante el ingreso	Ventilación mecánica no invasiva (Fecha, Tipo ventilación)
	Cánula nasal de alto flujo (Fecha)		Cánula nasal de alto flujo (Fecha)
	Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (Fecha ingreso, Fecha alta, Exitus, Soporte respiratorio máximo, Drogas vasoactivas)		Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (Fecha ingreso, Fecha alta, Exitus, Soporte respiratorio máximo, Drogas vasoactivas)
Datos de alta	Destino al alta	Datos de alta	Destino al alta
	Antibioterapia		Antibioterapia
	Heparina (Dosis)		Heparina (Dosis)
	Corticoides (Dosis)		Corticoides (Dosis)
	Oxigenoterapia		Oxigenoterapia
	Exitus a los 30 días (Fecha)		Exitus a los 30 días (Fecha)
	Reingreso a los 30 días (Fecha)		

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (por sus siglas en inglés, *activated partial thromboplastin time*); ARA-II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CK, creatina kinasa; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada (por sus siglas en inglés, *estimated glomerular filtration rate*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GDS, escala de deterioro global (por sus siglas en inglés, *Global Deterioration Scale*); GGT, gamma glutamil transpeptidasa; GOT, glutámico-oxaloacético transaminasa; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IL-6, interleuquina 6; LDH, lactato deshidrogenasa; PaO₂/FIO₂, relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PO₂ en mmHg) y la fracción de oxígeno inspirado (FIO₂); PO₂: Presión parcial de O₂; PCR: Proteína C reactiva; UCI, unidad de cuidados intensivos.