

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA**

**Y CIENCIAS DE LA SALUD**



**Desafíos en la atención de pacientes graves con COVID-19 en un servicio de Medicina Intensiva de un hospital de tercer nivel durante la pandemia**

**Realizada por:** Juan Carlos Rodríguez Borregán

**Dirigida por:** Trinidad Dierssen Sotos y Alejandro González Castro

**Santander 2024**







**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**DESAFÍOS EN LA ATENCIÓN INTEGRAL DE PACIENTES GRAVES CON  
COVID-19 EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA DE UN HOSPITAL  
DE TERCER NIVEL DURANTE LA PANDEMIA**

**JUAN CARLOS RODRÍGUEZ BORREGÁN**

**SANTANDER, 2024**



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**DESAFÍOS EN LA ATENCIÓN INTEGRAL DE PACIENTES GRAVES CON  
COVID-19 EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA DE UN HOSPITAL  
DE TERCER NIVEL DURANTE LA PANDEMIA**

**JUAN CARLOS RODRÍGUEZ BORREGÁN**

**DIRECTORES:**

**ALEJANDRO GONZÁLEZ CASTRO**

**TRINIDAD DIERSSEN SOTOS**







## CERTIFICACIÓN DE FORMACIÓN TRANSVERSAL

AZCONDO SANCHEZ, FRANCISCO JAVIER, DIRECTOR DE LA ESCUELA DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA (EDUC) / HEAD OF UNIVERSITY OF CANTABRIA DOCTORAL SCHOOL (EDUC)

CERTIFICA: Que según consta en el expediente de Don JUAN CARLOS RODRÍGUEZ BORREGÁN con DNI nº 09754290J, del Programa de Doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud, ha cursado en la EDUC un total de 118,00 horas de Formación Transversal correspondiendo a:

- Nivel Básico(B): 71,00
- Nivel Avanzado(A): 47,00

That, Mr. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ BORREGÁN with DNI nº 09754290J, Doctorate in medicine and health sciences, has taken 118,00 hours of Transversal Courses at the EDUC.

- Basic level(B): 71,00
- Advanced level(A): 47,00

BLOQUE/MODULE I			
DENOMINACION/COURSE	NIVEL/ LEVEL	COMPETENCIA/ COMPETENCE*	HORAS/ HOURS
El marco general del Doctorado. El método en la ciencia	B		7,00
El futuro profesional de los doctorandos	A		3,00
<b>TOTAL</b>			<b>10,00</b>

BLOQUE/MODULE II			
DENOMINACION/COURSE	NIVEL/ LEVEL	COMPETENCIA/ COMPETENCE*	HORAS/ HOURS
La perspectiva de género en la investigación como garantía de una ciencia de calidad para el siglo XXI	B	1	10,00
Por una Investigación e Innovación Responsable y Abierta	B	1	5,00
Curso de Especialización en Medicina Hiperbárica y subacuática	B	2	40,00
Creación de líneas de investigación multidisciplinar y presentación de resultados	B	3	2,00

La gestión del trabajo, divulgación y equipos en remoto con herramientas digitales para la investigación	B	4	4,00
Propiedad intelectual y propiedad industrial	B	5	3,00
Elaboración de proyectos de investigación (2ª edición)	A	1	11,00
La relevancia de las competencias personales y profesionales en el contexto actual	A	2	3,00
Cómo puede mi investigación contribuir a la Ciencia Forense :Teoría y práctica del peritaje Judicial como salida profesional y transferencia de conocimiento.	A	2	8,00
La Investigación más allá de la universidad (2ª Edición)	A	2	10,00
Competencias siglo XXI para la investigación (1ª Edición)	A	3	12,00
<b>TOTAL</b>			<b>108,00</b>

Y para que conste, a petición del interesado, y surta los efectos pertinentes, expido la presente certificación, en Santander a 4 de septiembre de 2023 / I hereby issue this certificate in Santander on 4 September 2023.



Director / Head of the EDUC

Acordo Sanchez, Francisco Javier

*\*Competencias/Competences: Básicas/Basic: 1. La ciencia y la ética en la investigación científica (1. Science and ethics in scientific research); 2. Los instrumentos de ayuda en la preparación de tesis y artículos científicos (2. Supporting tools when doing your PhD dissertation and scientific papers); 3. La preparación, redacción y presentación de publicaciones científicas (3. Preparing, writing and presenting scientific results); 4. La comunicación, la divulgación y la docencia de la ciencia (4. Communicating, divulging and teaching science); 5. La transferencia del conocimiento: propiedad intelectual y propiedad industrial (Knowledge transfer: intellectual property and industrial property). Avanzadas/Advanced: 1. La financiación de la investigación y los proyectos de investigación (Research funding and research projects); 2. La colaboración Universidad/Empresas/administraciones (Collaboration University/Companies/public administrations); 3. El pensamiento creativo (Creative thinking);*







Trinidad Dierssen Sotos, Profesora Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Cantabria

**CERTIFICA:**

Que el trabajo titulado *DESAFÍOS EN LA ATENCIÓN DE PACIENTES GRAVES CON COVID-19 EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DURANTE LA PANDEMIA* que presenta *D. Juan Carlos Rodríguez Borregán*, para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, a 29 de octubre de dos mil veinticuatro.



Trinidad Dierssen Sotos





Alejandro González Castro, Doctor en Medicina y Médico Adjunto al Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**CERTIFICA:**

Que el trabajo titulado *DESAFÍOS EN LA ATENCIÓN DE PACIENTES GRAVES CON COVID-19 EN SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DURANTE LA PANDEMIA* que presenta *D. Juan Carlos Rodríguez Borregán*, para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, a 29 de octubre de dos mil veinticuatro.

Alejandro González Castro

Una firma manuscrita en tinta azul que corresponde al nombre Alejandro González Castro.







## Agradecimientos

---



A todos aquellos que participaron en la atención sanitaria a los pacientes Covid, especialmente en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (médicos, enfermeras, TCAE, celadores, administrativas y personal de limpieza y mantenimiento).

A la Dirección del hospital por su apoyo en aquella época tan delicada. A mis padres porque siempre fueron un apoyo incondicional y los buenos consejos que siempre me prestaron. A mi hermana y su familia porque siguen siendo un gran apoyo para mí.

A mi esposa Virginia, el puntal de mi vida, porque gracias a sus consejos, apoyo y aliento infatigable en los duros momentos todo fue más soportable.

A mis directores y tutores de tesis, Profesora Doctora Trinidad Dierssen Sotos y Doctor Alejandro González Castro, por su paciencia, incansable trabajo y por sus desvelos, consejos y esfuerzos, ya que sin ellos esta tesis nunca habría sido posible.

A todos los pacientes que han sufrido el Covid en su forma grave y especialmente a los que estuvieron ingresados en el SMI y a sus familiares.



## Abreviaturas y símbolos

---

ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo

APACHE-II: del inglés Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (escala de evaluación fisiológica de salud aguda y crónica).

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, SDRA)

BF: Bayes Factor

BIPAP: del inglés bilevel positive airway pressure

BUN: del inglés Blood urea nitrogen (nitrógeno ureico en sangre).

C-ARDS: COVID Acute Respiratory Distress Syndrome (Síndrome de Distres Respiratorio secundario a COVID)

CCAA: Comunidades autónomas.

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention) en inglés.

CEIm: Comité de ética de la investigación con medicamentos

CFR: tasa de letalidad

CK: Creatina Quinasa

CNAF: Cánulas Nasales de Alto Flujo

CNE: Centro Nacional de Epidemiología

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

CPAP: Presión Positiva Continúa en la Vía Aérea

CRD: cuaderno de recogida de datos

Cst: Compliance estática pulmonar

DE: desviación estándar de la media

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

DP: Driving Pressure (Presión de Conducción o presión de distensión)

ECA2: Enzima convertidor de angiotensina tipo 2

ECMO: Membrana de Oxigenación Extracorpórea

EE.UU.: Estados Unidos de América

Elrs: Elastancia del sistema respiratorio

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: Enfermedad renal crónica

ESICM: Sociedad Europea de Cuidados Intensivos

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (agencia del Gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos, productos biológicos y derivados sanguíneos).

FEA: Facultativo especialista de área

Fr o Fc: Frecuencia respiratoria

GNAF: Gafas nasales de alto flujo

H o HA: hemaglutinina (antígeno en la envoltura de la glicoproteína del virus de la influenza A)

HCoV: coronavirus humanos

HDI: hemodiálisis intermitente

HPAI: Alta Patogenicidad de la Influenza A (del inglés, High Pathogenic Avian Influenza)

HTA: Hipertensión Arterial

IC: intervalo de confianza

ICANE: Instituto Cántabro de Estadística

IL-6: Interleuquina-6

IMSERSO: Instituto de Mayores y Servicios Sociales en España

INE: Instituto Nacional de Estadística

IOT: intubación orotraqueal

IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda

IRC: insuficiencia renal crónica

LAPI: Influenza A de Alta Patogenicidad (del inglés, High Pathogenic Avian Influenza)

LDH: Lactato Deshidrogenasa

LPAI: virus de influenza aviar de baja patogenicidad

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

MIR: Médico interno residente

NA: Noradrenalina

NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

NCIRD: Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (división de los CDC)

NE: nutrición enteral

NPT: nutrición parenteral total

OH: Alcohol

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONR: orden de no reingreso

OPV: Orthopoxvirus

OR: odds ratio

P/F, Pa/Fi o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno

PCR: Proteína C Reactiva

PDP: Posición de decúbito prono

PEEP: Presión al final de la espiración

PM: Potencia Mecánica

Raw: Resistencia de la vía aérea

RD: Real Decreto

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Ro: Número Reproductivo Básico

RR: Frecuencia respiratoria

SAHOS: Síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SCCM: Sociedad Americana de Cuidados Intensivos

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

SECI: Servicio Extendido de Cuidados Intensivos

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

SEMIUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias

SMI: Servicio de Medicina Intensiva

SOFA: del inglés, Sequential Organ Failure Assesment (fallo secuencia de órganos)

TAS: Tasa de ataque secundario o Riesgo de infección

TAVM: Traqueobronquitis Asociada a Ventilación Mecánica

TCAE: Técnico de cuidados auxiliares de enfermería

TEP: Tromboembolismo Pulmonar

TRRC: Terapias de Reemplazo Renal Continuo

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

UCI-COVID: Unidad de Cuidados Intensivos destinada a enfermos con COVID-19

VCV: Ventilación en control de volumen

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VM: Ventilación Mecánica

VMI: Ventilación Mecánica Invasiva

Vt: Volumen tidal o corriente

## Índice

---



## Índice

Agradecimientos.....	21
Abreviaturas y símbolos.....	25
Índice.....	31
Introducción .....	39
La Medicina Intensiva.....	42
Definición de Medicina Intensiva .....	42
Recuerdo histórico de la Medicina Intensiva .....	45
Situación actual de la Medicina Intensiva .....	49
Pandemias .....	51
Terminología Epidemiológica .....	52
Causas y origen de las pandemias.....	56
Perspectiva Histórica de las Pandemias .....	57
Pandemia por SARS-CoV-2: .....	80
Definiciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para entender la pandemia por SARS-CoV-2 .....	80
Coronavirus SARS-CoV-2 .....	82
Fechas clave para entender la pandemia.....	88
Pandemia de SARS-CoV-2 en España .....	89
Pandemia por SARS-CoV-2 en Cantabria .....	94
Adaptación de los Servicios de Medicina Intensiva durante la pandemia.....	101
Perfil clínico-epidemiológico de las pacientes con COVID-19 grave .....	103
Estrategias terapéuticas en pacientes con COVID grave.....	110
Justificación.....	117
Hipótesis.....	121
Hipótesis conceptuales .....	122
Hipótesis operativas .....	122
Objetivos .....	125
Objetivos generales.....	127
Objetivos específicos.....	127
Recogida de información.....	132

Exposiciones a estudio .....	132
Desenlaces a estudio.....	136
Variables evaluadas:.....	136
Análisis estadístico .....	138
Estadística descriptiva .....	138
Estadística inferencial.....	138
Estimación de la potencia de la muestra a estudio.....	139
Aspectos éticos.....	142
Resultados .....	145
Descripción general de la cohorte analizada: .....	147
Análisis descriptivo de la gestión de camas y salas de la UCI-COVID en el SMI durante la pandemia.....	154
Impacto de la Reestructuración en la Tasa de Contagios del Personal Sanitario .....	157
Diferencias según el lugar de procedencia de los pacientes que precisaron ingreso en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia .....	159
Análisis de las características de los pacientes mayores que ingresaron en la UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia .....	166
Estudio del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresaron en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia .....	173
Asociación entre obesidad y la mortalidad en el periodo de hospitalización en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia .....	179
Estudio de las diferentes pautas de corticoides empleadas en la infección grave por SARS-CoV-2 durante las seis oleadas de la pandemia.....	184
Duración de la primera maniobra de decúbito prono (PDP) y su asociación con la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave en la enfermedad por SARS-CoV-2 .....	190
Análisis de la Energía Mecánica (PM) en las primeras 24 horas en pacientes ventilados con insuficiencia respiratoria secundaria a infección por SARS-CoV-2.....	197
Tablas de resultados.....	201
Tabla 6. Principales variables epidemiológicas de la cohorte analizada.....	201
Tabla 7. Determinaciones de biomarcadores al ingreso en UCI de la cohorte analizada..	202
Tabla 8. Variables relacionadas con la insuficiencia respiratoria y tratamientos realizados durante ingreso en UCI de la cohorte analizada.....	202
Tabla 9. Principales variables evolutivas de la cohorte.....	203

Tabla 10. Número de profesionales del SMI infectados durante la pandemia. ....	204
Tabla 11. Número de profesionales sanitarios infectados por Covid en Cantabria y en el SMI en las diferentes olas. ....	204
Tabla 12. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas según lugar de procedencia del ingreso en el SMI. ....	205
Tabla 13. Análisis comparativo entre los enfermos categorizados según el lugar de procedencia del ingreso en el SMI y las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI.....	206
Tabla 14: Análisis comparativo de los enfermos categorizados según lugar de procedencia del ingreso en el SMI y las principales variables evolutivas durante el ingreso en UCI..	207
Tabla 15: Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos de edad.....	207
Tabla 16: Análisis comparativo entre grupos de edad y las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI.....	209
Tabla 18. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos según su estado de vacunación. ....	211
Tabla 19. Análisis comparativo entre grupos de las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI, categorizados según su estado de vacunación.....	212
Tabla 20. Principales variables evolutivas analizadas entre los diferentes grupos categorizados en virtud del nivel de vacunación.....	213
Tabla 21. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos categorizados por la presencia de obesidad. ....	213
Tabla 22. Análisis comparativo entre grupos categorizados según obesidad y las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI.	214
Tabla 23. Principales variables evolutivas analizadas entre los diferentes grupos categorizados en virtud de la obesidad.....	215
Tabla 24. Principales características de la cohorte de pacientes analizados que recibieron tratamiento con diferentes pautas de corticoides.....	216
Tabla 25. Principales diferencias clínicas básicas entre los cuatro grupos de tratamiento analizados en el estudio.....	217
Tabla 26. Datos del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox en el estudio de factores de riesgo para la mortalidad en UCI a los 28 días, introduciendo las variables con un valor de $p < 0,1$ en el análisis bivalente frente a mortalidad a 28 días.....	219
Tabla 27. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por terciles de tiempo (horas) del primer pronóstico. ....	220

Tabla 28. Análisis comparativo entre terciles de tiempo (horas) del primer pronó, de las principales variables asociadas a la IRA y acciones terapéuticas en UCI.....	221
Tabla 29. Principales variables evolutivas analizadas entre los diferentes grupos categorizados en terciles de tiempo (horas) de la primera maniobra en decúbito pronó...	222
Tabla 30. Principales variables de la cohorte de pacientes en la que se analizan los valores de energía mecánica. ....	223
Tabla 31. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos según el umbral de 17 J/min de energía mecánica. ....	224
Tabla 32. Análisis comparativo entre grupos categorizados según la energía mecánica de las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI. ....	225
Tabla 33: Análisis comparativo de las principales variables evolutivas durante el ingreso en UCI según categorización de enfermos atendiendo a la energía mecánica en las primeras 24 horas de ventilación mecánica.....	226
Discusión.....	227
Análisis descriptivo de la gestión de camas y salas de la UCI-COVID en el SMI durante la pandemia .....	230
Diferencias según el lugar de procedencia de los pacientes que precisaron ingreso en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia.....	235
Análisis de las características de los pacientes mayores que ingresaron en la UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia .....	238
Estudio del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresaron en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia .....	242
Asociación entre obesidad y la mortalidad en el periodo de hospitalización en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia .....	246
Estudio de las diferentes pautas de corticoides empleadas en la infección grave por SARS-CoV-2 durante las seis oleadas de la pandemia .....	250
Duración de la primera maniobra de decúbito pronó y su asociación con la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave en la enfermedad por SARS-CoV-2 ..	253
Análisis de la Energía Mecánica en las primeras 24 horas en pacientes ventilados con insuficiencia respiratoria secundaria a infección por SARS-CoV-2 .....	258
Fortalezas y limitaciones .....	261
Conclusiones .....	265
Bibliografía .....	271
ANEXOS.....	305
ANEXO 1 Variables analizadas.....	307

ANEXO 2 Publicaciones: artículos originales y cartas científicas .....	311
Publicaciones Originales:.....	311
Rodríguez-Borregán JC, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, Huertas Marín C, Dierssen-Soto T, Fernández A, Ferrero-Franco R, González-Castro A. Retrospective study of the effect of vaccination against SARS-CoV-2 in seriously ill patients admitted to an intensive care unit. <i>Med Clin (Barc)</i> . 2023 Sep 8;161(5):199-204. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.04.022. Epub 2023 May 9. PMID: 37244858; PMCID: PMC10167265. ....	313
González-Castro A, Huertas Martín C, Cuenca Fito E, Peñasco Y, Gonzalez C, Rodríguez Borregán JC. Duration of the first prone positioning maneuver and its association with 90-day mortality in patients with acute respiratory failure due to COVID-19: A retrospective study of time terciles. <i>Med Intensiva (Engl Ed)</i> . 2024 Aug;48(8):457-466. doi: 10.1016/j.medine.2024.04.009. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38688818. ....	321
González-Castro A, Fernandez A, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, Ceña J, Rodríguez Borregán JC. Association between different corticosteroid regimens used in severe SARS-CoV-2 infection and short-term mortality: retrospective cohort study. <i>Rev Esp Anestesiología y Reanimación (Engl Ed)</i> . 2024 May;71(5):379-386. doi: 10.1016/j.redare.2024.02.012. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38395302.....	333
González-Castro A, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, Fernandez A, Huertas Marín C, Dierssen-Soto T, Ferrero-Franco R, Rodríguez-Borregán JC. Análisis de las características de los pacientes mayores que ingresaron en una unidad de cuidados intensivos durante las 6 olas de la pandemia por SARS-CoV-2: implicaciones para la atención médica. <i>Rev Esp Geriatr Gerontol</i> . 2023 Jul-Aug;58(4):1013-77. doi: 10.1016/j.regg.2023.101377. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37451199; PMCID: PMC10281214.....	343
Alejandro González-Castroa, MD, PhD.; Carmen Huertas Marína, MD.; Elena Cuenca-Fitoa, MD.; Trinidad Dierssen-Sotob, MD; Raquel Ferrero Francoc, RN; Yhivian Peñascoa, MD., PhD.; Juan Carlos Rodríguez-Borregána, MD.. Asociación entre obesidad y la mortalidad, y el período de hospitalización por COVID-19 grave durante las seis olas de la pandemia. <i>Bariátrica &amp; Metabólica Ibero-Americana</i> (2024) 14.2.4: 4428-4431. <a href="https://www.doi.org/10.53435/funj.00986">https://www.doi.org/10.53435/funj.00986</a> .....	353
Publicaciones Cartas Científicas .....	361



## Introducción

---



La pandemia de COVID-19 ha evidenciado la importancia de la Medicina Intensiva en el manejo de emergencias sanitarias a escala global. La presión, sin precedentes modernos, sobre los sistemas de salud, el repentino aumento de pacientes críticamente enfermos y la necesidad de adaptarse rápidamente a nuevas estrategias terapéuticas han subrayado la relevancia de la investigación en este campo. En este contexto, estudios que aborden la intersección entre la Medicina Intensiva y la pandemia de COVID-19 no solo proporcionan una oportunidad para comprender los desafíos y avances en el cuidado de pacientes graves durante crisis sanitarias, sino que también pueden contribuir significativamente al conocimiento y las prácticas clínicas en este área vital de la medicina.

Esta tesis pretende aportar conocimientos de cómo se ha actuado en la Comunidad Autónoma de Cantabria, en esta crisis sanitaria, con los pacientes mas graves para que pueda servir en la respuesta de las futuras que puedan venir y del comportamiento de la enfermedad en algunos aspectos como determinados colectivos (mayores y obesos), manejo médico (farmacológico, del respirador, técnicas como el decúbito prono), la influencia de su lugar de procedencia y la repercusión que han tenido las vacunas.

A continuación, se presenta una breve descripción de la Medicina Intensiva, una especialidad dedicada al tratamiento de los pacientes de mayor gravedad. En nuestra comunidad, esta especialidad ha soportado, casi en exclusiva, la carga asistencial durante la crisis de los pacientes críticos por COVID-19. Posteriormente, se abordarán las principales pandemias conocidas a lo largo de la historia, con el fin de proporcionar un mejor contexto para comprender la más reciente.

## La Medicina Intensiva

La Medicina Intensiva, en su amplio espectro de práctica y enfoque multidisciplinar, representa un pilar fundamental en el cuidado de los pacientes críticos. Este campo, caracterizado por la atención integral y especializada de individuos graves, abarca desde el manejo de condiciones agudas que amenazan la vida hasta la rehabilitación y el cuidado paliativo. La Medicina Intensiva se puede presentar como un campo complejo, cuya definición, evolución histórica y estado actual son temas que suscitan un amplio debate y análisis.

### Definición de Medicina Intensiva

La definición de Medicina Intensiva ha variado según diferentes perspectivas y contextos.

Para la Comisión Nacional de Medicina Intensiva de España es la parte de la medicina que se ocupa de los pacientes con disfunción actual o potencial de uno o varios órganos que representa una amenaza para sus vidas y son susceptibles de recuperación (Junta Directiva de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), 2011).

Según el Real Decreto (RD) 127/84 de 11 de enero, por el que se regula la formación médica especializada y la obtención del título de Médico Especialista que regula el programa de formación en Medicina Intensiva, es aquella parte de la medicina que se ocupa de los pacientes con alteraciones fisiopatológicas que hayan alcanzado un nivel de severidad tal que representen una amenaza actual o potencial para su vida y al mismo

tiempo, sean susceptibles de recuperación. Estos pacientes requieren una atención continua incluyendo monitorización, diagnóstico y soporte de las funciones vitales afectadas, así como tratamiento de las enfermedades que provocan dicho fracaso, siendo el escalón más avanzado del esquema gradual de atención a los pacientes.

El RD 1277/2003 que establece las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios, insta requisitos de autorización que garanticen su calidad y seguridad. En la “*unidad 37*” Medicina Intensiva, de la oferta asistencial incorporada en la citada norma, la define como una unidad asistencial en la que un médico especialista en medicina intensiva es responsable de que se preste la atención sanitaria precisa, continua e inmediata, a pacientes con alteraciones fisiopatológicas que han alcanzado un nivel de gravedad tal que representan una amenaza actual o potencial para su vida y, al mismo tiempo, son susceptibles de recuperación.

En el ámbito internacional el Departamento de Salud de Inglaterra define el sistema de cuidados críticos como un sistema integral que atiende las necesidades del paciente que está en riesgo de enfermedad crítica, durante el transcurso de la enfermedad, así como de aquel que se ha recuperado. Su provisión depende de la disponibilidad de un conjunto de conocimiento experto y equipamiento, con independencia del lugar o especialidad (Department of Health, 2000). Y para la Organización Mundial de la Salud (OMS) los pacientes críticos son aquellos que sufren una inestabilidad orgánica, estructural o funcional y están en situación de riesgo vital real o potencial; o bien sufren un fracaso de uno o más de un órgano vital (Bernat-Adell et al., 2012).

Son ámbitos de actuación de la medicina intensiva los servicios de medicina intensiva (SMI), tanto los polivalentes como los dedicados a una sola especialidad, médica o quirúrgica, y otras áreas del Sistema Sanitario donde haya pacientes graves que requieran una atención integral como Unidades de Cuidados Intermedios, o a través del Servicio Extendido de Cuidados Intensivos las plantas de hospitalización y Urgencias, y, en el ámbito extra-hospitalario, el transporte del paciente grave o la atención sanitaria en catástrofes. Como consecuencia de la progresiva demanda social que exige cada vez mayor nivel de asistencia y desarrollo profesional que permite asistir a los pacientes por encima de los límites convencionales, la medicina intensiva representa la adquisición de competencias que son la suma de conocimientos, habilidades y actitudes que significan el último escalón asistencial de un sistema de progresiva atención a los pacientes graves (Esteban et al., 1993).

La demora en el tratamiento o la atención inadecuada de los pacientes en las plantas de hospitalización con frecuencia causan ingresos no previstos en la UCI, mayor duración de la estancia hospitalaria, parada cardíaca o muerte (Goldhill, 2000) (McGloin et al., 1999) (McGaughey et al., 2007). Hasta el 50% de los pacientes ingresados en el hospital recibieron una atención subóptima antes del ingreso en la UCI, y que hasta el 41% de los ingresos en la UCI hubieran sido potencialmente evitables, hecho reflejado en otros muchos estudios (McQuillan et al., 1998).

## Recuerdo histórico de la Medicina Intensiva

Los cuidados intensivos han evolucionado desde la evidencia de que los pacientes con enfermedad o daño agudo que pone en peligro la vida, pueden ser tratados mejor si se agrupan en áreas específicas del hospital. Primero se crearon las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y luego la especialidad de Medicina Intensiva. Merecerían estar muchos más nombres pero la brevedad hace que aunque no los mencione no por ello han sido menos importantes.

No existe un consenso general sobre el origen exacto de las Unidades de Cuidados Intensivos, pero podemos trazar un cronograma que ilustre su evolución:

En 1798-1801, el barón Dominique Jean Larrey, en la campaña de Napoleón Bonaparte en Egipto y Siria, evidenció la necesidad de distribuir a los enfermos según su gravedad y agrupó los heridos más graves para que recibieran una atención especial. (Quijano Pitman y Quijano Orbañanos, 1991).

En 1854-1856, durante la Guerra de Crimea, la enfermera Florence Nightingale concentró a los soldados graves heridos en una sola área próxima a la central de enfermería para que pudieran recibir atención intensiva de enfermería. (Weil y Tang, 2011). Posteriormente, en 1863, escribió sobre la utilidad de unidades especiales para después de las cirugías.

Hablando ya de cuidados intensivos más avanzados el Doctor Walter Dandy en 1923, creó el concepto de recuperación postquirúrgica y organizó la unidad postquirúrgica (3 camas) de neurocirugía en el Hospital Johns Hopkins en Baltimore, reclutando personal

de enfermería especializado. Posteriormente, se desarrollaron unidades de recuperación postanestésica para manejo de pacientes postquirúrgicos, permitiendo un mejor pronóstico en el postoperatorio de procedimientos quirúrgicos invasivos incluyendo cirugías cardíacas y oncológicas (Long-Don, 1995).

Durante la II Guerra Mundial, se establecieron unidades de shock, para la resucitación y cuidados postquirúrgicos de los soldados heridos. Tras ella, se empezaron a agrupar los pacientes postoperados en unidades de recuperación postquirúrgica, que se extendieron a todos los hospitales por sus resultados.

La primera UCI moderna fue puesta en marcha por Dwight E. Harken en Boston en 1951 primeramente para atender a pacientes de cirugía cardíaca y rápidamente ampliadas a otros postquirúrgicos. (Quijano Pitman y Quijano Orbañanos, 1991).

Respecto a la tecnología de soporte vital, el inicio parece ser en Escandinavia por Larssen durante la epidemia de poliomielitis en Copenhage de 1940 y 1950, donde la alta incidencia de polio bulbar con parálisis neuromuscular dio pauta al uso de sistemas de ventilación mecánica (pulmones de acero (pulmotor)). La introducción de la ventilación manual para pacientes no quirúrgicos fue el inicio de la ventilación mecánica fuera de la sala de operaciones. Bjørn Ibsen en Dinamarca utilizó métodos manuales de ventilación con presión positiva reclutando pacientes que utilizaban bolsa mascarilla para la ventilación (Rodríguez B y Franco J, 2015). El hospital Blegdam (Copenhague) en 1.952, en los momentos más duros de la epidemia, ingresaba diariamente 50 personas infectadas, y cada día entre 6 y 12 desarrollaban insuficiencia respiratoria. Cuando la poliomielitis atacó Dinamarca, la capital solo contaba con un respirador de hierro o el "respirador

Drinker" y 6 respiradores externos. Mientras que en las primeras semanas del brote murió el 87% de los que ingresaban en el hospital con polio bulbar o bulboespinal, en las que el virus ataca los nervios que controlan la respiración, para el mes siguiente pudieron apreciarse los efectos positivos de los cambios, ya que la mortalidad de los pacientes con polio que tenían insuficiencia respiratoria había bajado al 31% (Quijano Pitman y Quijano Orbañanos, 1991). En el apogeo de la epidemia, el personal médico permanentemente en el trabajo se situaba entre 35 y 40, unas 600 enfermeras y 250 estudiantes de medicina que venían diariamente, trabajando en relevos. Tras la epidemia de poliomielitis de 1952 en Dinamarca, se desarrolló la ventilación mecánica, iniciándose las unidades de cuidados respiratorios. Se habían dado cuenta de que la especialización del personal, la organización de los pacientes en salas específicas y la vigilancia habían sido claves en la recuperación de los enfermos. Al año siguiente el hospital Blegdam abrió la Unidad de Cuidados Intensivos.

Peter Safar inauguró la primera UCI, multidisciplinar y totalmente equipada, de EE.UU. en el Hospital de Baltimore, hoy Centro Médico Johns Hopkins Bayview, en 1958 (Quijano Pitman y Quijano Orbañanos, 1991).

En España la primera unidad de enfermos críticos podría considerarse la de la Clínica de la Concepción o Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Por iniciativa del profesor Don Carlos Jiménez Díaz, quien un año antes (enero de 1.965) había sufrido un politraumatismo grave por un accidente de tráfico. Este accidente le tuvo ingresado en la clínica, para lo que se estableció una habitación propia con guardias continuas de sus sobrinos y otros médicos durante algunas semanas. Oficialmente se inauguró el 13 de

enero de 1966, como "Unidad de Vigilancia Intensiva", y fue concebido como lugar para vigilar. Aún no existían profesionales formados específicamente en cuidados intensivos en España. Durante la década de 1970 tuvieron una gran expansión.

En 1970 se crea la Sociedad Americana de Cuidados Intensivos (*Society of Critical Care Medicine: SCCM*).

En España, en 1973, solo el otro 19% de los médicos que trabajaban en la UCI había comenzado su trabajo directamente en los servicios de medicina intensiva, el 31% eran internistas, el 25% cardiólogos, el 16% anestesiólogos y el 9% de otras áreas, principalmente en neumología y cirugía, (Junta Directiva de la SEMICYUC, 2011).

En 1974 nace la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC), que posteriormente cambió el nombre por el de Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), que es como se conoce actualmente (Junta Directiva de la SEMICYUC, 2011).

En España, la Ley de Especialidades (RD 2015/1978, de 15 de julio, por el que se regula la obtención de títulos de especialidades médicas) crea una especialidad primaria denominada Medicina Intensiva. El programa formativo, de 5 años de duración, definía dos periodos: uno inicial, que transcurría en especialidades médicas básicas, y otro de entrenamiento específico en medicina intensiva. Normalizó la situación ya que, desde unos años antes, se estaban formando residentes de Medicina Intensiva en diferentes hospitales españoles (Junta Directiva de la SEMICYUC, 2011).

En 1982 se crea la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos (*European Society of Intensive Care Medicine: ESICM*).

## Situación actual de la Medicina Intensiva

La medicina intensiva es uno de los principales componentes de los sistemas sanitarios modernos.

La evolución en los últimos años nos permite establecer el crecimiento de los SMI. En 2013, había 5.596 camas de críticos en España, 4.738 si se excluían las de Neonatología, Pediatría y Unidades de ictus. Lo que representa 10,3 camas por 100.000 habitantes. El 84,8% en unidades polivalentes, seguido por UCI médicas (6,3%), de trauma/neurocríticos (2,7%) y cirugía cardíaca (2,4%) (Martín et al., 2013).

Según el INE (2021) existía SMI en 351 centros hospitalarios (204 públicos y 147 privados) con 6.978 camas en funcionamiento (5.795 en los hospitales públicos y 1.183 en los privados). Y trabajaban en ellos 3.181 médicos (2.759 en hospitales públicos y 422 en privados) más 803 MIR y 655 etiquetados como personal colaborador. ([https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/stadísticas/docs/TablasSIAE2021/2021\\_INFORME\\_ANUAL\\_.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/stadísticas/docs/TablasSIAE2021/2021_INFORME_ANUAL_.pdf))

Aunque no conocemos que sucederá en el futuro, es razonable prever una demanda creciente de este tipo de medicina, con un porcentaje importante de la población que requerirá atención en los SMI, donde se consume una parte importante de los recursos sanitarios (Blanch et al., 2013). Los hospitales actuales, con tendencia a reducir las camas disponibles, han incrementado en los últimos años la actividad de la medicina intensiva.

En EE.UU. se considera que más de la mitad de la población ingresará en una UCI a lo largo de su vida, y que un porcentaje importante fallecerá en ella, consumiendo el 0,66% del producto interior bruto del país (Halpern y Pastores, 2010). Por tanto, es un recurso con una demanda creciente que conlleva un gasto sanitario elevado.

En cuanto a la organización y funcionamiento de los SMI se consideran “cerrados”, es decir, con una plantilla fija de especialistas en Medicina Intensiva, enfermeras y personal auxiliar, que tengan una permanencia estable para adquirir conocimientos y desarrollar destrezas. Está ampliamente reconocido que la plena dedicación al enfermo crítico y el conocimiento específico de la especialidad son los elementos más eficaces y eficientes en la atención de los pacientes críticos. Pero a la vez, también “abiertos”, en el sentido de colaborar con el resto de las especialidades, estableciendo acuerdos y alianzas estratégicas y trabajando en objetivos comunes con planes e instrumentos consensuados. El SMI apoya y colabora con todas las especialidades y, al mismo tiempo, necesita su apoyo para poder desempeñar su actividad en beneficio del paciente.

El modelo español de medicina intensiva ha sido positivo porque se forman especialistas en atender a los pacientes más graves y es eficiente, ya que un único especialista es capaz en la práctica de resolver la mayoría de las situaciones críticas del hospital durante las 24 horas del día y todo el año (Gómez Rubí y Perales, 1990).

El carácter polivalente de los intensivistas les ha llevado a realizar numerosas tareas, traspasando los límites de los SMI. Algunos ejemplos pueden ser: coordinadores de trasplantes en la mayoría de los hospitales, sedaciones para procedimientos, la extensión

al campo de las urgencias y las emergencias, la implantación de marcapasos definitivos o el transporte secundario de riesgo.

## Pandemias

Recordar la historia de las pandemias más importantes conocidas no solo nos permite aprender de los errores y aciertos del pasado, sino que también nos ayuda a entender mejor los retos y características de la pandemia más reciente. Además, este recorrido histórico nos recuerda la importancia de estar preparados para futuras emergencias sanitarias y la necesidad de una cooperación global para mitigar sus efectos.

A lo largo de la historia varias pandemias han dejado una profunda huella en la sociedad, la economía y la salud pública. Desde la peste negra en la Edad Media hasta la gripe española en el siglo XX, estas crisis sanitarias han desafiado a la humanidad y han moldeado el curso de la historia.

Actualmente, el aumento de la población, de las grandes ciudades, de los viajes, las relaciones comerciales y las interacciones entre humanos y animales facilita la transmisión de patógenos zoonóticos y ha hecho que aumente la aparición y propagación de enfermedades infecciosas que conducen a mayor riesgo de brotes, epidemias e incluso pandemias (Lindahl y Grace, 2015).

## Terminología Epidemiológica

Los términos endémico, brote, epidemia y pandemia se relacionan con la aparición de una condición de salud en comparación con su tasa prevista y con su propagación en áreas geográficas (Grennan, 2019):

- Endemia: ocurre a un ritmo predecible entre una población.
- Brote: es un aumento imprevisto en el número de personas que presentan una condición de salud o en la aparición de casos en una nueva área.
- Epidemia: es un brote que se propaga a áreas geográficas más grandes.
- Pandemia: es una epidemia que se propaga a nivel mundial.
- Infección emergente: es aquella que aparece recientemente en una población o se propaga en una nueva área geográfica (Morens et al., 2004).

Las epidemias estacionales ocurren anualmente en las zonas templadas de ambos hemisferios y, aunque, cruzan las fronteras internacionales afectando a un gran número de personas, no pueden considerarse pandemias (Kelly, 2011).

Otros conceptos importantes son:

- Tasa de mortalidad: es la proporción entre el número de fallecidos en una población durante un determinado periodo de tiempo y la población total en ese mismo período. (Real Academia Nacional de Medicina de España.

<https://www.ranm.es/terminolog%C3%ADa-m%C3%A9dica/recomendaciones-de-la-ranm/4599-tasa-de-mortalidad-y-tasa-de-letalidad-diferencia.html>.

Visitado en septiembre de 2023).

- Tasa de letalidad es el cociente entre el número de fallecimientos a causa de una determinada enfermedad en un período de tiempo y el número de afectados por esa misma enfermedad en ese mismo período. (Real Academia Nacional de Medicina de España. <https://www.ranm.es/terminolog%C3%ADa-m%C3%A9dica/recomendaciones-de-la-ranm/4599-tasa-de-mortalidad-y-tasa-de-letalidad-diferencia.html>. Visitado en septiembre de 2023).

- Número Reproductivo Básico ( $R_0$ ): Es el número de casos secundarios que puede producir o que cabe esperar que produzca una persona infectada en una población completamente susceptible. Su cálculo es complejo y puede generar cierta variabilidad en sus resultados. Se estiman tres parámetros: el período de contagiosidad de una persona infectada, la eficacia intrínseca de la transmisión por contacto y la intensidad de este contacto entre personas, que es el único controlable. Se considera que cuando  $R_0$  es  $<1$  la incidencia de la enfermedad declinará a lo largo del tiempo, en tanto que si  $R_0$  es  $>1$  aumentará y podrá llegar a causar un brote epidémico. Es útil en las fases iniciales de propagación de una enfermedad contagiosa de nueva aparición (como la COVID-19), cuando aún no hay una proporción significativa de personas que la hayan superado o hayan recibido una vacuna. (Real Academia Nacional de Medicina de España. <https://www.ranm.es/terminolog%C3%ADa-m%C3%A9dica/recomendaciones-de-la-ranm/4599-tasa-de-mortalidad-y-tasa-de-letalidad-diferencia.html>.

de-la-ranm/4599-tasa-de-mortalidad-y-tasa-de-letalidad-diferencia.html.

Visitado en septiembre de 2023).

- Número reproductivo efectivo ( $R_e$ ): es la estimación del promedio de personas que se han contagiado cada día a partir de los casos existentes observados durante una epidemia (en el momento en el que son notificados). A diferencia de  $R_0$  que es un cálculo promediado y teórico,  $R_e$  tiene en cuenta la observación a tiempo real de la epidemia y permite seguir su evolución dinámica. Es muy útil para la toma de decisiones y la evaluación de la efectividad de las medidas que se van adoptando. (Ministerio de Sanidad, 2022.

[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113\\_EPIDEMIOLOGIA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113_EPIDEMIOLOGIA.pdf). Visitado en septiembre de 2023).

- Factor de dispersión  $k$ : representa la variación con la que se distribuyen los casos secundarios a un caso conocido. Esto quiere decir que a pesar de tener una  $R_0$  de 2-3, algunos casos primarios no producirán ningún caso secundario, otros producirán un número pequeño y unos pocos producirán muchos casos secundarios, mas que el que correspondería según la  $R_0$ . (Ministerio de Sanidad, 2022.

[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113\\_EPIDEMIOLOGIA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113_EPIDEMIOLOGIA.pdf). Visitado en septiembre de 2024)

- Tasa de contacto: La probabilidad de que dos individuos simpátricos (que viven en el misma área geográfica o en áreas que se solapan y son capaces de encontrarse entre ellos) entren en contacto recíproco (Ridenhour et al., 2018)
- Tasa de ataque secundario (TAS) o Riesgo de infección: expresa el número de casos de una enfermedad que aparecen dentro del periodo de incubación entre los contactos susceptibles. Varía según el tipo y la duración de la exposición, el ambiente cerrado o abierto, el grado de cercanía de las relaciones entre las personas índice y contacto, la cantidad de virus viable en condiciones de ser transmitido mediante secreciones respiratorias, la ausencia de medidas de prevención, etc. (Ministerio de Sanidad, 2021. [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210325\\_Documento\\_EPIDEMIOLOGIA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210325_Documento_EPIDEMIOLOGIA.pdf). Visitado en septiembre de 2023).
- Tasa de transmisión o de contacto efectivo: El producto de la tasa de contacto y el riesgo de infección (Ridenhour et al., 2018)
- Periodo de latencia: Tiempo que transcurre entre el comienzo de la infección y el momento en que el paciente se vuelve infeccioso (Ridenhour B et al., 2018)
- Período de incubación: Tiempo que transcurre entre el comienzo de la infección y la aparición de los síntomas (Ridenhour et al., 2018)
- Tasa de recuperación: La inversa de la duración del estado infeccioso (es decir,  $1/D$ ). (Ridenhour et al., 2018)

- Tasa global de ataque: el porcentaje de individuos que enfermarán durante un brote en una población dada (Ridenhour et al., 2018).

## Causas y origen de las pandemias

La transmisión zoonótica de patógenos de animales a humanos es un mecanismo fundamental por el cual las infecciones emergentes han afectado a los humanos a lo largo de la historia (Wolfe et al., 2007). Las especies animales que albergan el patógeno, la naturaleza de la interacción humana con ese animal y la frecuencia de estas interacciones probablemente modulan el riesgo de transmisión zoonótica (Piret y Boivin, 2021).

La transmisión de patógenos entre especies implica 5 etapas (Wolfe et al., 2007):

- 1) El patógeno infecta exclusivamente a los animales en condiciones naturales;
- 2) El patógeno evoluciona para que pueda transmitirse a los humanos pero sin transmisión de persona a persona;
- 3) El patógeno sufre sólo unos pocos ciclos de transmisión 2<sup>aria</sup> entre humanos;
- 4) La enfermedad existe en animales, pero se producen largas secuencias de transmisión 2<sup>aria</sup> de persona a persona sin la participación de los huéspedes animales;
- 5) La enfermedad ocurre exclusivamente en humanos.

Varias enfermedades infecciosas (tuberculosis, malaria, cólera) se han propagado a áreas geográficas extendidas por la adquisición de resistencia a los medicamentos,

tolerancia del mosquito vector a los insecticidas, saneamiento deficiente, uso de la tierra y los cambios climáticos, así como el aumento de la movilidad humana y los viajes (Cutler, 2010). Además, también se notificaron brotes de cólera tras desastres naturales, como terremotos e inundaciones.

Se necesitan programas de vigilancia mundial para detectar e identificar la propagación de patógenos de animales a humanos, así como para controlar los patógenos transmitidos por el agua y las enfermedades transmitidas por vectores y para controlar la propagación de regiones endémicas a no endémicas ((Piret y Boivin, 2021).

## Perspectiva Histórica de las Pandemias

A lo largo de la historia, las pandemias han representado uno de los mayores desafíos para la humanidad, afectando no solo la salud de millones de personas, sino también remodelando la economía, la política y las estructuras sociales. Desde la peste negra en el siglo XIV hasta la reciente pandemia de COVID-19, cada brote ha ofrecido lecciones valiosas sobre la transmisión de enfermedades y la capacidad de las sociedades para adaptarse y responder a situaciones de crisis sanitarias.

Realizar un breve recorrido histórico por las principales pandemias conocidas, no sólo ilustra los efectos devastadores de las enfermedades infecciosas a lo largo del tiempo, sino que también pone de manifiesto la importancia de la investigación, la cooperación

internacional y la prevención como herramientas clave en la lucha contra pandemias futuras.

## Viruela

Era causada por el virus variola del género Orthopoxvirus (OPV) (Meyer et al., 2020) que, se cree que surgió en las poblaciones humanas hace unos 3.000 años. Durante varios siglos, sucesivas epidemias devastaron a la población mundial. Su tasa de mortalidad llegó a ser hasta de un 30 % de los pacientes infectados y el 65-80% de los supervivientes presentaban cicatrices prominentes sobre todo en la cara. (OMS. Smallpox. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/smallpox>. Consultado el 8 de julio de 2024).

Durante la conquista de América fue contagiada por los recién llegados a los indígenas, que carecían de defensas ante esta enfermedad, causando un colapso demográfico en las poblaciones nativas.

Fue una enfermedad devastadora en la Europa del siglo XVIII, que se extendía en forma de epidemia matando y desfigurando a millones de personas. El rápido crecimiento de la población hizo más fácil su propagación.

Edward Jenner a finales del siglo XVIII descubrió la primera vacuna. Tras un exitoso programa de vacunación mundial iniciado en 1967 se logró erradicar la enfermedad en 1979. Solo dos muestras se mantienen en estado criogénico en el Instituto VECTOR de Novosibirsk (Rusia) y en el CDC de Atlanta (Estados Unidos).

Se estima que solo en el siglo XX causó unos 300 millones de fallecimientos en todo el mundo.

## Sarampión

El sarampión se debe a la infección por un virus de la familia paramyxoviridae del género Morbillivirus (Real Academia Nacional de Medicina de España. <https://www.ranm.es>. Visitada en agosto de 2024). Es posible que ya afectara a la especie humana hace más de 5.000 años y, como la viruela, fue introducida en América por los colonizadores europeos causando gran mortandad. (Moss y Griffin, 2006).

Los primeros registros de la enfermedad se atribuyen al médico hebreo Allyehudi en el siglo VII, y al médico persa Rhazes en el siglo X, quien la describió como una "erupción". Hasta el siglo XVII, durante una grave epidemia en Londres, el sarampión y la viruela se creían una sola enfermedad. Thomas Sydenham (1624-1689) fue quien describió las características clínicas del sarampión. A mediados del siglo XVIII, en Edimburgo, Francis Home (1720-1813) reconoció su naturaleza infecciosa e intentó prevenirla mediante una técnica de escarificación similar a la que más tarde emplearía Jenner para la viruela. El conocimiento más profundo sobre la enfermedad y su comportamiento epidemiológico fue aportado por el médico danés Peter Panum (1820-1885), quien en 1846 documentó una epidemia de sarampión en las Islas Feroe y detalló los periodos de incubación y transmisión. En 1911, Goldberger y Andersen demostraron

la naturaleza infecciosa de la enfermedad al inyectar material de pacientes infectados en monos de laboratorio.[1] (Markowitz y Katz; 1994)

Presenta una alta contagiosidad y una tasa de ataque secundario mayor del 90% en individuos susceptibles expuestos al virus. Se propaga fácilmente por la respiración, tos y estornudos. Los niños pequeños no vacunados y las embarazadas corren mayor riesgo de sufrir complicaciones graves. Se cree que ha sido la causante de la muerte de más de 200 millones de personas. Antes de que se realizara la vacunación generalizada, las epidemias se producían aproximadamente cada dos o tres años y causaban unos 2,6 millones de muertes cada año. (OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/measles>. Visitada en septiembre de 2024).

La vacunación ha reducido las defunciones por sarampión, que pasaron de unas 761.000 en 2000 a unas 136.000 en 2022 (Minta et al., 2023).

### La Peste

Es una enfermedad causada por la bacteria *Yersinia pestis* que fue descubierta por Alexandre Yersin en 1894. Es un cocobacillus gramnegativo, anaerobio facultativo (Perry y Fetherston, 1997). Se transmite por pulgas asociadas principalmente a roedores y otros mamíferos, pero también puede transmitirse a través de fluidos corporales o gotitas respiratorias. El período de incubación es de 1 a 7 días, después del cual se desarrolla una enfermedad similar a la gripe (Yang, 2017), (Stenseth et al., 2008).

Hay 3 formas principales de peste: bubónica (la más común, caracterizada por inflamación de los ganglios linfáticos conocidos como "bubones"), neumónica primaria o secundaria (más rara, pero más virulenta) y septicémica. Sin tratamiento la tasa de letalidad es del 50-60%.

Se han documentado 3 grandes pandemias de peste: la de Justiniano, la "Peste Negra" y la 3ª plaga o de China. (Zietz y Dunkelberg, 2004), (Cohn, 2008).

**La plaga de Justiniano (541-543):** se inició en Egipto y mató a unos 100 millones de personas (Cunha y Cunha, 2008). La estructura desarrollada del Imperio Romano facilitó su propagación por sus rutas comerciales y militares. Por el contrario, fuera de las fronteras apenas afectó a las sociedades bárbaras menos organizadas. Tras la pandemia inicial, se produjeron brotes intermitentes cada 8-12 años durante dos siglos y luego desapareció por razones desconocidas (Piret y Boivin, 2021).

**La peste negra (1347-1351):** se originó en el Este de Asia y se extendió por Asia Central hacia Europa a través de las rutas comerciales terrestres y marítimas de la Ruta de la Seda (Zietz y Dunkelberg, 2004). Mató a unos 200 millones de personas (Piret y Boivin, 2021) (hasta el 30% de la población europea) y fue seguida por oleadas sucesivas como la plaga de Milán (1630), la gran plaga de Londres (1665-1666) y la plaga de Marsella (1720-1722). La explicación de estas oleadas para unos está en que la bacteria pudo haber persistido en reservorios de roedores en Europa y resurgir periódicamente (Seifert et al., 2016) y para otros que los brotes hubieran sido provocados por el clima en los reservorios de roedores asiáticos y llegaran a Europa a través del comercio marítimo

con Asia (Schmid et al., 2015). Duró en Europa hasta principios del siglo XIX y luego desapareció repentinamente (Spyrou et al., 2016) (Piret y Boivin, 2021).

Las respuestas institucionales para el control de enfermedades comenzaron durante la Peste Negra (Tognotti, 2013). Se instaló un cordón sanitario por guardias armados a lo largo de las rutas de tránsito y en los accesos a las ciudades. Se separó a las personas infectadas en campamentos y luego en hospitales permanentes (llamados lazaretos). Las ciudades portuarias estaban cerradas a los barcos que llegaban de áreas infectadas por la peste y aquellos con sospecha de peste se ponían en cuarentena, los pasajeros y la tripulación eran aislados en lazaretos durante 40 días y los barcos eran fumigados a fondo.

**La 3ª plaga:** se originó a mediados del siglo XIX en la región de Yunnan (China) y llegó a Cantón y a Hong Kong (Zietz y Dunkelberg, 2004). Luego, a través de barcos, se propagó a Japón, Singapur, Taiwán e India. En los años siguientes, la peste se volvió endémica en muchos países del mundo (Stenseth et al., 2008). Los brotes relacionados continuaron hasta 1959, causó alrededor de 15 millones de muertes, la mayoría en la India (Bramanti et al., 2019).

Desde la década de 1990, la peste es clasificada por la OMS como una enfermedad infecciosa reemergente (OMS, 2017). Todavía en septiembre de 2017, se produjo un brote en Madagascar con 2.417 casos (Mead, 2018). Es estacional en la mayoría de los países endémicos con una distribución geográfica bien definida que corresponde a la de los vectores y reservorios de roedores (Prentice y Rahalison, 2007).

La peste debe considerarse una amenaza humana desatendida por su rápida propagación, elevada mortalidad sin un tratamiento precoz y su capacidad de perturbar

los sistemas sociales y de salud (Valles et al., 2020). Además, la plasticidad genética de *Yersinia pestis* sugiere un riesgo potencial de aparición de resistencia a antibióticos (Radnedge et al., 2002).

### Cólera

Es una enfermedad del tracto gastrointestinal causada por *Vibrio cholerae* (Faruque et al., 1998). Es una bacteria gramnegativa anaerobia facultativa que fue aislada por Robert Koch en 1884, en la 5ª pandemia y la toxina responsable de la enfermedad se descubrió en 1959 (De, 1959). Coloniza el intestino delgado y produce la toxina del cólera, que causa una diarrea profusa que puede conducir a la deshidratación, shock hipovolémico y muerte. Los humanos se infectan a través del agua contaminada utilizada para beber o preparar alimentos. *V. cholerae* persiste indefinidamente en reservorios acuáticos (Cho et al., 2010) y es capaz de formar una biopelícula tridimensional donde puede sobrevivir durante los períodos interepidémicos (Alam et al., 2007).

En los últimos 200 años han ocurrido siete pandemias de cólera:

**1ª pandemia de cólera (1817-1824):** Se originó en la India, el cólera ya era endémico en Asia, y se propagó al sudeste asiático, Medio Oriente, Europa y África Oriental a través de rutas comerciales (Faruque et al., 1998), (Hays, 2005). Ocurrió durante un período de progreso tecnológico en el transporte (los barcos de vapor y los ferrocarriles). En ese momento, las estrategias de prevención eran esencialmente las mismas que durante la Peste Negra (Tognotti, 2013): las personas infectadas se aislaban en lazaretos, se prohibía

la entrada al puerto a barcos que llegaban de regiones donde había cólera y los viajeros que tenían contactos con personas infectadas o que venían de un lugar donde circulaba el cólera eran puestos en cuarentena.

**2ª pandemia de cólera (1826-1837):** Afectó particularmente a América del Norte y Europa. La propagación se vio favorecida por los avances en el transporte y al aumento del comercio mundial y la migración humana (Hays, 2005).

**3ª pandemia de cólera (1846-1860):** Se extendió al norte de África llegando hasta América del Sur (Hays, 2005). En 1854, durante el brote de cólera en Soho (Londres), el médico John Snow utilizó por primera vez métodos epidemiológicos para rastrear el origen del brote. Describió el curso temporal del brote y su propagación en la ciudad e identificó las bombas públicas para el suministro de agua en estas áreas. Propuso medidas efectivas para prevenir la transmisión eliminando la manija de la bomba en las áreas de la ciudad donde ocurrió el brote (Smith, 2002).

**4ª pandemia de cólera (1863-1875):** Comenzó en la región de Bengala, en el delta del Ganges, y se propagó con los peregrinos musulmanes que viajaban a La Meca. Desde allí, se extendió por Oriente Medio y llegó a Rusia, Europa, África y América del Norte, propagándose principalmente a través de los viajeros que partían desde ciudades portuarias y seguían rutas fluviales interiores.

En 1865, la pandemia alcanzó el norte de África y, posteriormente, el África subsahariana. Durante la guerra austro-prusiana de 1866, el cólera se extendió, cobrándose 165.000 vidas en el Imperio Austro-húngaro, 30.000 víctimas en Bélgica y

20.000 en los Países Bajos. En 1867, Italia sufrió 113.000 muertes y en Argelia la enfermedad causó 80.000 víctimas. En América del Norte, los brotes de la década de 1870 causaron 50.000 muertes en EEUU (Hays, 2005).

**5ª pandemia de cólera (1881-1896):** Se extendió por Asia, África y zonas de Europa como Francia, Alemania y Rusia, así como a Brasil. Entre 1893 y 1894, el cólera se cobró 200.000 vidas en Rusia, y entre 1887 y 1889 causó la muerte de 90.000 personas en Japón. El brote de 1892 en Hamburgo (Alemania), con 8.600 fallecidos, fue el más importante en Europa durante esta pandemia.

En Roma, el papa León XIII autorizó la creación de un hospicio dentro del Vaticano para asistir a los residentes afectados de los barrios cercanos. Esta instalación fue demolida en 1996 para dar paso a la construcción de la Domus Sanctae Marthae.

En España, el brote llegó desde Francia, afectando principalmente al valle del Ebro, donde Zaragoza sufrió un brote significativo. Este episodio tuvo un impacto notable en el desarrollo médico y ayudó a la difusión de las teorías higienistas en España. (Hays, 2005).

**6ª pandemia de cólera (1899-1923):** Comenzó en el noreste de la India y se extendió por Asia y Europa hasta 1923. Sin embargo, algunas fuentes señalan que la epidemia persistió hasta 1932 o incluso hasta 1947.

La propagación del cólera alcanzó Siria y Persia hacia 1903, la región del Caspio en 1904, y se extendió a Róterdam y Hungría en 1909. Nápoles fue afectada en 1910, y la enfermedad golpeó duramente los Balcanes, envueltos en conflictos bélicos desde 1912. El Imperio Otomano también fue afectado a partir de 1910. Incluso llegó a los Estados

Unidos, transmitida por emigrantes italianos. En Europa, la pandemia se agravó por la inestabilidad y el caos generados por la 1ª Guerra Mundial (1914-1918). (Hays, 2005).

**7ª pandemia de cólera (1961-1974):** fue la más extensa geográfica y temporalmente (Mutreja et al., 2011; Hu et al., 2016). Comenzó en Indonesia y se volvió endémica en muchas regiones del mundo. Afectó entre 3 y 5 millones de personas por año, muriendo alrededor de 120.000 personas (Harris et al., 2012). Se considera que continúa y periódicamente ha provocado grandes epidemias como las de Zimbabue (2008), Haití (2010), Sierra Leona (2012), México (2013), Sudán del Sur y Ghana (2014) y Yemen (2016). Las epidemias de cólera terminaron, generalmente, por la falta de condiciones ambientales favorables para la supervivencia de los vibriones (Piret y Boivin, 2021).

Ha causado varios millones de muertes. Solo en España causó unas 300.000 muertes en 1833-1834, unas 236.000 en 1854-1855, unas 120.000 en 1865 y otras 120.000 en 1885. (Angolotti, 1970)

El cólera no puede erradicarse ya que es un habitante natural de los ecosistemas acuáticos. Entre 2008 y 2012, el número de casos osciló entre 1,3 y 4 millones con 95.000 muertes al año (Ali et al., 2015). Los cambios ambientales y climáticos pueden aumentar su distribución geográfica (Chowdhury et al., 2017). La persistencia del cólera está relacionada con las malas condiciones de vida, la escasez de agua potable, saneamiento insuficiente, desastres naturales, hacinamiento y falta de alcantarillado eficiente (Piret y Boivin, 2021). Podría prevenirse con medidas de salud pública para garantizar un saneamiento adecuado y un suministro de agua potable (Somboonwit et al., 2017).

## Influenza

Los virus de la influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y se distinguen en los tipos A, B, C y D. Los A y B son responsables de brotes en regiones tropicales y epidemias estacionales en regiones templadas, pero los A son los únicos con potencial pandémico (Lofgren et al., 2007). Las infecciones por el tipo C suelen provocar una enfermedad leve y se cree que no causan epidemias humanas y el tipo D afecta a animales y no se cree que puedan causar infección o enfermedad en humanos (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD); <https://espanol.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> (consultado el 30 de marzo del 2023).

El virus de la influenza A tiene dos antígenos críticos en la envoltura de la glicoproteína (la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N)) y un gen que codifica 1 de 16 H posibles y otro gen que codifica 1 de 9 N posibles que están involucrados en la unión y liberación viral, respectivamente (Dugan et al., 2008). Las mutaciones genéticas que se producen, cada 2 a 5 años, en respuesta a la presión de selección para evadir la inmunidad humana, dan como resultado un cambio en la estructura de H y N. (Kim et al., 2018) (Bouvier NM y Palese P, 2008). Los virus de tipo B no se clasifican en subtipos, pueden dividirse en linajes: B/Yamagata y B/Victoria (OMS. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))). Visitado en septiembre de 2024.

El virus de la influenza A es endémico en varias especies, incluidos humanos, aves y cerdos (Webster et al., 1992). Pueden ocurrir reordenamientos genéticos entre los virus de influenza A humanos y animales y conducir a un nuevo subtipo de virus que puede ser patógeno para los humanos (Webster et al., 1995).

En una epidemia estacional típica, la mayoría de las infecciones son asintomáticas o causan enfermedad leve (Zambon, 2001). Pero puede haber complicaciones graves, especialmente en bebés, ancianos y personas con afecciones crónicas. El virus de la influenza causa, cada año, de 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y unas 500.000 muertes en el mundo (Iuliano et al., 2018).

La primera pandemia de influenza podría haber ocurrido en 1510 (Morens et al., 2010). Desde finales del siglo XIX ha habido 9 pandemias de influenza A, tres han sido particularmente graves: la gripe rusa o asiática de 1889, la gripe española de 1918 y la gripe asiática de 1957. (Palese, 2004).

**Gripe rusa (1889-1893):** el virus (cepa H3N8) solo tardó 4 meses en dar la vuelta al planeta y la pandemia se repitió cada año durante 3 años y causó 1 millón de muertes en todo el mundo. La mediana del número de reproducción ( $R_0$ ) se estimó en 2,1 (rango intercuartílico 1,9-2,4) y la tasa de letalidad fue baja, entre 0,10 y 0,28%. La mediana de la tasa de ataque clínico fue de 60 % (rango intercuartil 45–70 %) (Valleron et al., 2010). Aunque las tasas de ataque fueron más altas de 1 a 60 años y más bajas en bebés y ancianos, la mortalidad mostró una curva en forma de J con tasas más altas en lactantes y >20 años (Valtat et al., 2011).

**Gripe española (1918-1919):** fue causada por la cepa A/H1N1 que aparentemente surgió por adaptación genética de un virus de influenza aviar, ya existente, al huésped humano (Reid et al., 2004). Antes de ser identificado, el virus se propagó silenciosamente por el mundo y no pudo determinarse su región de origen. (Reid et al., 1999). Las tasas típicas de ataque fueron del 25 al 33 % y el Ro se estimó en 2 a 3 (Mills et al., 2004). Se propagó durante 9 meses en, al menos, 3 oleadas. Mientras la 1ª ola (primavera-verano de 1918) provocó alta morbilidad pero baja mortalidad, por el contrario, tanto la 2ª (verano-otoño de 1918) como la 3ª ola (invierno de 1918-1919) causaron una alta mortalidad. En total hubo unas 500 millones de infecciones (cerca de 1/4 de la población mundial) y entre 17 y 50 millones de muertes y la tasa de letalidad (CFR) fue superior al 2,5 %, diez veces mayor que la de otras pandemias de influenza (Johnson y Mueller, 2002). La letalidad de la influenza epidémica generalmente sigue una curva en forma de U con alta mortalidad en menores de 5 años y mayores de 65 años. Sin embargo, la pandemia de 1918-1919 mostró una curva de mortalidad en forma de W con alta tasa de letalidad en niños, ancianos y en jóvenes sanos de 20 a 40 años (Morens y Taubenberger, 2018). Esta distribución sugiere que la gravedad de la pandemia estuvo relacionada, principalmente, con la inmunidad del huésped. Entre 1890 y 1900 el virus circulante era A/H3N8 y los nacidos en ese momento pueden haber carecido de inmunidad contra el virus de 1918 A/H1N1 antigénicamente distinto (Worobey et al., 2014). Se cree que el virus de la influenza de 1918 tenía mayor capacidad para propagarse y provocar una neumonía bacteriana mortal (Morens y Fauci, 2007). Las autoridades sanitarias implementaron estrategias para evitar su propagación, incluido el cierre de escuelas, iglesias y teatros y

la suspensión de reuniones públicas y los médicos alentaron las medidas individuales como la higiene respiratoria y el distanciamiento social, debido a la 1ª Guerra Mundial, estas medidas se implementaron demasiado tarde y descoordinadamente. Fueron imposibles las restricciones de viajes y los controles fronterizos lo que añadido a las malas condiciones de vida de los soldados en las trincheras facilitó su propagación.

Durante el siglo XX, los descendientes del virus pandémico de 1918 causaron casi todas las epidemias de influenza A estacional en todo el mundo. Los virus de influenza A responsables de las pandemias de 1957, 1968 y 2009 también se derivaron del virus de 1918 por reordenamientos genéticos entre virus de influenza humana, aviaria y porcina (Morens et al., 2009).

**Gripe asiática (1957-1959):** causada por el nuevo subtipo A/H2N2 que se derivó del virus de 1918 por la adquisición de 3 nuevos segmentos de genes aviarios por reordenamiento (Kawaoka et al., 1989). Comenzó en diciembre de 1957 con olas recurrentes durante varios años (Housworth y Langmuir, 1974). La mortalidad fue mayor en los extremos de edad. La tasa de letalidad fue de 0,13% (Mc, 1958). La mortalidad global de la pandemia se estimó en 1-2 millones (Viboud et al., 2016). El  $R_0$  se estimó en 1,65 (rango intercuartil 1,53–1,70) (Biggerstaff et al., 2014). Las tasas de ataque más altas se dieron en niños en edad escolar hasta adultos jóvenes de hasta 35 o 40 años (Serfling et al., 1967). Los adultos mayores, incluidos los mayores de 60 años, tenían una tasa de ataque significativamente más baja. Esta distribución inusual se atribuyó a la ausencia de anticuerpos protectores en niños y adultos de mediana edad. En 1952, la OMS implementó una red mundial de vigilancia de la influenza que brindaba información sobre

la aparición y propagación del nuevo virus de la influenza. Las medidas de contención (como el cierre de escuelas y guarderías o la prohibición de reuniones públicas) sólo retrasaron su aparición unas pocas semanas. La vacunación tuvo poco impacto por la cobertura inadecuada (Henderson et al., 2009).

**Pandemia de 1968-1970 (gripe de Hong Kong):** el nuevo reordenamiento A/H3N2 reemplazó al virus A/H2N2 que circulaba entre los humanos desde 1957. La tasa de mortalidad global se estimó en 0,5-2 millones (Saunders-Hastings y Krewski, 2016). El  $R_0$  se estimó en 1,80 (rango intercuartil 1,56–1,85) (Biggerstaff et al., 2014). La edad media de los fallecidos fue de 62-65 años. La 1ª temporada fue la más grave en América del Norte, mientras que la 2ª lo fue en Europa y Asia (Viboud et al., 2005). Esta pandemia fue leve y comparable a epidemias estacionales graves. La levedad era esperable considerando la inmunidad preexistente al antígeno NA en todos los grupos de edad y al HA en ancianos. No se implementaron medidas específicas de contención. En 1977, un descendiente del A/H1N1 de 1918 resurgió de manera sospechosa en Rusia y posteriormente co-circuló con el virus A/H3N2 reagrupado (Gregg et al, 1978).

**Pandemia causada por la cepa H1N1 de influenza A de 2009:** fue un reordenamiento triple formado por genes de influenza que se originaron en A/H3N2 humano, aviar y porcino (Easterbrook et al., 2011). El caso índice se notificó en Veracruz, México (Perez-Padilla et al., 2009). Luego, se propagó globalmente durante 6 semanas. Tuvo una tasa de ataque más baja en mayores, posiblemente por la exposición previa a virus A/H1N1 más antiguos. Los síntomas van desde irritación respiratoria leve hasta neumonía severa

asociada a SDRA (Chowell et al., 2009). El 10 % de los casos fueron asintomáticos (Papenburg et al., 2010). La enfermedad grave se desarrolló en una pequeña proporción de adultos sanos, muchos de los cuales no tenían condiciones subyacentes (Viboud et al., 2010). El  $R_0$  se estimó en 1,46 (intercuartil 1,30–1,70) (Biggerstaff et al., 2014). Aunque la OMS reportó 18.631 muertes confirmadas por laboratorio, se estimó que afectó a 1,6 millones y entre 151.700 y 575.400 muertes (CDC. <https://www.cdc.gov/flu/pandemicresources/2009-h1n1-pandemic.html>). La tasa de letalidad basada en casos confirmados fue de 0,5% (Nishiura, 2010).

Estudios posteriores estimaron la tasa de letalidad sintomática en 0,05% de todos los casos sintomáticos atendidos médicamente, mucho más baja que las otras grandes pandemias de influenza del pasado (Presanis et al., 2009).

La tasa de mortalidad en poblaciones más jóvenes (niños, adultos jóvenes y embarazadas) fue más alta que en una temporada típica de influenza. La edad promedio de los fallecidos con influenza confirmada por laboratorio fue de 37 años (Vaillant et al., 2009). Las intervenciones no farmacéuticas que se implementaron incluyeron lavado de manos, mascarillas y protocolo para toser (Cantey et al., 2013). Los individuos sintomáticos y sus contactos fueron aislados y recibieron tratamiento antiviral como profilaxis. La vacuna se aprobó durante la 2ª ola (Gilmour y Hofmann, 2010). El nuevo virus pandémico reemplazó por completo al anterior A/H1N1 estacional que circulaba, mientras que la influenza A/H3N2 continuó circulando.

En general, el impacto de una pandemia de influenza depende de la transmisibilidad y virulencia de la cepa y de la susceptibilidad de la población, que puede variar según la

edad y la exposición anterior a los virus de la influenza. Una mayor mortalidad en jóvenes distingue el impacto de una pandemia de las epidemias estacionales (Simonsen et al., 1998).

### La influenza aviar y los riesgos de una nueva pandemia

La constante adaptación e intercambio de genes entre los virus de la influenza en diferentes especies, incluso en la interfaz animal-humana, sigue siendo un desafío crítico para la aparición de virus pandémicos en la actualidad. Una serie de virus de influenza aviar A han causado casos esporádicos y brotes de enfermedades graves y muertes en humanos (Li et al., 2019). Estos virus de influenza aviar se dividen en dos grupos, de baja (LPAI) y de alta patogenicidad (HPAI), según su virulencia en los pollos.

El primer brote humano de HPAI fue causado por un virus A/H5N1 en 1997 en Hong Kong (Chan, 2002). Causó infecciones graves y fatales en humanos y apenas hubo transmisión de persona a persona (Ungchusak et al., 2005). Finalmente se detectó en 17 países y provocó 861 casos humanos con una tasa de letalidad del 53 % hasta octubre de 2020 (OMS, 2020b). El virus A/H5N1 tiene un potencial de alta morbi-mortalidad en humanos, pero parece poco probable que pueda adaptarse con una transmisión eficiente de persona a persona (Morens y Taubenberger, 2015).

Un virus LPAI A/H7N9 surgió en China en 2013 (Gao et al., 2013). Evolucionó a cepas altamente patógenas a fines de 2016 (Kile et al., 2017). Se ha informado infección en 1.567 humanos con una tasa de mortalidad del 39 % hasta septiembre de 2018 (OMS,

2018b). No hay evidencia de transmisión sostenida del virus de persona a persona (Wu et al., 2020).

También ocurrieron casos esporádicos de infecciones humanas con virus de influenza aviar con las cepas A/H5N6, A/H6N1, A/H7N2, A/H7N3, A/H7N4, A/H7N7, A/H9N2, A/H10N7 y A/H10N8 (Widdowson et al., 2017).

Los programas de vigilancia para monitorizar virus de influenza animal con potencial zoonótico facilitan la detección rápida de amenazas humanas. Sin embargo, las manifestaciones clínicas típicas de las infecciones por influenza pueden faltar en las especies aviares, lo que complica su detección precoz y el control eficiente de posibles brotes (Li et al., 2019). Además, las condiciones requeridas para la transmisión de aves a humanos aún no se han dilucidado y los programas de vigilancia probablemente requerirán una vigilancia longitudinal en múltiples huéspedes. Se han implementado medidas no farmacéuticas: reducir los mercados de aves vivas, desinfectar periódicamente las instalaciones para animales y los empleados deben usar equipo de protección personal y aislarse en caso de sospecha de contaminación. Las medidas farmacéuticas incluyen vacunas (incluida la vacunación avícola) y antivirales como los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir y peramivir) y los inhibidores de la polimerasa (baloxavir marboxil y favipiravir) (Beigel y Hayden, 2020). La OMS, junto con laboratorios de referencia, determina la antigenicidad viral de las cepas que circulan en las especies aviares que podrían usarse en el desarrollo de vacunas candidatas para la preparación ante una pandemia. Hasta la fecha, las vacunas candidatas están disponibles para los virus de influenza H5, H7 y H9 (OMS, 2020a). Finalmente, no se excluye que el

virus A/H3N2 humano circulante pueda adquirir un gen H2 aviar por reordenamiento. Como la mayoría de la población no tiene inmunidad protectora contra el subtipo H2 que circuló entre 1957 y 1968, un reordenamiento H2N2 podría causar una futura pandemia (Taubenberger y Morens, 2010).

#### El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El VIH surgió como una amenaza mundial en la década de 1980. El Sida es causado por el VIH-1, un retrovirus, que infectaba preferentemente a los linfocitos T CD4+ 99.

Se cree que el VIH-1 comenzó como una zoonosis de los primates, pero evolucionó para propagarse en los humanos (Greene, 2007).

El largo período de incubación asintomático facilitó su propagación (Weiss, 2003). Las mayores tasas de prevalencia se registraron en el África subsahariana (Kharsany y Karim, 2016), (Becerra et al., 2016).

Ha infectado a unos 88 millones de personas y 42,3 millones han muerto por enfermedades relacionadas con el sida desde el comienzo de la epidemia. Todavía en 2023 se estima que han fallecido 630.000 personas por enfermedades relacionadas con el sida. El desafío más importante es desarrollar una vacuna. (UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - 2019 fact sheet [Internet] Joint United Nations Programme on HIV and AIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Visitado en septiembre de 2024)

## Coronavirus

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae e incluyen 4 géneros (alfa, beta, gamma y delta) (Masters y Perlman, 2013). Son virus de ARN, monocatenarios, que infectan a una amplia gama de animales y humanos. Los coronavirus humanos (HCoV) causan enfermedades respiratorias estacionales y, en menor medida, gastroenteritis. HCoV-229E ( $\alpha$ -coronavirus) y HCoV-OC43 ( $\beta$ -coronavirus) son los causantes del resfriado común (Kahn y McIntosh, 2005). HCoV-NL63 ( $\alpha$ -coronavirus) y HCoV-HKU1 ( $\beta$ -coronavirus) causan infecciones más graves, aunque rara vez mortales, de las vías respiratorias superiores e inferiores (Kahn y McIntosh, 2005). Además, los  $\beta$ -coronavirus también incluyen 3 virus altamente patógenos, como el coronavirus del Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS-CoV), el coronavirus del Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el agente etiológico del COVID -19 (SARS-CoV-2) que inducen neumonía grave en humanos (Tabla 1) (Song et al., 2019).

## Epidemia de Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV)

El SARS-CoV se originó en la provincia de Guangdong (China) en 2003. Probablemente los murciélagos son su reservorio natural (Li et al., 2005) y las civetas de las palmeras podrían ser huéspedes intermediarios antes de la diseminación a los humanos (Guan et al., 2003). El agente causal se identificó a las pocas semanas (Drosten et al., 2003; Ksiazek et al., 2003).

Durante el brote de 2002-2003 hubo infecciones en 29 países de América, Europa y Asia. Se informaron 8.437 casos probables con 813 muertes relacionadas con el SARS (OMS, 2003). La tasa de letalidad fue del 9,7%. La transmisión nosocomial tuvo tasas del 33-42 % y la familiar del 22-39 % (Chowell et al., 2015). La infección generalmente causaba un síndrome similar a la influenza con escalofríos, fatiga, fiebre alta y menos frecuentemente náuseas, vómitos y diarrea. En el 20-30% de los infectados, la enfermedad progresó a una neumonía atípica (causa más común de muerte) y los pacientes requirieron manejo en UCI. Muchos pacientes también desarrollaron diarrea acuosa con eliminación activa del virus. Las principales rutas de transmisión fueron gotitas, aerosoles y fómites (Seto et al., 2003). El Ro fue de aproximadamente 3 (Petersen et al., 2020). Rápidamente se convirtió en una amenaza global por su rápida transmisión y alta tasa de mortalidad. Faltaba inmunidad protectora contra este virus y medicamentos y vacunas efectivos. La baja infectividad y el largo período de incubación (carga viral máxima entre 6 y 11 días después del inicio de los síntomas) dieron tiempo para implementar medidas de contención para prevenir la transmisión (Weinstein, 2004). La identificación y el aislamiento de casos, seguidos del rastreo de contactos y la vigilancia, demostraron ser efectivos para contener la amenaza global y erradicar el virus en casi 7 meses. Sin embargo, se ha demostrado que algunos virus similares al SARS-CoV que se encuentran en los murciélagos pueden infectar células humanas sin una adaptación previa, lo que indica que el SARS podría resurgir en el futuro (Ge et al., 2013).

### Epidemia del Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)

Diez años después del SARS-CoV, se informó la aparición del MERS-CoV en Jeddah (Arabia Saudita). Los posibles reservorios animales son los murciélagos y se ha sugerido que los camellos y dromedarios son huéspedes intermediarios (Conzade et al., 2018). Entre 2012 y 2020, hubo 2.519 casos confirmados por laboratorio con, al menos, 866 muertes en 27 países (OMS, 2020c). Todos los casos se relacionaron con la Península Arábiga o que habían regresado de viajar en áreas endémicas de MERS-CoV. Casi el 50 % de los casos se debieron a transmisión nosocomial (Hui et al., 2018). La transmisión entre miembros de la familia solo ha ocurrido en el 13-21% de los casos (Chowell et al., 2015). Las personas con enfermedad grave a menudo son >65 años con comorbilidades. La tasa de infección asintomática a leve de 25 a 50%. La infección por MERS-CoV presenta una amplia variedad clínica, desde enfermedad pulmonar leve a neumonía aguda altamente letal (Memish et al., 2020), disfunción renal, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, tos no productiva, dolor de garganta, artralgias, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Se estima que el 50-89% de los pacientes con progresión a insuficiencia respiratoria y/o renal requieren ingreso en UCI. La alta incidencia de ARDS en estos pacientes se refleja en una alta tasa de letalidad del 34%. El  $R_0$  es bajo (aproximadamente 1) (Petersen et al., 2020) lo que permite controlar la transmisión en ausencia de estrategias de mitigación, aunque el virus provocó varios brotes nosocomiales en hospitales de Arabia Saudí, Jordania y Corea del Sur.

El MERS-CoV sigue circulando en la actualidad. La ubicuidad de los dromedarios infectados cerca de los humanos (Kandeil et al., 2019) y la continua transmisión zoonótica

pueden explicar por qué continúa causando casos esporádicos intermitentes en grupos comunitarios y brotes nosocomiales (Sikkema et al., 2019). Además, el brote en Corea del Sur destaca su potencial para propagarse por todo el mundo y convertirse en una amenaza para la salud mundial (Petersen et al., 2015). Actualmente no existe una vacuna o tratamiento autorizado disponible contra la infección por MERS-CoV. El manejo clínico consiste principalmente en tratamiento sintomático del dolor y la fiebre, de soporte de las funciones de los órganos vitales y tratar las infecciones bacterianas concomitantes o secundarias con antibióticos (Memish et al., 2020). Se han informado eventos de recombinación que dieron lugar a diferentes linajes de MERS-CoV en camellos y dromedarios (Sabir et al., 2016). También se ha demostrado la aparición de nuevas variantes de MERS-CoV con el tiempo (AlBalwi et al., 2020). Además, la OMS ha recomendado no consumir leche de camella sin pasteurizar ni productos animales poco cocidos y tener precaución en casos de contacto cercano con dromedarios. La higiene hospitalaria y la implementación de precauciones de contacto y gotitas son cruciales para limitar futuros brotes nosocomiales. También es esencial implementar un amplio rastreo de contactos para diagnosticar rápidamente los casos sospechosos de MERS-CoV y aislarlos para romper la cadena de infecciones en la comunidad. La OMS pide desarrollar 3 tipos de vacunas contra el MERS-CoV: una vacuna humana destinada a la protección a largo plazo de las personas con alto riesgo de exposición, como los trabajadores de la salud y aquellos que tienen contacto con camellos y dromedarios potencialmente infectados, otra vacuna humana para usar durante brotes y una vacuna de camellos y dromedarios para prevenir la transmisión zoonótica (OMS, 2017b).

## Pandemia por SARS-CoV-2:

A principios de diciembre de 2019, se notificó una neumonía atípica en un grupo de pacientes en Wuhan (China) y se demostró que estaba causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, a la enfermedad se le denominó COVID-19 (Zhu et al., 2020). Los reservorios animales probablemente sean murciélagos (Lau et al., 2020). Aún no se ha identificado definitivamente al huésped intermediario. Se propagó globalmente en pocos meses y, solo en el primer año, provocó >74 millones de contaminaciones y >1,6 millones de muertes en todo el mundo (OMS, 2020e).

## Definiciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para entender la pandemia por SARS-CoV-2

La pandemia por SARS-CoV-2 ha representado uno de los mayores desafíos de salud pública en la historia reciente, no solo por su magnitud global, sino también por la rapidez con la que se desarrollaron y difundieron las pautas y recomendaciones para su manejo. En este contexto, las definiciones proporcionadas por los CDC han sido fundamentales para estandarizar los criterios diagnósticos, guiar la toma de decisiones clínicas y facilitar la recogida de datos epidemiológicos comparables a nivel internacional. Estas definiciones no sólo han permitido un abordaje coordinado en la atención de los pacientes, sino que también han sido cruciales para la correcta identificación de casos, la

implementación de estrategias de control y la evaluación de la efectividad de las intervenciones. En consecuencia, su comprensión y aplicación rigurosa resultan esenciales para garantizar respuestas efectivas frente a brotes y pandemias, como la causada por el SARS-CoV-2 (<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>):

*Mutación:* es un cambio único en el genoma del virus. Las mutaciones ocurren con frecuencia, pero solo a veces modifican las características del virus.

*Linaje:* es un grupo de virus estrechamente relacionados con un ancestro en común. El SARS-CoV-2 tiene muchos linajes y todos causan el COVID-19.

*Sublinaje:* define un linaje en relación con un descendiente directo de su linaje de origen. Por ejemplo, BA.2.75 es un sublinaje de BA.2.

*Variante:* es un genoma viral (código genético) que puede incluir una o más mutaciones. En algunos casos, un linaje o grupo de linajes con cambios genéticos similares puede ser designado por la OMS o el Grupo Interagencial del SARS-CoV-2 (SIG) de los EEUU como una variante de interés (VOI), una variante de preocupación (VOC), una variante de gran consecuencia (VOHC) o una variante bajo monitorización (VBM) debido a atributos y características compartidas que pueden requerir medidas de salud pública.

*Recombinación:* proceso en el que los genomas de dos variantes del SARS-CoV-2 se combinan durante el proceso de replicación viral para formar una nueva variante que es

diferente de los dos linajes de origen. Puede ocurrir cuando una persona se infecta por dos variantes al mismo tiempo. El linaje resultante se denomina "recombinante".

## Coronavirus SARS-CoV-2

Los coronavirus ya eran agentes infecciosos conocidos en muchas especies, incluidos los humanos. Se ha estimado que cuatro coronavirus humanos comunes (HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 y HCoV-OC43) causan el 15-30% de las infecciones leves de las vías respiratorias superiores, con una significativa variación estacional (Liu et al., 2021) (Park et al., 2020). Otros dos coronavirus patógenos habían causado previamente enfermedades graves en humanos: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) que circuló de 2002 a 2004 (Peiris et al., 2003), y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) que surgió en 2012 (Cui et al., 2019), (Ebrahim et al., 2021).

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que pertenece al mismo subgénero que el virus del SARS-CoV, mientras que el virus del MERS es, también, un betacoronavirus pero más alejado (Zhu et al., 2020) (Lu et al., 2020). Dado que las similitudes más cercanas en la secuencia de ARN con el SARS-CoV-2 se encuentran en los coronavirus aislados de murciélagos, se cree que eran el reservorio animal antes de su contagio a los humanos (Perlman, 2020) (Andersen et al., 2020).

La infección por SARS-CoV-2 puede cursar asintomática, con síntomas leves (el 80%) o ser potencialmente mortal (Wiersinga et al., 2020). Los síntomas clínicos más frecuentes son: fiebre, tos seca, dificultad para respirar, fatiga, mialgias, náuseas, vómitos,

diarrea, dolor de cabeza, debilidad, rinorrea, anosmia y ageusia (Wiersinga et al., 2020). Las complicaciones comunes entre los pacientes hospitalizados incluyen neumonía, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), lesión hepática aguda, lesión cardíaca, coagulopatía protrombótica, lesión renal aguda y manifestaciones neurológicas. Los pacientes críticos también pueden desarrollar una tormenta de citocinas y un síndrome de activación de macrófagos (Wiersinga et al., 2020). Las comorbilidades como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), malignidad o enfermedad crónica cardiovascular, pulmonar, renal y/o hepática estuvieron en el 60-90% de los pacientes hospitalizados en la 1ª ola (Richardson et al., 2020).

Aproximadamente el 14-19% de los pacientes fueron hospitalizados y el 3-5% requirió ingreso en UCI, sobre todo por insuficiencia respiratoria hipoxémica. De los que ingresaron en la UCI, el 29-91% precisaron ventilación mecánica (VM). La mortalidad de los pacientes hospitalizados fue del 15-20%, llegando al 40% en los que ingresaron en la UCI. La tasa global estimada de letalidad osciló entre 0,25 y 3% (Wilson N et al., 2020). La mortalidad osciló entre el 0,02 % en pacientes de 20 a 49 años, el 0,5 % en los de 50 a 69 años y más del 5,4 % en >80 años. Los niños aunque suelen tener síntomas más leves, en algunos se ha descrito un síndrome inflamatorio multisistémico (Rowley et al., 2020). Se estima que el  $R_0$ , en los primeros meses de la pandemia, estuvo entre 2 y 3 (Petersen et al., 2020). COVID-19 se ha propagado globalmente en pocos meses y, solo en el primer año, ha provocado >74 millones de contaminaciones y >1,6 millones de muertes en todo el mundo (OMS, 2020e).

La principal forma de transmisión del SARS-CoV-2 es "aerotransportada", con viriones infecciosos suspendidos y transportados a través del tiempo y el espacio en pequeñas partículas de aerosol. No hay evidencia de que se transmita a través del contacto con membranas no mucosas (p. ej., piel erosionada). La vulnerabilidad de los contactos, un entorno cerrado y un contacto estrecho entre las personas, generan las condiciones ideales para la transmisión del SARS-CoV-2.

La tasa de ataque secundario (TAS) para COVID-19 ha sido muy variable situándose entre el 0,7% y el 75% (Böhmer et al., 2020), (Wu et al., 2020), (Cheng et al., 2020), (Huang et al., 2020). Se ha observado que eventos de corta duración (reuniones de trabajo, comidas, eventos deportivos) pueden dar lugar a altas TAS (Liu et al., 2020). Como ocurre en otras infecciones, existen super-diseminadores, con una gran capacidad de transmisión del virus a otras personas. (Ministerio de Sanidad. Parámetros epidemiológicos. Actualización, 13 de enero 2022.

[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113\\_EPIDEMIOLOGIA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113_EPIDEMIOLOGIA.pdf). Visitado en septiembre de 2024)

En España, el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) calculó diariamente la  $R_t$ , lo que fue de gran utilidad para la toma de decisiones y la evaluación de la efectividad de las medidas que se adoptaban. El factor de dispersión  $k$  representa la variación con la que se distribuyen los casos secundarios a un caso conocido. Esto quiere decir que a pesar de tener una  $R_0$  de 2-3, la mayoría de los casos no producirán ningún caso secundario o muy pocos, mientras que un pequeño número de casos primarios producirán un gran número de casos secundarios. Este fenómeno es lo que se conoce como super-diseminador. Los

valores hallados para el factor  $k$  oscilan entre 0,08 y 0,43 (33,34), lo que quiere decir que el 80% de los casos secundarios podría estar producido por el 10-20% de los casos primarios (Endo et al., 2020).

La mayoría de los países implementó medidas de salud pública, como acciones individuales (distanciamiento físico, lavado de manos y mascarillas), identificación de grupos (identificación de casos, rastreo de contactos y aislamiento), acciones regulatorias (cierre de escuelas y lugares de trabajo, confinamiento en casa, cierre y restricción del transporte público, límites en el tamaño de las reuniones y la capacidad comercial), cierre de fronteras internas e internacionales, restricciones de viaje y cuarentena forzosa. El objetivo de estas medidas era retrasar y aplanar la curva epidémica, evitando el colapso del sistema sanitario y protegiendo a las personas de mayor riesgo antes de que estuvieran disponibles vacunas y tratamientos más seguros y efectivos. Sin embargo, como la eliminación viral comienza unos días antes de que aparezcan los síntomas y algunos casos están asintomáticos mientras lo eliminan, hace que las medidas de aislamiento de casos sean menos eficientes (Ganyani et al., 2020). En menos de 1 año (a partir del 11 de diciembre de 2020), la FDA otorgó la designación de uso de emergencia a una primera vacuna basada en ARNm (desarrollada por Pfizer/BioNTech) y al Remdesivir (un fármaco desarrollado para el virus del Ébola) para tratar pacientes hospitalizados con COVID-19 con oxígeno suplementario y la OMS recomendó dexametasona para pacientes críticos con COVID-19 (Lamontagne et al., 2021).

Hasta aproximadamente septiembre de 2020, hubo una estabilidad notable entre los genomas del virus SARS-CoV-2, ya que la inmunidad poblacional provocaba poca

presión selectiva para impulsar la evolución viral. Posteriormente, surgieron variantes que desplazaron a los virus SARS-CoV-2 anteriores y se volvieron dominantes a nivel regional o mundial, con perfiles mutacionales que transmitían mayor transmisibilidad intrínseca, evasión inmune o ambas:

- *Alfa* (linaje B.1.1.7): un 50-75% más transmisible que los virus SARS-CoV-2 anteriores. Se volvió dominante a nivel mundial a finales de 2020 hasta la aparición de la variante Delta.
- *Beta* (linaje B.1.351) y *Gamma* (linaje P.1): se volvieron dominantes a finales de 2020 en Sudáfrica y Brasil, respectivamente, pero no fueron dominantes a nivel mundial. Ambas presentaban evasión inmune.
- *Delta*: surgió en diciembre de 2020 y se volvió dominante en todo el mundo a mediados de 2021, hasta la aparición de Omicron. Más transmisible que las anteriores.
- *Omicron* (B.1.1.529) y sus sublinajes: Omicron, con alrededor de 50 mutaciones nuevas en comparación con el virus de tipo salvaje, se informó por primera vez en Botswana y muy poco después en Sudáfrica en noviembre de 2021. (Barut et al., 2022). Presentaba mayor transmisibilidad que las variantes anteriores y se propagó rápidamente por todo el mundo, convirtiéndose en la dominante. Posteriormente, sublinajes de Omicron surgieron repetidamente y reemplazaron al sublinaje predominante anterior.

El R0 para el SARS-CoV-2 aumentó de 2,5 para el virus original (Petersen et al., 2020) a alrededor de 5 para Delta (Liu y Rocklöv, 2021) y a más de 8 para Omicron

(Chatterjee et al., 2023). También parece que Omicron evade más eficazmente la inmunidad preexistente que los virus SARS-CoV-2 anteriores (Pulliam et al., 2022) (Altarawneh et al., 2022).

Tras la aparición de la variante Omicron y sus sublinajes, las reinfecciones han sido cada vez más comunes, especialmente más de 180 días después de la infección anterior (Wei et al., 2024). Parecido a lo que se ha demostrado con los coronavirus del resfriado común, donde las reinfecciones son comunes a partir de los seis meses (Edridge et al., 2020).

Según el balance final de la Red de Vigilancia respiratoria de la OMS para Europa, en marzo de 2023, la Región Europea de la OMS había notificado más de 2,2 millones de muertes relacionadas con la COVID-19. Los periodos de dominancia por variantes fueron: el virus de tipo salvaje hasta el 2 de enero de 2021, Alfa del 3 de enero al 6 de junio de 2021, Delta del 11 de julio al 5 de diciembre de 2021 y Ómicron del 13 de diciembre de 2021 al 26 de marzo de 2023. Por grupos de edad, la tasa de mortalidad acumulada por 100.000 habitantes fue de 506 para los  $\geq 80$  años, de 146 para las de 70 a 79 años, de 56 para las de 60 a 69 años, 18 para las personas de 50 a 59 años y 4 para las de 25 a 49 años. Por grupos de edad más amplios fue de 424 para los de  $\geq 60$  años y 108 para los  $\geq 25$  años.(Meslé et al., 2024).

### Fechas clave para entender la pandemia

Para comprender mejor la evolución de la pandemia de COVID-19 y su impacto a nivel global y local, es fundamental repasar algunas de las fechas clave que marcaron su desarrollo. Estos eventos reflejan tanto la rapidez con la que el virus se extendió internacionalmente como las diversas medidas implementadas para controlar su avance:

- 31 de diciembre de 2019: La Comisión Municipal de Salud de Wuhan (China) notificó un conglomerado de casos de neumonía en la ciudad.
- 13 de enero: Primer caso fuera de China (en Tailandia).
- 30 de enero de 2020: la OMS declaró la epidemia por coronavirus como una Emergencia de Salud Pública de importancia internacional (ESPII).
- 31 de enero de 2020: se confirmó el primer caso en España.
- 13 de febrero de 2020: falleció el primer paciente en España.
- 29 de febrero de 2020: se confirmó el primer caso en Cantabria (un estudiante de Erasmus que había viajado al norte de Italia recientemente) que fue también el primer paciente hospitalizado.
- 11 de marzo de 2020: la OMS declaró la pandemia mundial.
- 14 de marzo de 2020: se decretó el estado de alarma en España que duró hasta el 21 de junio e ingresó en el SMI de nuestro hospital el primer paciente con COVID.
- 23 de mayo de 2023: la OMS dió por finalizada la emergencia sanitaria (no la pandemia). Hasta ese momento, oficialmente 7 millones de muertos (115.000

sanitarios) pero se estima que la cifra real puede ser de 20 millones de fallecidos.

(<https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---COVID-19>)

## Pandemia de SARS-CoV-2 en España

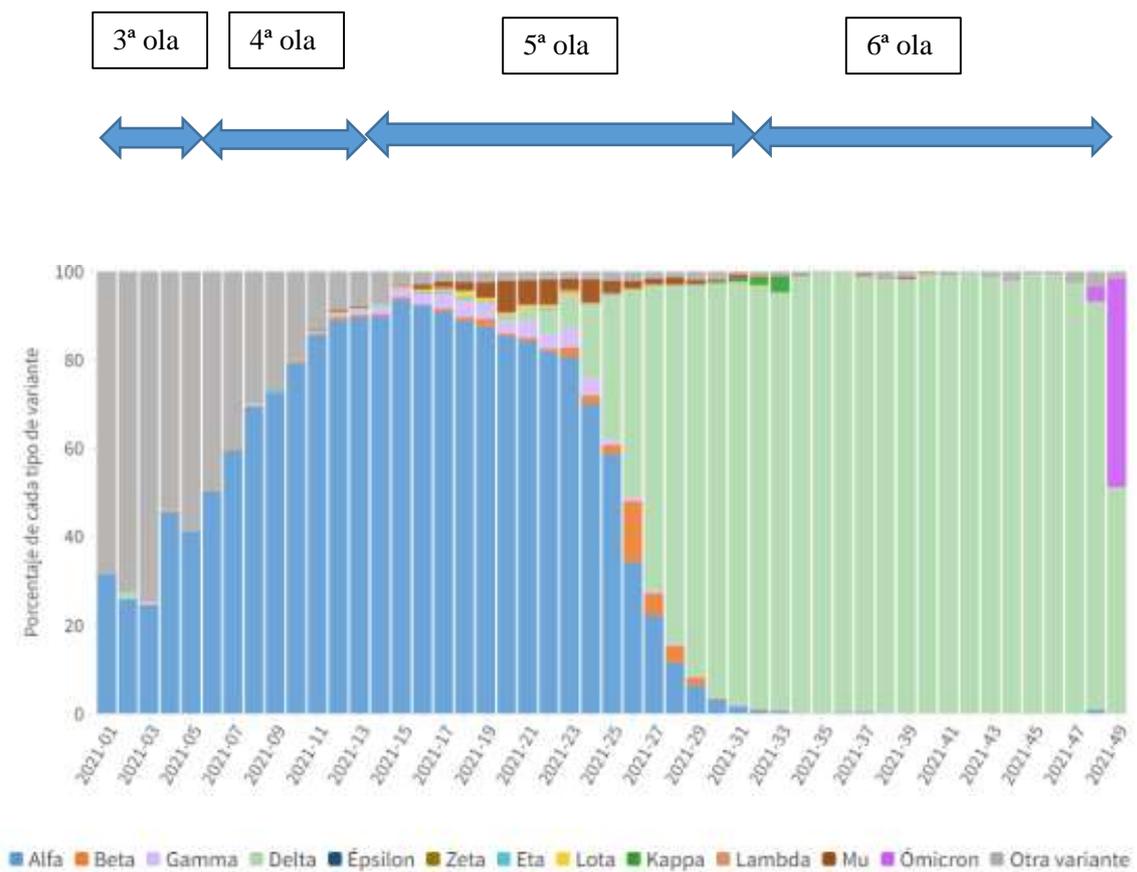
El primer caso confirmado en España ocurrió el 31 de enero de 2020, fue un ciudadano alemán que ingresó en un hospital de la Gomera. Casi dos semanas después, el 13 de febrero de 2020, se produjo el primer fallecimiento, en la Comunidad Valenciana. Se decretó el estado de alarma el 14 de marzo de 2020.

Durante 2020 hubo un porcentaje elevado de circulación de virus sin asignación de variante debido a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció este sistema de nomenclatura en mayo de 2021. Durante 2021 se observó el predominio sucesivo de 3 variantes: Alfa, Delta y Ómicron. Otras variantes como Beta, Mu, Lambda y Gamma circularon en España en menor proporción. Si se considera el periodo con circulación predominante a las semanas en que una variante representa el porcentaje máximo del total de las muestras secuenciadas, en 2021 la variante Alfa dominó entre las semanas 6 y 25, la Delta entre la 26 y 50, y la Ómicron a partir de la semana 51.

La detección de algunas variantes en determinadas Comunidades Autónomas (CCAA) precedió incluso en varias semanas a otras CCAA. Se observaron brotes ocasionados por alguna variante que circuló en una única Comunidad Autónoma o en varias geográficamente vecinas como fue el caso de la Beta, en torno a la semana 25, en Castilla y León, Cantabria y Galicia, o la Iota en Baleares entre las semanas 15 y 23.

La proporción de cada linaje para cada semana epidemiológica se muestra en las figuras 1 y 2 (total de muestras y muestras asociadas a muestreo aleatorio, respectivamente). Aunque ambas distribuciones son muy parecidas, puede observarse una mayor representación de variantes minoritarias en sus primeras semanas de circulación en el conjunto total de muestras.

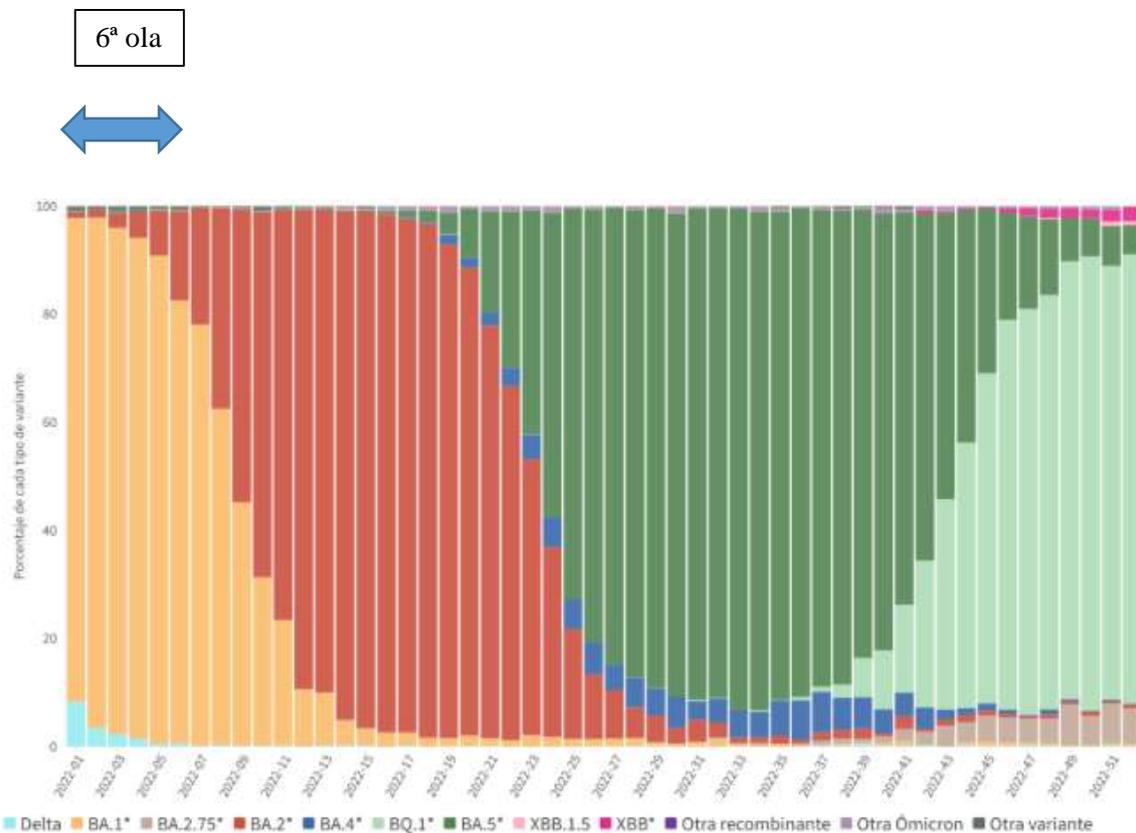
**Figura 1: Porcentaje de cada variante por semanas epidemiológicas para el total de muestras secuenciadas en 2021.**



Fuente: SiViEs a 19 de diciembre de 2021. Datos preliminares, sujetos a modificaciones por retrasos de notificación. Falta información de 6 comunidades autónomas.

Informe anual de la red de laboratorios de secuenciación de SARS-CoV-2 (RELECOV): 2022.  
[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/2023-06-28-Informe\\_anual\\_Integracion\\_secuenciacion\\_2022.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/2023-06-28-Informe_anual_Integracion_secuenciacion_2022.pdf)

**Figura 2: Porcentaje de cada variante por semana epidemiológica para las muestras asociadas a muestreo aleatorio en 2022.**



Informe anual de la red de laboratorios de secuenciación de SARS-CoV-2 (RELECOV): 2022.  
[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/2023-06-28-Informe\\_anual\\_Integracion\\_secuenciacion\\_2022.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/2023-06-28-Informe_anual_Integracion_secuenciacion_2022.pdf)

Parece que la variante que más casos graves producía era alfa, seguida por delta y luego Ómicron. El porcentaje de casos ingresados en UCI fue 3,6% para Alfa, 2% para Delta y 0,8% para Ómicron, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). La menor gravedad en los casos de Ómicron se reflejó también en el porcentaje de fallecidos (1,2%) en comparación con los de Delta (2,5%) y los de Alfa (2,5%), ( $p < 0,001$ ). Esa menor gravedad en los casos de Ómicron puede deberse a menor patogenicidad intrínseca y/o a que los casos infectados por esta variante presentaron muchas características epidemiológicas asociadas a mejor pronóstico como son mayor porcentaje de vacunados, menor edad media y menor porcentaje de hombres. Entre los sublinajes de ómicron, la probabilidad de hospitalización, ingreso en UCI y mortalidad de los casos infectados con BA.2 y BA.5 fue estadísticamente inferior ( $p < 0,001$ ) respecto a BA.1. (Ministerio de Sanidad: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/2023-06-27->

Informe\_anual\_\_Integracion\_\_secuenciacion\_\_2021.pdf)

En España hasta el 28/06/2023 se notificaron casi 14 millones de casos confirmados con una prueba diagnóstica positiva de infección activa (en la 1ª ola se incluyó también los casos con diagnóstico por test de anticuerpos si requirió hospitalización, ingreso en UCI o falleció con diagnóstico clínico de COVID-19) y 121.760 fallecidos. (Ministerio de Sanidad: Actualización nº 672. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 30.06.2023.

[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion\\_672\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion_672_COVID-19.pdf))

La letalidad al principio de una pandemia o durante el periodo de mayor intensidad debe interpretarse con cautela. Por ejemplo, al inicio de la pandemia, la disponibilidad de los medios diagnósticos fue insuficiente en la mayoría de países, por lo que fue necesario priorizar los casos más graves y los más vulnerables por su elevado riesgo o exposición, como los trabajadores sanitarios. Esto supuso sobreestimar la letalidad, que, en los primeros momentos, en España, se calculó por encima del 15% y a 1 de mayo de 2020 se calculaba en el 8%.

A medida que disminuyó la presión sobre el sistema asistencial y de salud pública, en la primavera de 2020, se fue ampliando la cobertura de pruebas diagnósticas. Al aumentar el número de personas diagnosticadas, incluyendo los casos más leves o asintomáticos, el cálculo de la letalidad se redujo considerablemente, en torno al 1-2%. También la vacunación impactó en la letalidad, de forma que a partir de marzo de 2021, en el que se alcanzaron coberturas vacunales por encima del 80% en mayores de 80 años, se observó una clara disminución de la letalidad que se hizo mucho más patente en los meses subsiguientes. (Ministerio de Sanidad. Parámetros epidemiológicos. Actualización, 13 de enero 2022. [https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113\\_EPIDEMIOLOGIA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113_EPIDEMIOLOGIA.pdf).)

Aunque el cálculo en la 1ª ola está distorsionado por la falta de capacidad para detectar todos los contagios, ya que solo se testaban los casos más graves (esta distorsión también afecta al cálculo global) se puede apreciar el descenso de la letalidad, del 11,3% de la 1ª ola al 0,3% de la 5ª en la tabla 1.

**Tabla 1. Letalidad (%) en las 5 primeras olas por grupos de edad.**

Olas	Total	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	>80
1ª	11,3	0,28	0,19	0,22	0,31	0,78	2,3	7,67	19,83	31,7
2ª	1,4	0	0	0,01	0,03	0,09	0,32	1,34	4,75	14,98
3ª	1,7	0	0	0,01	0,03	0,09	0,42	1,77	6,09	18,68
4ª	0,7	0,01	0	0,01	0,03	0,08	0,41	1,82	5,83	15,28
5ª	0,3	0,01	0	0,01	0,02	0,07	0,24	0,73	2,1	7,34
<b>Total</b>	1,7	0	0	0,01	0,04	0,12	0,49	1,99	6,94	18,75

Fuente: ISCIII (<https://www.rtve.es/noticias/20230331/mapa-del-coronavirus-espana/2004681.shtml>)

### Pandemia por SARS-CoV-2 en Cantabria

La pandemia de SARS-CoV-2 ha afectado de manera heterogénea a las diferentes CCAA de España, lo que resalta la importancia de realizar comparaciones entre regiones para comprender mejor las dinámicas locales y las respuestas implementadas. En el caso de Cantabria, la evaluación de su evolución epidemiológica en comparación con otras CCAA, especialmente las limítrofes, ofrece una perspectiva crucial para identificar factores determinantes en la gestión de la crisis sanitaria. Estos análisis comparativos no sólo permiten destacar las fortalezas y debilidades en la respuesta regional, sino que también ayudan a contextualizar las cifras locales dentro de un panorama nacional.

En la tabla 2 con el número máximo (pico) de pacientes Covid ingresados simultáneamente en las plantas de hospitalización y en las Unidades de críticos en cada ola en Cantabria se puede apreciar la “tensión” del sistema sanitario durante las diferentes olas. (ICANE, <https://www.icanes.es/COVID19/home-historic/home>). Según nuestros datos los picos de pacientes ingresados en el SMI fueron de 3-5 pacientes más en cada ola que los datos del ICANE.

Salvo en la primera ola, todos los pacientes críticos Covid ingresaron en el SMI del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

En la 1ª ola se produjo el pico máximo de pacientes ingresados tanto en plantas de hospitalización (402) como en áreas de críticos (47). Se puede apreciar el impacto en el HUMV, que ha concentrado la mayor parte de los ingresos en todas las olas.

**Tabla 2. “Pico” de pacientes COVID ingresados en plantas de hospitalización y UCI en cada ola en Cantabria.**

	Hospitalización						UCI		
	Fecha	Total	HUMV	HSLL	HL	H. Tres Mares	Fecha	Total	HUMV
<b>1ª ola</b>	30/3/20	<b>402</b>	226	111	52	14	2/4/20	47	<b>35</b>
<b>2ª ola</b>	15/11/20	<b>197</b>	140	39	14	4	20/11/20	38	<b>38</b>
<b>3ª ola</b>	31/1/21	<b>213</b>	157	28	28	0	28/1/20	38	<b>38</b>
<b>4ª ola</b>	3/5/21	<b>120</b>	83	24	13	0	9/5/20	30	<b>30</b>
<b>5ª ola</b>	11/8/21	<b>106</b>	80	14	12	0	31/7/20	24	<b>24</b>
<b>6ª ola</b>	17/1/22	<b>235</b>	191	30	9	5	19/1/22	27	<b>27</b>

Fuente: ICANE Elaboración: propia. HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; HSSL: Hospital de Sierrallana (Torrelavega), HL: Hospital de Laredo (Comarcal); HTL: Hospital Tres Mares (Reinosa).

A 3 de julio de 2023, en Cantabria, el porcentaje de pacientes que había ingresado en la UCI de todos los pacientes hospitalizados por COVID, fue el 11% (876 de 7.963 pacientes) y en España el 8,24% (56.277 de 682.216 hospitalizados). (CNE, ISCIII. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202023/Informe%20n%C2%BA%2018%20Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%BAa%20a%205%20de%20julio%20de%202023.pdf>).

En Cantabria, al finalizar la 6ª ola de la pandemia, el 27 de marzo de 2022, el número total de fallecidos ascendía a 814, de los cuales 125 murieron en la UCI (en 8 de ellos el motivo de ingreso no fue neumonía y se consideraron “incidentales”). Esto representa un 14% de los pacientes ingresados en la UCI y un 21,9% de aquellos que requirieron ventilación mecánica (VM). Pero la pandemia continuó, y para el 8 de noviembre de 2023, el total de fallecidos había aumentado a 1.061, con 148 muertes en la UCI, (15 de ellos se consideraron “incidentales”). La tasa de mortalidad global en Cantabria fue de 170,82 por cada 100.000 habitantes, la quinta más baja de España, solo superada por Canarias,

Baleares, Galicia y Murcia. Este análisis comparativo se muestra en la siguiente tabla de casos de COVID-19, fallecidos a fecha 28 de junio de 2023 (tabla 3).

**Tabla 3. Casos de COVID-19 fallecidos a junio de 2023 por CCAA.**

CCAA	Total	Tasa de mortalidad global de la pandemia/100.000 habitantes	Letalidad en $\geq$ 60 años
Andalucía	156.866	186,65	4,1%
Aragón	5.471	412,50	4,7%
Asturias	3.536	351,95	4,1%
Baleares	1.663	141,33	2,6%
Canarias	2.344	107,64	1,8%
<b>Cantabria</b>	<b>1.000</b>	<b>170,82</b>	<b>2,1%</b>
Castilla La Mancha	8.284	403,44	4,8%
Castilla y León	9.566	403,18	3,6%
Cataluña	21.241	272,58	3,8%
Ceuta	200	240,62	4,3%
C. Valenciana	10.528	206,51	3,1%
Extremadura	2.765	262,14	3,0%
CCAA	Total	Tasa de mortalidad global de la pandemia/100.000 habitantes	Letalidad en $\geq$ 60 años
Galicia	4.190	155,74	1,9%
Madrid	21.361	316,44	4,4%
Melilla	173	203,12	3,4%
Murcia	2.574	168,03	2,5%
Navarra	1.789	269,38	3,2%
País Vasco	8.233	372,84	3,9%
La Rioja	976	305,10	2,9%
<b>ESPAÑA</b>	<b>121.760</b>	<b>256,47</b>	<b>3,6%</b>

Fuente: Ministerio de Sanidad: Actualización nº 672. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 30.06.2023.

([https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion\\_672\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion_672_COVID-19.pdf))

De la tabla anterior, se puede extraer la tabla que compara el número de casos de fallecidos por COVID-19 hasta el 28 de junio de 2023 en Cantabria y las CCAA limítrofes: Asturias, Castilla y León y el País Vasco. Se incluyen también los datos nacionales de España como referencia. Además del número total de fallecimientos, se presentan dos indicadores clave para contextualizar el impacto de la pandemia: la tasa de mortalidad global por cada 100.000 habitantes y la letalidad en personas mayores de 60 años. Estos datos permiten visualizar las diferencias regionales en la severidad de la pandemia y la efectividad de las respuestas sanitarias. Cantabria presenta tasas de mortalidad y de letalidad en mayores de 60 años inferiores a la media nacional y menores que las CCAA limítrofes (tabla 4).

**Tabla 4. Comparativa de los casos de COVID-19 fallecidos a 28 de junio de 2023 en Cantabria y CCAA limítrofes.**

<b>CCAA</b>	<b>Total</b>	<b>Tasa de mortalidad global de la pandemia por 100.000 habitantes</b>	<b>Letalidad en <math>\geq 60</math> años</b>
<b>Cantabria</b>	<b>1.000</b>	<b>170,82</b>	<b>2,1%</b>
<b>Asturias</b>	<b>3.536</b>	<b>351,95</b>	<b>4,1%</b>
<b>Castilla y León</b>	<b>9.566</b>	<b>403,18</b>	<b>3,6%</b>
<b>País Vasco</b>	<b>8.233</b>	<b>372,84</b>	<b>3,9%</b>
<b>ESPAÑA</b>	<b>121.760</b>	<b>256,47</b>	<b>3,6%</b>

Fuente: Ministerio de Sanidad: Actualización nº 672. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19).

30.06.2023.

[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion\\_672\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion_672_COVID-19.pdf)

La evolución de la dotación de camas de UCI por cada 100.000 habitantes en las diferentes CCAA de España, desde enero de 2020 (dotación basal) hasta los picos máximos registrados durante las primeras cinco olas de la pandemia por COVID-19, se muestran en la tabla 5 (datos del Ministerio de Sanidad). Los datos incluyen el número de camas UCI disponibles al inicio de la pandemia y el incremento realizado para hacer frente a la creciente demanda de atención crítica durante cada ola. Este análisis permite observar la capacidad de expansión de los sistemas de salud regionales en situaciones de emergencia, y pone de manifiesto las diferencias en la respuesta a la presión asistencial entre comunidades.

Según datos del Ministerio de Sanidad, previo a la pandemia Cantabria disponía de 10,0 camas de UCI/100.000 habitantes (incluyendo las del SMI, Cardiología y

Reanimación) y los picos máximos de camas que se llegaron a habilitar fueron 30,2 camas/100.000 habitantes en la primera y quinta olas. Se multiplicó por 3 el número de camas disponibles del SMI (de 34 a casi 90 camas, tabla 5).

**Tabla 5. Dotación basal\* y picos máximos de camas UCI por 100.000 habitantes por CCAA. España, enero de 2020-septiembre de 2021.**

	Basal*	Picos máximos de camas UCI por 100.000 habitantes				
	(ene 2020)	1ª ola	2ª ola	3ª ola	4ª ola	5ª ola
Andalucía	9,1	21,0	20,1	22,9	22,3	22,9
Aragón	12,2	24,3	20,2	18,0	16,9	24,3
Asturias	9,5	25,9	33,4	33,3	29,9	33,4
Baleares	10,9	26,4	24,1	25,9	29,9	29,9
Canarias	11,5	27,0	26,1	21,3	22,4	27,0
<b>Cantabria</b>	<b>10,0</b>	<b>30,2</b>	<b>23,7</b>	<b>22,3</b>	<b>20,3</b>	<b>30,2</b>
Castilla y León	9,2	29,9	23,4	25,2	18,4	29,9
Castilla-La Mancha	8,2	27,5	19,4	24,2	18,1	27,5
Cataluña	10,5	46,0	18,8	20,9	17,8	46,0
Valencia	11,9	23,4	21,3	25,1	16,9	25,1
Extremadura	10,4	24,5	23,7	21,1	17,7	24,5
Galicia	11,2	28,8	27,8	29,4	27,8	29,4
Madrid	12,2	32,4	19,2	21,4	17,0	32,4
Murcia	8,9	29,9	31,7	32,8	31,8	32,8
Navarra	10,4	30,8	25,3	20,5	18,7	30,8
País Vasco	9,0	16,5	18,6	20,9	18,3	21,1
La Rioja	7,0	33,4	19,1	27,7	16,9	33,4
Ceuta	8,3	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1
Melilla	7,1	14,2	16,6	20,2	20,2	20,2
<b>España</b>	<b>10,4</b>	<b>29,3</b>	<b>20,9</b>	<b>23,2</b>	<b>19,7</b>	<b>29,3</b>

(\*) La dotación basal corresponde al nº de camas en funcionamiento de Medicina Intensiva a 1 de enero de 2020 (no incluye unidades de cuidados intensivos de neonatología ni unidades de recuperación post-anestésica). Fuente: Ministerio de Sanidad. Estadística de centros de atención especializada (SIAE) (ene-

20). Cuadro de mandos COVID- Sistema de información para el seguimiento de la pandemia (CMC-MS). <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/>

#### Adaptación de los Servicios de Medicina Intensiva durante la pandemia

La gestión de camas en las UCIs durante la pandemia de COVID-19 ha sido un aspecto crucial en el manejo de la crisis sanitaria (Rosenbaum L, 2020). En general, la apertura y cierre de camas de UCI se llevó a cabo mediante un enfoque multidisciplinar que involucró a profesionales de la salud, administradores hospitalarios y autoridades sanitarias (Phua J et al.; 2023) (Jalal A et al.; 2023).

Desde el inicio de la pandemia en marzo de 2020, la capacidad de las UCIs ha sido constantemente desafiada por la rápida propagación del virus y el aumento en el número de pacientes que requirieron cuidados intensivos (González-Castro A et al; 2020). Una vez superada la pandemia, el estudio de datos de apertura y cierre de las camas de UCI es fundamental para comprender la dinámica de gestión de recursos.

Cada hospital, con su idiosincrasia, se adaptó a las necesidades de diferentes formas, unos fueron ocupando la UCI con pacientes COVID y desplazando los pacientes no COVID a otras áreas (Reanimaciones, quirófanos, salas adaptadas...), otros prepararon áreas específicas para los pacientes COVID y otros siguieron modelos mixtos. Cada modelo tiene ventajas e inconvenientes. En el desplazamiento de pacientes no COVID una de las ventajas principales fue manejar los pacientes COVID en un área conocida y ya preparada para pacientes críticos, aunque a veces no para el aislamiento que se requería y entre los inconvenientes de desplazar nuestros pacientes habituales a otras zonas (habitualmente salas de Reanimación post-quirúrgica) puede estar que sus familias

pensasen que ellos eran menos importantes y, también, que especialidades que están en competencia con la nuestra se prestaban a “colaborar” y atenderlos, pudiendo crear recelos en los facultativos del SMI por el futuro postpandemia.

También en el personal sanitario cada hospital se adaptó de la mejor manera que pudo. En cuanto a los médicos, además de la sobrecarga de trabajo por el mayor número de pacientes y más graves, hubo que reforzar las guardias lo que generó más libranzas de guardia y unido al personal “exento” por motivos de salud o edad y las bajas laborales por contagios (afortunadamente muy escasas) hizo que se necesitaran refuerzos de especialidades con menor carga de trabajo, en aquellos días, y relacionadas (Anestesiología y Cardiología), así como especialistas que tenían formación en Medicina Intensiva y con segundas especialidades. En el personal de enfermería, técnicos auxiliares de enfermería (TCAE), celadores y limpieza para poder mantener los ratios, se recurrió a reubicar el que se quedó sin actividad (quirófanos, consultas, pruebas...) y el que había trabajado antes en la UCI y ahora estaba en otros destinos.

Por fortuna en la 1ª ola descendió mucho el número de pacientes no COVID pero esto ya no ocurrió en las siguientes. Añadido a la épica de la 1ª ola pero que fue decayendo en las siguientes hizo que a partir de la segunda fue más dificultoso conseguir refuerzos. Previo al COVID la plantilla de enfermeras del SMI era de 96 y la de TCAE de 70 (total 166), durante la pandemia eran casi 400, más los 37 médicos (25 FEAs y 12 MIR), más celadores y personal de limpieza. (Rodríguez-Borregán et al; 2021) (Nunez-Villaveiran et al; 2022)

En nuestro hospital el modelo que seguimos, durante las seis olas, fue tener claramente diferenciadas áreas COVID y no COVID (nunca mixtas), en esas salas COVID con una doble monitorización central, estando una de ellas fuera de la sala para que quien tuviera que vigilar el monitor no tuviera que llevar puesto el equipo de protección individual y estuviera menos expuesto al riesgo de contagio. La asistencia médica se realizó, fundamentalmente, por los miembros del SMI ayudados por otros especialistas que también eran intensivistas (una neurocirujana), durante un mes en la primera ola y otro mes en la segunda hubo dos FEAs de Anestesia (una de ellas también intensivista).

La justificación para llevar a cabo un estudio descriptivo de este tipo radica en la necesidad de comprender mejor cómo se asignaron los recursos hospitalarios, cómo se adaptaron a las fluctuaciones en la demanda y cómo se optimizó la capacidad de respuesta del sistema de salud.

#### Perfil clínico-epidemiológico de las pacientes con COVID-19 grave

Aunque los factores de riesgo y la presentación clínica de COVID-19 han sido extensamente documentados en la población general, el perfil clínico-epidemiológico de las pacientes con COVID-19 grave presenta algunas características diferenciadas, lo que subraya la importancia de un enfoque específico y centrado en esta población.

Las pacientes con COVID-19 grave suelen presentar ciertas características epidemiológicas que influyen en la progresión y el desenlace de la enfermedad. La edad avanzada es uno de los principales factores de riesgo asociados a un peor pronóstico, y

las mujeres mayores de 60 años son especialmente vulnerables a sufrir complicaciones graves. Además, las comorbilidades preexistentes juegan un papel crucial en la evolución de la enfermedad. Condiciones como la HTA, la diabetes mellitus, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares son más prevalentes en las mujeres que desarrollan formas graves de COVID-19 (Casas et al., 2020).

El estado socioeconómico también ha sido identificado como un factor que influye en la gravedad de la enfermedad, especialmente en comunidades con menor acceso a servicios de salud o donde las condiciones de vida aumentan el riesgo de exposición al virus. En estudios realizados en diferentes regiones, se ha observado que las pacientes provenientes de entornos más vulnerables tienden a ingresar en el hospital con cuadros más avanzados de la enfermedad, lo que puede afectar la tasa de mortalidad y las complicaciones. (Ogedegbe et al., 2020)

A medida que la enfermedad progresa hacia formas graves, los síntomas respiratorios empeoran, con un incremento notable de la disnea, hipoxemia y la necesidad de soporte ventilatorio. La insuficiencia respiratoria aguda es una de las principales causas de ingreso en la UCI en estos pacientes.

Las complicaciones más comunes en las pacientes con COVID-19 grave incluyen la neumonía viral, el SDRA y la insuficiencia multiorgánica. El desarrollo de SDRA es un marcador de gravedad y su presencia se asocia con mayor mortalidad. (Carvajal et al., 2024)

Otra complicación relevante es la tromboembolia venosa, que ha sido reportada con mayor frecuencia en mujeres con COVID-19 grave, particularmente aquellas con

factores de riesgo como la obesidad o el uso de anticonceptivos orales, que pueden incrementar el riesgo de eventos tromboticos (Klok et al., 2020). Este fenómeno ha llevado a la implementación de medidas preventivas de anticoagulación temprana con COVID-19 hospitalizadas.

#### La edad en el triaje de pacientes con COVID grave

La pandemia de COVID-19 ha planteado desafíos significativos para los sistemas de salud de todo el mundo, especialmente para aquellos con recursos limitados. A medida que aumentó la demanda de atención médica y la presión sobre los sistemas sanitarios, ha habido un renovado interés en la asignación justa y equitativa de los recursos de salud (Ayalon, 2020). La mayoría de artículos y guías publicadas se presentaban sin una conexión firme con las autoridades sanitarias y, por lo general, reflejaban sólo la opinión de una organización y/o autores individuales (Sprung et al., 2020) (Maves et al., 2020) (Haas et al., 2020).

La pandemia de COVID-19 ha puesto en relieve la necesidad de tomar decisiones difíciles sobre la asignación de recursos de salud. Los pacientes mayores con comorbilidades tienen mayor riesgo de muerte (Centers for Disease Control and Prevention, 2022), aumentando también el periodo de hospitalización y recuperación, con una progresión más rápida de la enfermedad, y la necesidad de ventilación mecánica y de ingreso en las UCIs (Liu et al., 2020) (Flaatten et al., 2017).

El Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO) de España analizó, desde marzo de 2020 a febrero de 2021, el exceso de mortalidad por todas las causas entre las

personas solicitantes de dependencia, a lo largo de la pandemia, observando un mayor impacto entre las mayores de 65 años. El exceso de mortalidad observado fue el 19,36% (IC 95%; 19,19% a 19,53%) para los mayores de 80 años, 20,14% (IC 95%; 19,73% a 20,55%) para las personas entre 65 y 70 años y 15,41% (IC 95%; 14,75% a 16,1%) para los menores de 65 años. Estas estimaciones, aunque sobreestiman la letalidad asociada a COVID, permiten observar el impacto de la pandemia en esta población. (Ministerio de Sanidad.

([https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20210802\\_GRUPOPERSONAS.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20210802_GRUPOPERSONAS.pdf)).

No obstante, la evaluación de la edad biológica como único factor para la asignación de recursos en situaciones de crisis es discriminatoria además de presentar limitaciones. Se deben considerar otros factores de riesgo, como la fragilidad, el estado funcional y las comorbilidades, a la hora de tomar decisiones en la asignación de recursos de cuidados intensivos. De hecho, se ha demostrado que la edad cronológica no es necesariamente un predictor confiable de la fragilidad o del pronóstico de supervivencia en pacientes críticos (Bagshaw et al., 2015). Es necesario tener en cuenta que la evaluación geriátrica integral, que incluye la medición de la fragilidad, ha demostrado ser una herramienta útil para predecir el pronóstico de los pacientes mayores ingresados en UCI (Muscedere et al., 2017).

### La importancia de la obesidad en el manejo y el desenlace de los pacientes con COVID grave

La pandemia de COVID-19 ha afectado a millones de personas en todo el mundo y ha destacado la importancia de identificar los factores de riesgo que pueden influir en la gravedad de la enfermedad.

La obesidad, por analogía con otras enfermedades respiratorias, puede jugar un papel importante en la infección por COVID-19 (Maier et al., 2018). La obesidad es un fenómeno complejo y con un perfil bicefálico en cuanto a su impacto en los resultados clínicos de los pacientes. Por un lado, se ha manifestado como un importante predictor de resultados adversos en pacientes hospitalizados y en cuidados intensivos con COVID-19, asociándose con aumentando significativo del riesgo de enfermedad grave por COVID-19 en una población definida de pacientes hospitalizados (Cariou et al., 2020) y mayor riesgo de muerte y de necesitar ingreso en UCI y ventilación mecánica (Nakeshbandi et al., 2020) (Singh et al., 2022). Hay varios factores que podrían influir en el mayor riesgo de infección y complicaciones por COVID-19 en estos pacientes, como la asociación de la obesidad con otras comorbilidades y con mayor predisposición a los fenómenos tromboembólicos que la población general, factores que se han asociado con peor evolución de COVID-19 (Movahed et al., 2019). Por otro lado, se ha observado que la expresión de ECA2 (enzima convertidor de angiotensina tipo 2) en las células adiposas pondría a las personas obesas en mayor riesgo de contraer la infección (Jia et al., 2020). En este contexto, se ha propuesto que la inflamación crónica y la disfunción metabólica asociadas con la obesidad podrían contribuir a la mayor susceptibilidad y gravedad de COVID-19 en pacientes obesos (Stefan et al., 2020).

Por otro lado, se ha acuñado el término "paradoja de la obesidad" a la aparente contradicción entre la obesidad y una mejor supervivencia en ciertas poblaciones con enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal y la enfermedad pulmonar obstructiva (Lavie et al., 2009) (Lavie et al., 2012) (Celli et al., 2004) (Lu et al., 2015). La explicación de esta paradoja no está clara y se han propuesto varias hipótesis, como la presencia de reservas de energía en el tejido adiposo que pueden provocar un beneficio durante la enfermedad, la posible protección cardiovascular proporcionada por la grasa visceral, o la posibilidad de que la obesidad actúe como un "efecto protector" debido a la influencia de factores de confusión no medidos (Lavie et al., 2009).

#### Influencia del estado vacunal en los pacientes con COVID grave

La pandemia de COVID-19 ha causado una crisis sanitaria global sin precedentes (Casella et al., 2021). En todo el mundo, se han registrado altas tasas de hospitalización y mortalidad por la enfermedad. Desde el comienzo de la pandemia, se han implementado diversas medidas para prevenir la propagación del virus, incluyendo la vacunación (Hotez, 2021).

La vacunación ha sido reconocida como una medida importante para prevenir la propagación del virus y reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes infectados (Bernal et al., 2021). Sin embargo, aún existe cierta incertidumbre sobre la efectividad de la vacuna en prevenir el ingreso en la UCI y la mortalidad en pacientes que ya han recibido

la vacuna (Cevik et al., 2021). Esta incertidumbre puede deberse, en parte, a la evolución constante del virus y a la aparición de variantes que pueden ser más resistentes a las vacunas existentes.

El análisis de los pacientes que requirieron ingreso en el SMI por la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 puede ayudar a comprender mejor la efectividad de la vacuna en prevenir la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19. Estos análisis también pueden proporcionar información valiosa sobre los grupos de pacientes que pueden requerir una atención especial y una vigilancia más estrecha después de la vacunación (Ruddy et al., 2021).

Un estudio sobre el impacto global del primer año de vacunación concluyó que la vacunación había reducido la mortalidad en un 63% a nivel mundial. (Watson et al., 2022).

Según el balance final de la Red de Vigilancia respiratoria de la OMS para Europa, en marzo de 2023, al final del período completo del estudio (mediados de marzo de 2023), la cobertura total en todos los adultos de  $\geq 25$  años fue del 87% para la primera dosis de la vacuna, del 82% para la segunda dosis, del 71% para el primer refuerzo, del 24% para el segundo refuerzo y del 5% para el tercero. La cobertura para las personas de  $\geq 60$  años fue del 89%, 86%, 83%, 43% y 11% para cada dosis respectivamente; en los  $\geq 80$  años, la cobertura fue del 95%, 92%, 87%, 57% y 23% para cada dosis respectivamente. Entre diciembre de 2020 y marzo de 2023, las vacunas contra la COVID-19 redujeron las muertes en un 59 % en general (rango 17-82 %), lo que representa, aproximadamente, 1,6 millones de vidas salvadas (rango 1,5-1,7 millones) en personas  $\geq 25$  años: el 96 % de las

vidas salvadas tenían  $\geq 60$  años y el 52 % tenían  $\geq 80$  años; la primera dosis de refuerzo se estima que salvó el 51 % de las vidas (casi 800.000) y el 60 % se salvaron durante el período Ómicron. La vacunación redujo el riesgo de mortalidad un 52% (904/100.000 habitantes) en  $\geq 80$  años, un 59% entre las personas de 70 a 79 años, un 55% entre las de 60 a 69 años, un 52% en las de 50 a 59 años y un 47% en las de 25 a 49 años. (Meslé et al., 2024).

#### Estrategias terapéuticas en pacientes con COVID grave

El manejo de las pacientes con COVID-19 grave ha evolucionado desde el inicio de la pandemia, con la implementación de tratamientos específicos que han demostrado mejorar los desenlaces clínicos.

El tratamiento con corticoides, como la dexametasona, ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que requieren oxígeno suplementario o ventilación mecánica, y es ampliamente utilizado en mujeres que presentan insuficiencia respiratoria (Zamarron et al., 2023). Asimismo, las terapias antivirales, el uso de oxígeno de alto flujo y la ventilación mecánica son pilares en el manejo de la enfermedad grave. Las estrategias de anticoagulación también han sido fundamentales en el tratamiento de pacientes con COVID-19, especialmente para prevenir eventos tromboembólicos.

### Diferentes regímenes de glucocorticoides

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, los corticoides se consideraron un tratamiento potencial de la enfermedad, por la experiencia de su uso en el SDRA (Villar et al., 2020), la infección por influenza (Lansbury et al., 2019) y las infecciones por otros coronavirus similares como el *severe acute respiratory syndrome* (SARS-CoV) o el *Middle East respiratory syndrome* (MERS-CoV) (Hui, 2017) (Lee et al., 2004). Su potente acción antiinflamatoria se ha propuesto como base de su efecto beneficioso, especialmente en el estado hiperinflamatorio («tormenta de citoquinas») (Mehta et al., 2020).

El ensayo RECOVERY demostró que el uso de corticoides, específicamente 6 mg/día de dexametasona, resultó en una reducción significativa del 11 % en la mortalidad. Como resultado de estos hallazgos, la OMS anunció que los corticoides se consideran el tratamiento de referencia para los casos graves de la enfermedad por SARS-CoV-2 (RECOVERY, 2021) (Lamontagne et al., 2021).

Otro glucocorticoide, la metilprednisolona presenta una mayor proporción en tejido pulmonar respecto al plasma, en animales de experimentación, en comparación con la dexametasona, lo que podría indicar una acción diferente en la lesión pulmonar (Annane et al., 2017).

Ante la necesidad de una mayor comprensión sobre los efectos de los corticoides en pacientes graves con COVID-19, es importante proporcionar información sobre la eficacia y seguridad de diferentes corticoides en el manejo de pacientes graves con COVID-19. El objetivo de este estudio es analizar el impacto de la terapia con

dexametasona y metilprednisolona en la supervivencia a corto plazo (28 días) de los pacientes que requieren ingreso en una UCI debido a la infección por SARS-CoV-2.

#### La maniobra de posición en decúbito prono (PDP)

El síndrome respiratorio agudo grave causado por el virus SARS-CoV-2 (C-ARDS, del inglés *COVID-Acute Respiratory Distress Syndrome*) ha desencadenado una crisis sanitaria global sin precedentes, caracterizada por una alta morbimortalidad, especialmente en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. La posición en decúbito prono (PDP) se ha erigido en una intervención terapéutica crucial para mejorar la oxigenación y la mecánica pulmonar en pacientes críticos. (Sartini et al., 2020) (Elharrar et al., 2020) (Coppo et al., 2020)

Sin embargo, y a pesar de su amplia adopción en la práctica clínica, la duración óptima de la primera sesión de PDP en pacientes con C-ARDS aún no ha sido claramente definida. Esta falta de consenso se suma a la escasez de evidencia sobre los efectos específicos de la duración inicial de la maniobra de decúbito prono en los resultados clínicos a largo plazo (Sun et al., 2020) (Kallet, 2015).

Por ello, se plantea la hipótesis de que la duración de la primera sesión de PDP puede influir significativamente en la mortalidad a medio plazo en pacientes con C-ARDS. Se postula que una duración óptima de la primera sesión de PDP podría correlacionarse con una mejora en la oxigenación y en el estrés pulmonar, favoreciendo una recuperación pulmonar más efectiva y una reducción en la aparición de complicaciones respiratorias

graves, y por tanto una disminución en la mortalidad. (Zangrillo et al., 2020) (PRONA-COVID Group, Langer et al., 2021) (Guérin et al., 2020)

### Importancia de la energía mecánica durante la ventilación mecánica (VM)

La configuración de los parámetros ventilatorios de la VM es clave a efectos de protección pulmonar. El término potencia mecánica (PM) se utiliza para definir la cantidad de energía transmitida desde el ventilador al parénquima pulmonar en cada ciclo respiratorio (Cressoni et al., 2016). La PM es una medida poco utilizada por su dificultad de cálculo en la práctica clínica diaria (Batlle Solà y Fernández Fernández, 2024). En pacientes en VM por insuficiencia respiratoria inducida por el SARS-CoV-2, un umbral de PM de 17 J/min podría asociarse con mayor riesgo de muerte (Schuijt et al., 2021).

El grupo de Gattinoni define la PM como la energía transmitida al sistema respiratorio por unidad de tiempo (en J/min). Calcula, en pacientes ventilados con la modalidad de volumen control (VCV), la PM multiplicando cada componente de la ecuación de movimiento clásica por la variación de volumen y por la frecuencia respiratoria, incluyendo así la contribución de diferentes factores relacionados con la VM en el daño pulmonar (Gattinoni L, et al. 2016).

$$Power_{rs} = RR \left\{ \Delta v^2 \left[ \frac{1}{2} EL_{rs} + RR \frac{1 + I:E}{60 \cdot I:E} R_{aw} \right] + \Delta v \cdot PEEP \right\}$$

RR: frecuencia respiratoria;  $\Delta V$ : volumen tidal o corriente; Elrs: elastancia del sistema respiratorio; I:E: tiempo inspiratorio/espíatorio; Raw: resistencia de la vía aérea

La fórmula simplificada para el cálculo de la PM es (Gattinoni L et al, 2016):

$$PM = 0,098 \times Vt \times Fr \times P \text{ pico} - (Pplat-PEEP/2)$$

Vt: Volumen corriente; Fr: Frecuencia respiratoria; P pico: Presión pico; Pplat: Presión meseta; PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

Por tanto la PM aumenta, de manera directa, con el volumen corriente, la driving pressure (DP), el flujo, la frecuencia respiratoria, la PEEP y la resistencia de la vía aérea (Raw), variables descritas como factores asociados a la mortalidad en pacientes ventilados en la cohorte multicéntrica del LUNG SAFE (Bellani et al., 2016).

La driving pressure (DP) o presión de distensión, en su fórmula simplificada, es la diferencia entre la presión meseta y la PEEP. El control de la DP es el objetivo primario para la protección alveolar en pacientes con SDRA, dado que su valor integra la relación entre el volumen corriente, la PEEP y la compliance estática pulmonar (Cst), con la finalidad de reducir la lesión pulmonar inducida por el ventilador (Pérez-Nieto et al., 2018). La Cst es el cociente entre el Vt y la diferencia entre la presión meseta y la PEEP.

Se ha observado diferencia de PM entre las modalidades de volumen control (VCV) y presión control (PCV) (Batlle Solà y Fernández Fernández, 2024). Una explicación para ello sería que la cantidad de energía distribuida por el ventilador varía como consecuencia de la diferencia entre los patrones de flujo conduciendo a distintas curvas P/V (Rietveld et al., 2022). Además, se han descrito gradientes de presión transpulmonar mayores en PCV que en VCV (Batlle Solà y Fernández Fernández, 2024).

No todos los elementos que afectan a la PM la modifican en la misma proporción: duplicar el  $V_t$  la aumenta 4 veces; duplicar la  $Fr$  la aumenta 1,4 veces y duplicar la PEEP aumenta el doble la PM (Gattinoni et al., 2016).

Ya se había determinado asociación entre una PM mayor a 12 J/min con desenlaces poco favorables en pacientes con VM y SDRA (Brochard, 2017).



## Justificación

---



## Justificación

Como se ha expuesto previamente, la pandemia de COVID-19 ha representado el mayor desafío de las últimas décadas para los sistemas de salud en todo el mundo. En particular, los servicios de medicina intensiva (SMI) se han convertido en uno de los epicentros en la lucha contra esta enfermedad, enfrentándose a una demanda abrumadora de recursos y atención médica especializada. Esta situación ha llevado a una serie de modificaciones significativas en el funcionamiento y la estructura de los SMI, así como en el perfil y el manejo de los pacientes.

El estudio de dichas adaptaciones durante la pandemia de COVID-19 reviste una importancia crucial en el contexto de la salud pública. El análisis de las acciones tomadas y los resultados obtenidos durante esta crisis puede proporcionar lecciones valiosas para estar mejor preparados y enfrentar futuras pandemias.

Por lo tanto, el presente estudio se justifica en la necesidad de comprender como un SMI, el perfil de enfermos y los tratamientos han evolucionado durante las distintas olas de la pandemia de COVID-19.

En el presente trabajo se pretende describir los cambios en el número de camas y salas disponibles en el SMI en respuesta a las demandas fluctuantes de pacientes durante las distintas fases de la pandemia, investigar el perfil epidemiológico y las características de los pacientes. Se investigará la procedencia de los pacientes ingresados en el SMI, los derivados de Urgencias, plantas de hospitalización y otros centros de atención médica. Además, se analizarán las características demográficas y clínicas, más destacadas y controvertidas de los pacientes, como la edad, la obesidad y el estado de vacunación, con

el fin de identificar posibles factores de riesgo y patrones de presentación. Se analizarán estrategias terapéuticas, haciendo hincapié en las diferencias de los tratamientos aplicados a los pacientes, incluyendo el uso de corticoides, la aplicación de decúbito prono y el valor de la potencia mecánica en la ventilación mecánica. Se buscará comprender cómo estas intervenciones han influido en los resultados clínicos y en la evolución de los pacientes.

En conjunto, este estudio busca proporcionar una comprensión integral de las dinámicas y desafíos enfrentados por un SMI durante la pandemia de COVID-19, con el objetivo de informar y mejorar la planificación, la atención clínica y la gestión de recursos en futuras crisis sanitarias.

## Hipótesis

---

### Hipótesis conceptuales

1. El pronóstico de los pacientes que ingresan por SARS-COV-2 en la UCI se asocia a un perfil clínico epidemiológico bien definido, a su estado vacunal, a su procedencia al ingreso y a las actitudes terapéuticas implementadas.
2. A lo largo de la pandemia de COVID-19 se han producido cambios en los SMI en las actitudes terapéuticas adoptadas, que han condicionado mejoras en los desenlaces clínicos (mortalidad y días de estancia).

### Hipótesis operativas

- 1.1. La edad avanzada y la obesidad son dos de los principales factores intrínsecos asociados a mortalidad en pacientes que ingresan por SARS-COV-2 en el SMI.
- 1.2. La vacunación incompleta y la ausencia de vacunación al ingreso se asocia con mayor gravedad de la enfermedad y peor resultado clínico en estos pacientes.
- 1.3. La procedencia (planta de hospitalización, servicio de Urgencias/emergencias u otros centros hospitalarios) de los enfermos que ingresan por SARS-COV-2 en el SMI se asocia a un diferente perfil clínico y pronóstico. Los que ingresan directamente desde los servicios de Urgencias presentan peor resultado clínico.
- 2.1. El tratamiento con corticoides mejora los resultados clínicos y reduce la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos.

- 2.2. La aplicación de maniobras de decúbito prono mejoran los resultados clínicos y reducen la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos.
- 2.3. La variabilidad de la potencia mecánica requerida en las primeras horas de ventilación mecánica, afecta a los resultados clínicos y a la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos.



## Objetivos

---



### Objetivos generales

- 1.- Evaluar el impacto pronóstico del perfil clínico epidemiológico de los pacientes que ingresan por SARS-COV-2 en un SMI.
- 2.- Describir los cambios estructurales y terapéuticos implementados a lo largo de la pandemia de COVID-19 en un SMI y su asociación con el pronóstico de estos pacientes.

### Objetivos específicos

- 1.1.-Analizar las características y la evolución de los pacientes mayores de 70 años que ingresaron en la UCI-COVID de un SMI durante las seis olas de la pandemia por SARS-CoV-2. Centrando el estudio específicamente en examinar la mortalidad y el período de hospitalización de estos pacientes, así como la necesidad de ventilación mecánica.
- 1.2.- Analizar las características y la evolución de los pacientes con obesidad que ingresaron en la UCI-COVID de un SMI durante las seis olas de la pandemia por SARS-CoV-2; en términos de mortalidad, período de hospitalización, así como la necesidad de terapias como la VM.
- 1.3.-Analizar las características clínico-epidemiológicas, la estancia en el SMI y la mortalidad de pacientes con COVID-19 que ingresaron en el SMI según su estado vacunal (vacunación completa, incompleta o sin vacunar).

- 1.4. Analizar el efecto de la procedencia sobre la mortalidad de pacientes con COVID-19 que ingresaron en el SMI.
- 2.1.-Analizar el impacto de diferentes pautas de dexametasona y metilprednisolona en la supervivencia a corto plazo de pacientes que requieren ingreso en el SMI debido a una neumonía por SARS-CoV-2.
- 2.2.-Explorar la asociación entre la duración de la primera sesión de la maniobra de decúbito prono (PDP).y la mortalidad entre pacientes con C-ARDS.
- 2.3.- Estudiar la asociación entre la potencia mecánica (PM) en las primeras 24 horas de VM y la supervivencia a corto plazo.

## Método

---

## Diseño

Estudio retrospectivo de cohortes de ámbito hospitalario.

## Población de estudio

Pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 con ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en el periodo comprendido entre marzo de 2020 y marzo de 2022 (N=911).

**Criterios de inclusión:** edad mayor de 18 años, diagnóstico confirmado de enfermedad por SARS-CoV-2 mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en células del tracto respiratorio en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario.

**Criterios de exclusión:** la falta de consentimiento informado y los registros con errores en las recogidas de las variables de análisis.

Esta población se subdivide en subgrupos específicos de pacientes en algunos de los objetivos planteados:

**Objetivo 1.1.** *Analizar las características y la evolución de los pacientes mayores de 69 años que ingresaron en la UCI-COVID de un SMI durante las seis olas de la pandemia por SARS-CoV-2.*

Se incluyeron sólo los pacientes de 70 o más años (N=301) ingresados en el periodo de estudio.

**Objetivo 2.1** *Analizar el impacto de diferentes pautas de dexametasona y metilprednisolona en la supervivencia a corto plazo de pacientes que requieren ingreso en el SMI debido a una neumonía por SARS-CoV-2.*

Se incluyeron solo pacientes ingresados con neumonía confirmada por SARS-CoV-2 entre marzo de 2020 y junio de 2021 (N= 539).

**Objetivo 2.2** *Explorar la asociación entre la duración de la primera sesión de PPM y la mortalidad entre pacientes con síndrome de distress respiratorio asociado a COVID-19 (C-ARDS)*

Se incluyeron solo pacientes que desarrollaron C-ARDS, recibieron tratamiento con ventilación mecánica (VM) y maniobras de PDP como parte del tratamiento de su insuficiencia respiratoria (N= 271).

**Objetivo 2.3.** *Analizar la asociación de la PM con la supervivencia a corto plazo (28 días)*

Se incluyeron sólo los pacientes ingresados entre marzo de 2020 y julio de 2021 y ventilados mecánicamente por SDRA debido a infección por SARS-CoV-2 (N=79).

## Seguimiento

Todos los pacientes fueron seguidos desde el ingreso en el SMI hasta los primeros 28 (corticoides y procedencia), 60 o 90 días (edad, obesidad, prono y vacunas). Transcurrido ese periodo se registró si habían fallecido o si continuaban vivos.

Para cada participante, el seguimiento se calculará en años transcurridos desde la fecha de reclutamiento hasta la fecha de diagnóstico (cáncer, diabetes, enfermedad cardiovascular o depresión), muerte o fin del seguimiento (30 de junio 2027), lo que ocurra primero en cada caso.

### Recogida de información

Los datos se obtuvieron del registro de la cohorte de pacientes COVID-19 de un SMI en un hospital de tercer nivel. Las características de las variables analizadas se detallan en el ANEXO 1.

### Exposiciones a estudio

**1.- Edad:** en el momento de ingreso en UCI se utilizó como variable continua (años cumplidos). Para el análisis en población anciana el subgrupo de mayores de 69 años se categorizó en los siguientes 3 grupos: 70-74 años; 75-79 años y > 80 años.

**2.- Obesidad:** Para definirla se utilizó el índice de masa corporal (IMC) diagnosticado previamente en la historia clínica o descrito al ingreso  $\geq 30$ .

**3.- Estado vacunal al ingreso en UCI:** vacunación completa, incompleta o sin vacunar.

Vacunación completa: Se consideró que se había completado la vacunación contra el COVID-19 cuando había recibido todas las dosis necesarias según el tipo de vacuna que

se le hubiera administrado (incluyendo las dosis de refuerzo cuando correspondía según el calendario vacunal). Así, la vacunación completa se definió como:

- Pfizer-BioNTech: Dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de al menos 21 días entre ellas.
- Moderna: Dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de al menos 28 días entre ellas.
- AstraZeneca: Dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de entre 4 y 12 semanas entre ellas.
- Janssen: Una sola dosis de la vacuna.

Vacunación incompleta: Se consideró que un paciente tenía una vacunación incompleta contra el COVID-19 si no había recibido todas las dosis necesarias según el tipo de vacuna que se le hubiera administrado. Así, la vacunación incompleta se definió como:

- Pfizer-BioNTech: Una sola dosis de la vacuna o dos dosis con un intervalo menor a 21 días entre ellas.
- Moderna: Una sola dosis de la vacuna o dos dosis con un intervalo menor a 28 días entre ellas.
- AstraZeneca: Una sola dosis de la vacuna o dos dosis con un intervalo menor a 4 semanas o mayor a 12 semanas entre ellas.
- Janssen: No se considera vacunación incompleta ya que es una vacuna de dosis única.

**4.-Procedencia:** Los pacientes se categorizaron en 3 grupos en función del lugar de procedencia:

Grupo 1: enfermos del Servicio de Urgencias hospitalarias.

Grupo 2: enfermos de planta de hospitalización convencional.

Grupo 3: enfermos trasladados de otros centros.

**5.- Periodo temporal:** La evolución temporal de la pandemia de COVID-19 se dividió en seis períodos atendiendo a las fechas descritas en el informe de “Situación de COVID-19 en España” emitido por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (RENAVE, 2022)

1ª ola: Desde el inicio de la pandemia hasta el 21 de junio de 2020.

2ª ola: Desde el 22 de junio hasta el 6 de diciembre de 2020.

3ª ola: Desde el 7 de diciembre de 2020 hasta el 14 de marzo de 2021.

4ª ola: Desde el 15 de marzo hasta el 19 de junio de 2021

5ª ola: Desde el 20 de junio hasta el 13 de octubre de 2021.

6ª ola: Desde el 14 de octubre de 2021 hasta el 27 de marzo de 2022.

**6.-Empleo de corticoides como tratamiento antiviral:** Los pacientes fueron categorizados en 4 grupos:

(1) pacientes que no recibieron tratamiento corticoideo durante su estancia en UCI;

(2) pacientes tratados con dexametasona 6 mg diarios hasta por 10 días;

(3) pacientes que recibieron dexametasona en dosis superiores a los 6 mg diarios;

(4) pacientes manejados con dosis bajas de metilprednisolona (40 a 80 mg diarios) durante un periodo de tres a cinco días.

**7. Empleo de maniobras de decúbito prono (PDP):**

(1) Duración de la primera maniobra de PDP.

(2) Número de sesiones de PDP realizadas.

(3) Inicio temprano (Sí/No): Se definió la maniobra de PDP de inicio temprano cuando se inició dentro de las 24 horas siguientes al ingreso.

Tanto la indicación como el cese de la maniobra de PDP se realizó según el criterio del médico responsable, basado en las recomendaciones para el manejo de los pacientes críticos con COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), donde se proponía una duración en la maniobra de PDP de al menos 16 horas.

**8. Poder mecánico o potencia mecánica** (PM) o Mechanical power (MP): se registró el valor de la PM dentro de las primeras 24 h después de la intubación endotraqueal, subdividiéndose en dos grupos:

$PM \leq 17 \text{ J/min}$  y  $PM > 17 \text{ J/min}$ .

## Desenlaces a estudio

### 1.- Necesidad de ventilación mecánica

### 2.- Duración de la ventilación mecánica

### 3.- Duración de la estancia en el SMI

### 4.- Exitus:

**A corto plazo:** cuando se produjo dentro de los 28 días posteriores al ingreso.

**A medio plazo:** cuando se produjo dentro de los 60 días o 90 días posteriores al ingreso.

## Variables evaluadas:

**Hábito tabáquico:** se recogió la información previa al ingreso actual registrada en la historia clínica como fumador activo o exfumador durante la anamnesis realizada al paciente o sus familiares en el ingreso en el SMI.

**Comorbilidades** se recogieron como variables dicotómicas (Sí ó No) las siguientes condiciones:

- Hipertensión arterial (HTA): diagnosticada en la historia clínica previo al ingreso actual.
- Obesidad: índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  diagnosticado previamente en la historia clínica o descrito.
- Diabetes mellitus: diagnosticada en la historia clínica previo al ingreso actual (no diferenciación en tipo I ó II).

- Dislipemia: diagnosticada en la historia clínica como hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia previo al ingreso actual.

**Parámetros analíticos:** se recogió, como variable continua, la primera determinación realizada en las primeras 24 horas de ingreso en UCI de los siguientes biomarcadores:

- Creatin quinasa (CK) (en U/L, rango de normalidad: 46 - 171)
- Dímero-D (DD) (en ng/mL, rango de normalidad: 0 - 500)
- Ferritina (en ng/mL, rango de normalidad: 22 - 322)
- Interleuquina-6 (IL-6) (en pg/ml, rango de normalidad:  $\leq 7$ )
- Proteína C reactiva (PCR) (en mg/dL, rango de normalidad:  $\leq 0,5$ )
- Troponina I ultrasensible en suero (en ng/L, rango de normalidad:  $\leq 40$ )
- Lactato deshidrogenasa (LDH) (en U/L, rango de normalidad: 120-246)
- Cociente presión arterial de O<sub>2</sub> / fracción inspiratoria de O<sub>2</sub> (Pa/Fi) como variable continua en el momento de ingreso en UCI.

**Terapias requeridas durante el ingreso en UCI:** se recogieron como variables dicotómicas las siguientes terapias:

- cánulas nasales de alto flujo (CNAF)
- ventilación mecánica (VM)
- empleo de la posición de decúbito prono como medida terapéutica
- empleo de corticoides
- tratamientos antivirales: Remdensivir, plasma de inmunizados y Tocilizumab
- empleo de terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) por insuficiencia renal

## Análisis estadístico

### Estadística descriptiva

Para las variables continuas se aplicó el test Shapiro Wilk como prueba de normalidad. Las variables continuas con distribución normal se describen como media y su desviación estándar (DE), mientras que las variables continuas con una distribución no normal se expresan como mediana y sus percentiles 25-75 (p25-75). Las variables categóricas se presentan como el valor y su porcentaje.

### Estadística inferencial

Las comparaciones de proporciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado, y para el análisis de las variables continuas se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) o la prueba de Kruskal-Wallis según corresponda

Se efectuó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier para la variable de tiempo transcurrido hasta la muerte. Se compararon las curvas de supervivencia en función de las características del paciente (grupo de edad,...) mediante el Log-rank test.

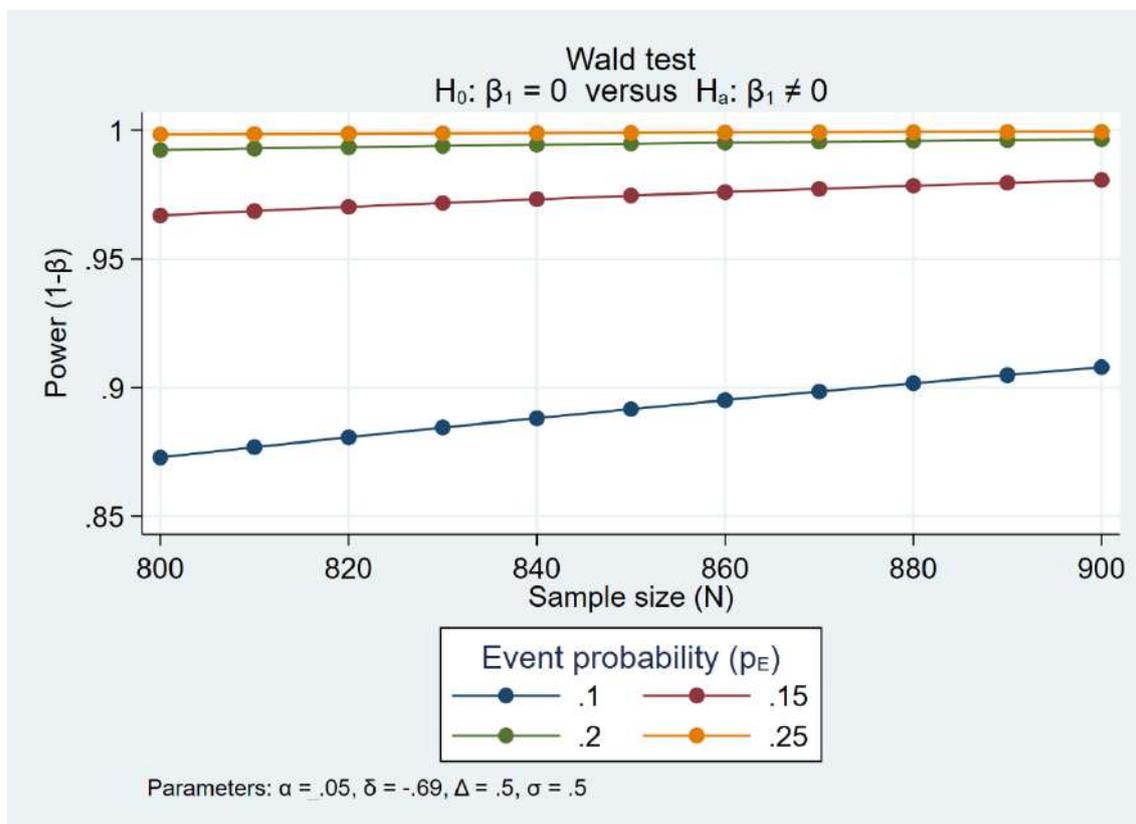
Para estudiar las variables asociadas a la supervivencia se calculó como medida de fuerza de asociación Hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) mediante un análisis de regresión de Cox (método: Forward; introducción de variables al modelo si  $p < 0,05$  y exclusión de variables si  $p > 0,2$ ; estado: fallecimiento a los 90 días; se seleccionan las variables independientes significativas en el análisis bivalente). Para todos los análisis, la significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## Estimación de la potencia de la muestra a estudio

### **Objetivo general 1**

Para alcanzar los distintos objetivos incluidos en el objetivo general 1, dirigido a evaluar el impacto en mortalidad del perfil clínico epidemiológico de los pacientes ingresados en SMI por infección SARS-COV-2, se parte de la población de los 894 pacientes ingresados durante el periodo comprendido entre marzo 2020 y marzo 2022, una vez excluidas las pérdidas de información. Este tamaño muestral presenta una potencia del 99,6% para estimar una asociación (HR) del 0,5 para factores de protección (o HR de 2 para factores de riesgo), con un riesgo alfa= 0,05 y una probabilidad de muerte del 20%. El gráfico 1 muestra la estimación de la potencia bajo distintas condiciones de probabilidad del evento a estudio (10-25%) y de tamaño muestral efectivo (de 800 a 900 pacientes). Con un tamaño muestral de 900 pacientes, dicha potencia oscila entre el 90,6% (para una probabilidad del 10%) y el 100% (para una probabilidad del 25%).

**Gráfico 1. Estimación de la potencia muestral para el grupo 1 de objetivos en distintos escenarios de prevalencia del evento y tamaño muestral.**

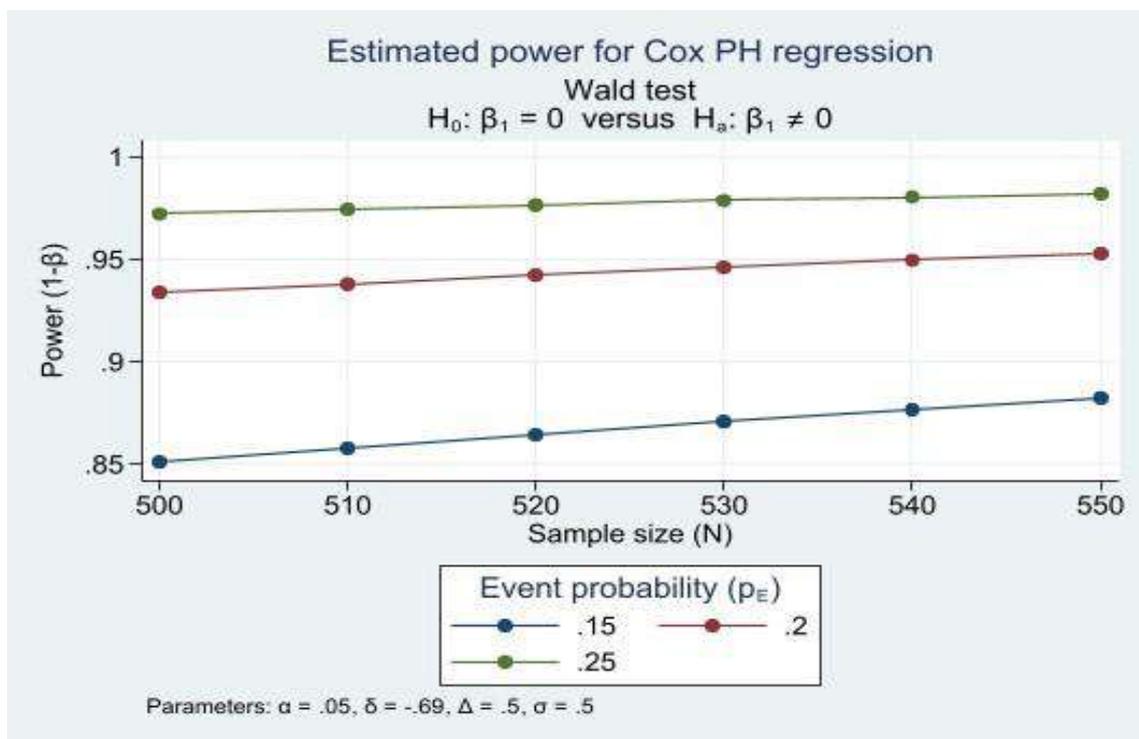


Dentro del objetivo general 1, el objetivo 1.1 selecciona una subpoblación de 301 pacientes mayores de 70 años. Este tamaño muestral nos permite alcanzar una potencia del 96,7% para estimar una asociación (HR) del 0,5 para factores de protección (o HR de 2 para factores de riesgo), con un riesgo alfa=0,05 y una probabilidad de evento del 40%. Dicha potencia oscila entre el 90,8% (para una probabilidad del 30%) y el 98,9% (para una probabilidad del 50%).

## Objetivo general 2

En el caso del objetivo 2.1, dirigido a evaluar el impacto de diferentes pautas de dexametasona y metilprednisolona en la supervivencia a corto plazo de los pacientes que requieren ingreso en el SMI debido a una neumonía por SARS-CoV-2, se trabajó con los 539 pacientes ingresados por neumonía durante los primeros 15 meses de pandemia (entre marzo de 2020 y junio de 2021). Este tamaño muestral tiene una potencia del 94,9% para estimar una asociación (HR) del 0,5, con un riesgo alfa= 0,05 y una probabilidad de muerte del 20%. Dicha potencia oscila entre el 87,6% (para una probabilidad del 15%) y el 98% (para una probabilidad del 25%) (Gráfico 2).

**Gráfico 2. Estimación de la potencia muestral para el objetivo 2.1 en distintos escenarios de prevalencia del evento y tamaño muestral.**



### Aspectos éticos

El proyecto CC cuenta con la aprobación del Comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm) de Cantabria (Código de referencia local 2020.250). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes/representantes legales. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes, se ajustarán a lo dispuesto en la normativa aplicable (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos) (<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2016-80807>) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (<https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>)).





## Resultados

---

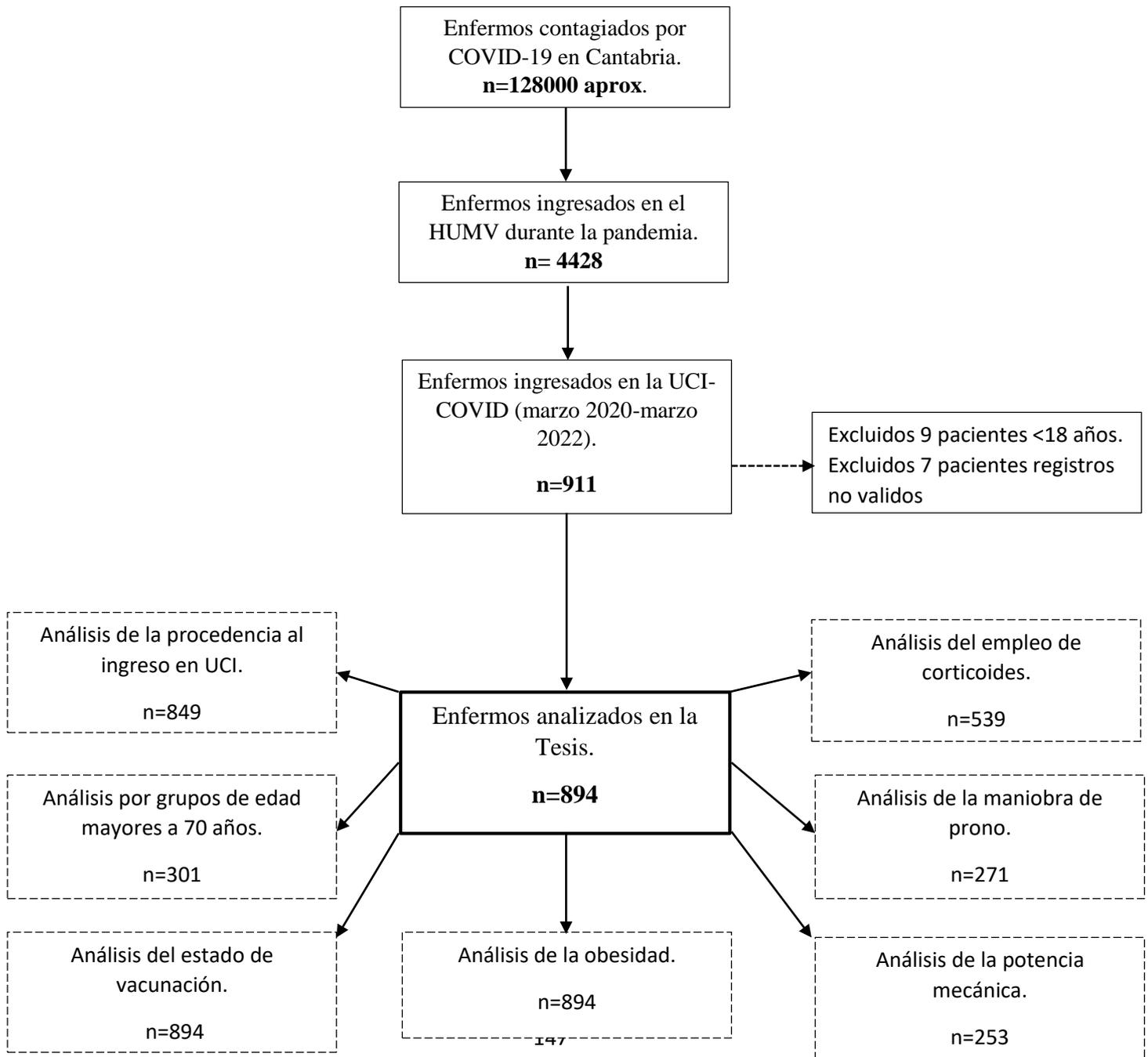


Descripción general de la cohorte analizada:

Durante el periodo analizado ingresaron un total de 911 enfermos en la UCI-COVID.

Fueron analizados los 894 pacientes que cumplían los criterios de inclusión

Figura 3. Diagrama de flujo de los pacientes COVID-19 en Cantabria.



En la tabla 6 se presentan las principales características de la cohorte total de 894 pacientes ingresados en la UCI durante las diferentes oleadas de la pandemia.

La ola con mayor cantidad de ingresos en el SMI fue la 6ª, que concentró el 24,5% del total (n=221), seguido de cerca por la 3ª, con un 20,6% de los pacientes (n=185). Las siguientes oleadas con mayor proporción fueron la 2ª (18%, n=161), la 4ª (14,5%, n=130) y la 5ª (14,5%, n=130). La 1ª oleada fue la menor, con solo el 7,5% de los ingresos (n=67). En cuanto a la procedencia de los pacientes, el 61% (n=548) provino de la planta de hospitalización, mientras que el 22% (n=200) fueron transferidos desde otro centro hospitalario y solo el 11% (n=101) ingresaron directamente desde Urgencias o Emergencias.

La mediana de la edad de los pacientes fue de 64 años, con un rango intercuartílico (p25-75) de 53 a 72 años, lo que refleja que la mayoría eran de edad avanzada. El sexo masculino predominó de forma notable, representando un 70% (n=624) de la cohorte. Respecto a las comorbilidades, la hipertensión arterial (HTA) fue la más frecuente, afectando al 44% de los pacientes (n=392), el 22% (n=197) tenían dislipemia y el 19% (n=174) eran diabéticos. Además, un 16% (n=146) era obeso. Es relevante mencionar que el 30% de los pacientes (n=266) tenían antecedentes de tabaquismo y un 8,5% (n=76) presentaron un hábito alcohólico. Respecto a comorbilidades menos frecuentes, el 5% (n=45) padecía una enfermedad renal crónica (ERC) y solo un 1% (n=10) había recibido un trasplante de órgano sólido.

Finalmente, en cuanto al estado de vacunación al ingreso en el SMI, el 76% (n=683) de los pacientes no estaban vacunados y solo un 20% (n=179) había completado la pauta de vacunación, mientras que un 3% (n=32) tenía una pauta de vacunación incompleta.

Las determinaciones de biomarcadores al ingreso en la UCI (tabla 7), muestran una elevación generalizada. El Dímero D con una media de 4.498 ng/mL (DE: 6.077 ng/mL), lo que refleja una considerable variabilidad entre los pacientes. La Proteína C Reactiva (PCR), que indica inflamación, tuvo una media de 12 mg/dL (DE:8 mg/dL). En cuanto a la ferritina, el valor medio fue de 1.060 ng/mL (DE: 625 ng/mL), indicando también una dispersión significativa. La interleucina 6 (IL-6), otro indicador de inflamación, presentó una media de 79 pg/mL (DE: 61 pg/mL). Los niveles de creatin kinasa (CK), relacionados con el daño muscular, tuvieron una media de 302 U/L (DE: 649 U/L), sugiriendo una alta variabilidad entre los pacientes. La lactato deshidrogenasa (LDH), que puede indicar daño tisular, mostró una media de 419 U/L (DE: 336 U/L). Finalmente, la troponina, un biomarcador de daño cardíaco, presentó una media de 1.060 ng/L (DE: 920 ng/L).

El índice Pa/Fi al ingreso en el SMI (tabla 8), que mide la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, tuvo una media de 146 mmHg (DE: 72 mmHg), lo que sugiere un estado de insuficiencia respiratoria significativa en la mayoría de los pacientes. En relación con el desarrollo del SDRA, el 57% (n=510) de los pacientes lo desarrollaron en grado moderado, un 17% (n=156) grave y un 11% (n=101) en grado leve.

Respecto al soporte respiratorio, un 54% (n=484) de los pacientes utilizaron cánula nasal de alto flujo (CNAF) antes de su ingreso en UCI, y el 64% (n=571) requirieron VM.

La media del índice Pa/Fi antes de la intubación orotraqueal fue de 125 mmHg (DE: 39 mmHg), lo que subraya la gravedad del compromiso respiratorio en estos pacientes (tabla 8).

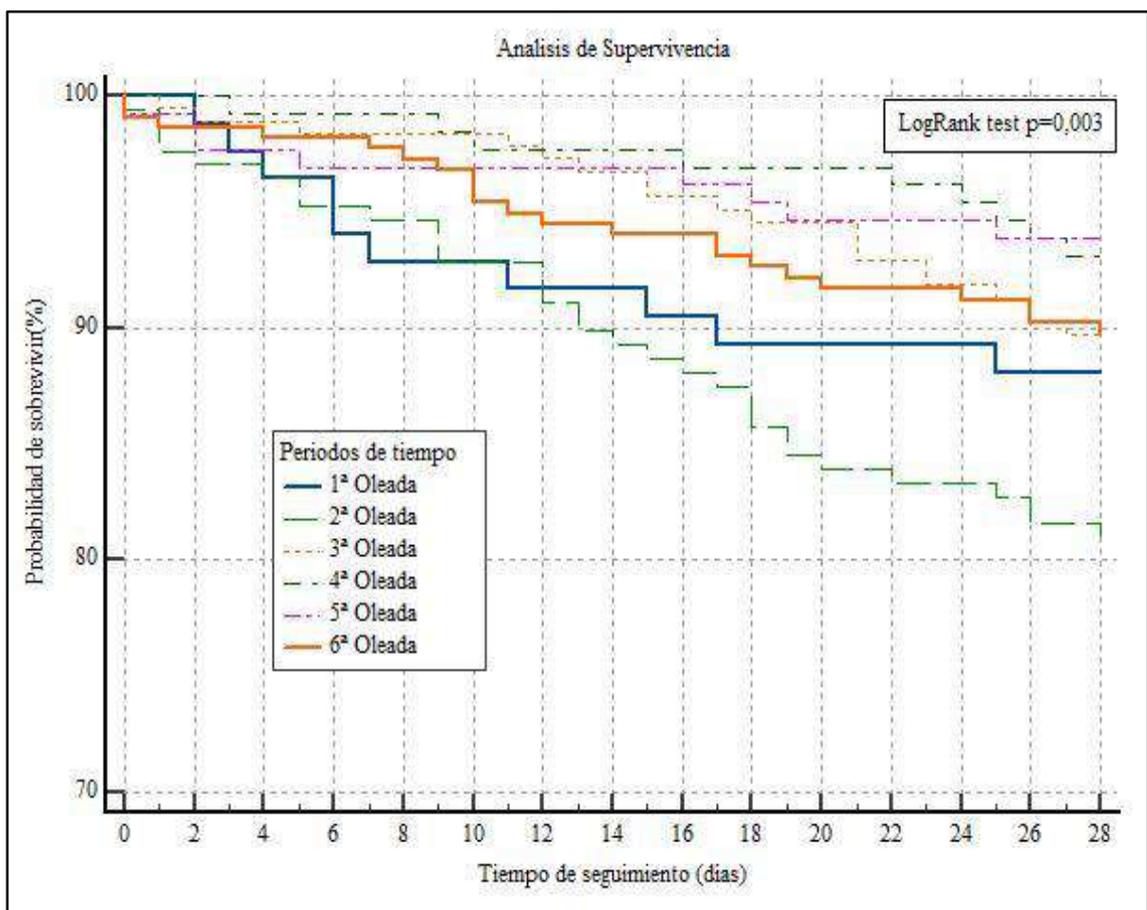
En términos de tratamientos, la anticoagulación profiláctica fue común, aplicándose a un 70% (n=625) de los pacientes. El 74% (n=658) recibió antibioterapia empírica. Solo un 8% (n=74) fue tratado con Remdesivir, mientras que los corticoides presentaron un uso mucho más extendido, administrándose al 80% (n=717). El Tocilizumab, un tratamiento inmunomodulador, se utilizó en un 21% (n=187). El 43% (n=387) de los pacientes requirieron vasopresores o inotrópicos durante su estancia en el SMI para mantener una adecuada presión arterial y perfusión sistémica. Se utilizaron procedimientos avanzados como la terapia de reemplazo renal continua (TRRC) en el 5% (n=46) de los pacientes, el óxido nítrico inhalado (iNO) en el 6% (n=50) y el dispositivo ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) solo se empleó en el 1% (n=9) de los casos (tabla 8).

Respecto a la evolución de los pacientes estudiados, destaca que al 11% (n=101) se le realizó la traqueotomía durante su estancia en el SMI. En cuanto a la duración de la VM, la mediana fue de 9 días, con un rango intercuartílico (p25-p75) de 5 a 16 días, lo que refleja la prolongada necesidad de soporte ventilatorio en estos pacientes. La estancia en el SMI tuvo una mediana también de 9 días, con un rango intercuartílico de 4 a 17 días, mientras que la estancia hospitalaria total mostró una media de 14 días, con una desviación estándar de 24 días, lo que indica una amplia variabilidad en la duración de la hospitalización (tabla 9).

En términos de mortalidad, el 11% de los pacientes (n=97) falleció a los 28 días del ingreso, aumentando al 14% a los 60 días (n=129) y 90 días (n=130) (tabla 9).

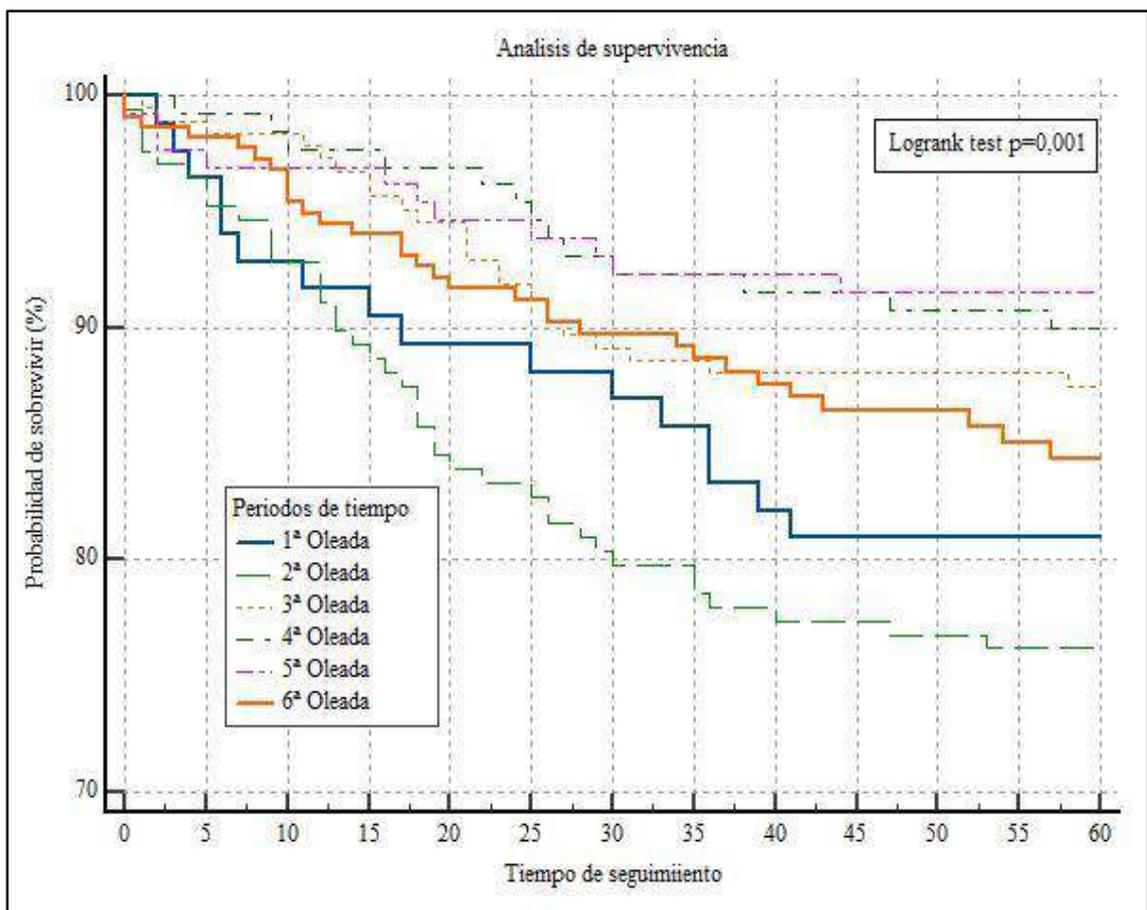
En la figura 4A, en la curva de Kaplan Meier de supervivencia con seguimiento a 28 días, se observa que la primera y segunda oleadas presentan una disminución más rápida en la probabilidad de supervivencia en comparación con las oleadas posteriores. La diferencia entre las curvas es estadísticamente significativa (Log-Rank test,  $p=0,003$ ).

**Figura 4A: Curva de Kaplan Meier de supervivencia a 28 días de seguimiento.**



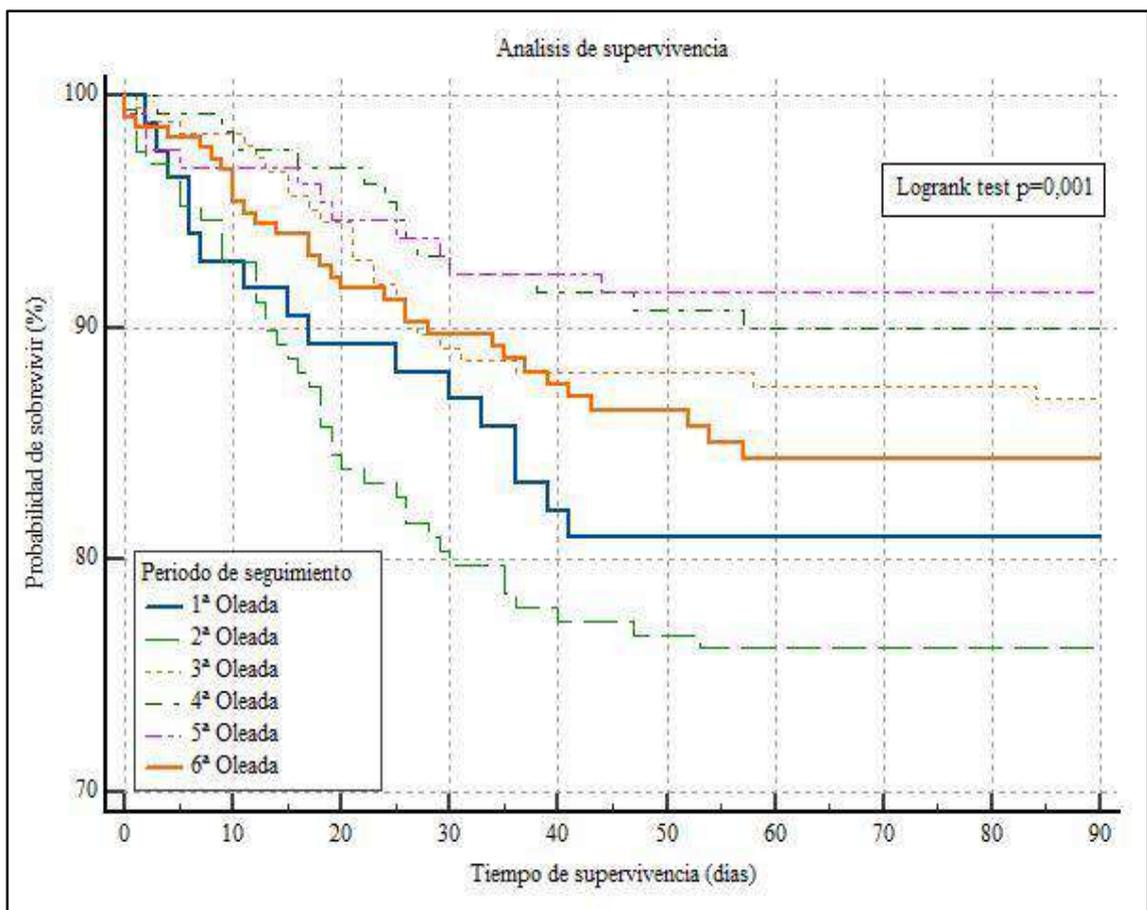
En el análisis a 60 días, se observa una tendencia similar, con la primera oleada mostrando una mayor caída en la supervivencia en los primeros días de seguimiento. A medida que avanza el seguimiento, las diferencias en las probabilidades de supervivencia entre oleadas se mantienen y se hacen más evidentes, especialmente en la primera, segunda y tercera oleadas. El Log-Rank test ( $p=0,001$ ) indica que estas diferencias son estadísticamente significativas, reafirmando la variabilidad en la mortalidad en las distintas oleadas (figura 4B).

**Figura 4B: Curva de Kaplan Meier de supervivencia a 60 días de seguimiento.**



Con un seguimiento extendido a 90 días, las curvas de supervivencia permiten evaluar el impacto a largo plazo. La primera y segunda oleadas continúan presentando una menor probabilidad de supervivencia comparadas con las oleadas más recientes. Las curvas se estabilizan en mayor medida para la cuarta, quinta y sexta oleadas, sugiriendo posibles mejoras en los resultados con el tiempo. Este análisis también resulta estadísticamente significativo (Log-Rank test,  $p=0,001$ ), indicando que las diferencias en mortalidad entre oleadas son consistentes a largo plazo (Figura 4C).

**Figura 4C: Curva de Kaplan Meier de supervivencia a 90 días de seguimiento.**



## Análisis descriptivo de la gestión de camas y salas de la UCI-COVID en el SMI durante la pandemia

Entre las medidas adoptadas durante la pandemia de COVID-19, estuvo el reacondicionamiento de salas existentes para convertirlas en espacios adecuados para la atención de pacientes con COVID-19: Entre las salas asignadas al SMI que fueron reacondicionadas para este propósito estaban la *Sala A*, la *Sala B* y la *Sala C*, equipadas con 12, 12 y 6 camas respectivamente. Estas salas fueron reestructuradas y dotadas con el equipamiento necesario para proporcionar atención médica especializada a pacientes con COVID-19. Además, se destinaron y reacondicionaron para el seguimiento de enfermos graves por COVID-19, con gestión del SMI, una sala (con funcionalidad previa a la observación en el área del servicio de Urgencias Hospitalario) equipada con 18 camas (a partir de ahora, *Sala Observación*) y un área de reanimación del Servicio de Anestesiología con capacidad para 18 camas (a partir de ahora, *Sala 3 de REA*).

Además de reacondicionar salas ya existentes, durante la pandemia de COVID-19 se crearon nuevas áreas específicas para la atención de pacientes afectados por el virus. Entre estas nuevas instalaciones se encontraban las salas ubicadas en el *Pabellón 15* y el *Pabellón 17*, con 15 y 18 camas respectivamente.

Durante el período analizado, el número máximo de camas disponibles en el SMI fue de unas 80 camas, de las que casi 60 estaban dedicadas a pacientes con COVID-19.

El inicio se remonta al 14 de marzo de 2020 con el ingreso del primer paciente con enfermedad COVID-19 grave y la apertura de la *Sala C* como UCI-COVID, dotada de 6 camas. Cuatro días después, el 18 de marzo, se realizó la apertura de la *Sala A* (con 12

camas). Seis días después, el 24 de marzo, lo fue la *Sala 3 de REA*, con 18 camas. La *Sala Observación* abrió sus puertas el 28 de marzo con 18 camas. El ritmo de cierre de estas salas COVID fue más lento que su apertura: el 11 de abril la Observación de Urgencias, el 27 de abril la sala A, el 20 de mayo la sala 3 de Rea y el 25 de junio la sala C.

El 2 de agosto se reabrió la *Sala C* y el 4 de septiembre fue la apertura del *Pabellón 15*, con 15 camas disponibles, ofreciendo un espacio adicional para la atención de estos pacientes. El 3 de noviembre se reconvirtió la sala A en UCI COVID y se trasladaron los pacientes de Polivalentes a la sala 3 de Rea. El 9 de noviembre la sala B también pasó a ser UCI COVID, para ello se trasladaron los pacientes de la UCI materno infantil de Postoperados de CCV a la sala 5 de Rea y los de Politrauma a Postoperados de CCV y la sala 3 de Rea. Esta estructura se mantuvo hasta el 1 de febrero de 2021. La *Sala Observación* fue preparada pero no se llegó a usar. El 5 de febrero de 2021 se inauguró el *Pabellón 17*, con 18 camas disponibles, y tras unos días como UCI no COVID fue destinada a UCI COVID ininterrumpidamente hasta el 31 de marzo de 2022, mientras que la situación del *Pabellón 15* fue más intermitente (cerró el 27 de mayo de 2021, fue reabierto del 22 de julio de 2021 al 1 de septiembre de 2021, y nuevamente del 13 de diciembre de 2021 al 9 de febrero de 2022, antes de cerrar definitivamente).

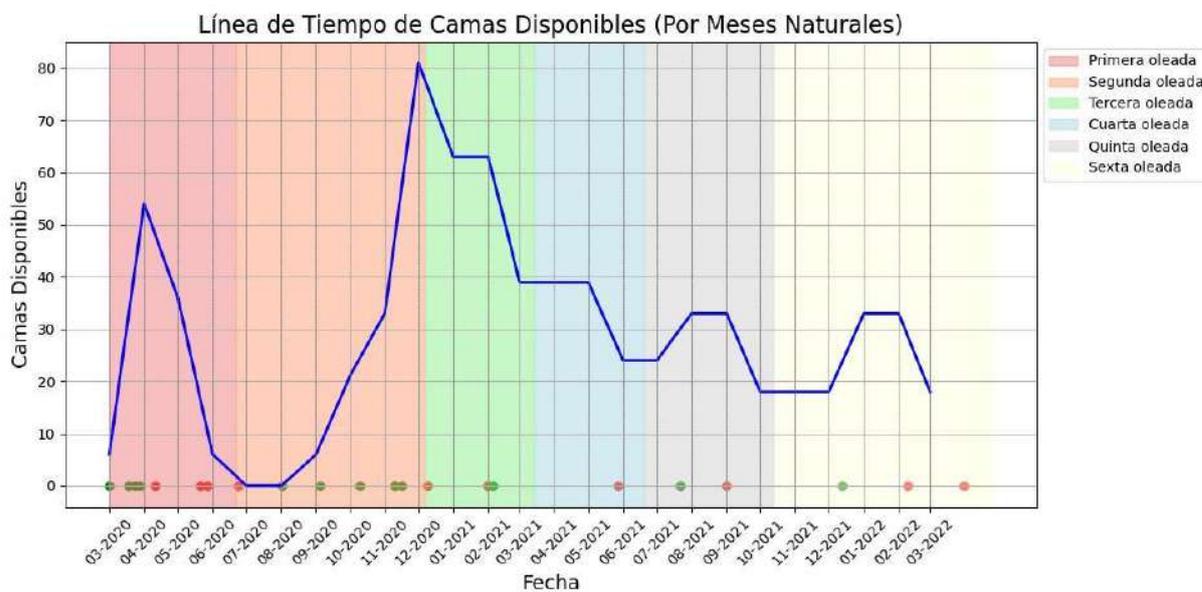
A partir de marzo de 2021 quedaron como UCI COVID el *Pabellón 17*, el 15 y la sala C. En junio del 2021 la sala C dejó de ser UCI COVID y recuperó su condición prepandemia, volvió a ser la UCI Materno-infantil. El *Pabellón 15* cerró definitivamente el 9 de febrero de 2022 y el *Pabellón 17* el 31 de marzo (pasó a ser la nueva Unidad de Cuidados Intermedios). A partir de esta fecha los pacientes COVID fueron ubicados en

la UCI General, en boxes individuales, sin cohortizar con el resto de pacientes con las medidas de aislamiento adecuadas.

La apertura de cada nueva área COVID19 implicaba un gran trabajo de adaptación previo. Este consistía, además de ciertas peculiaridades de cada sala, en duplicar la monitorización central y colocar cámaras para poder vigilar a los pacientes desde fuera de la sala, sistemas de comunicación dentro-fuera de la sala, esclusas, circuitos de circulación, almacén con el material específico de estos pacientes, zonas de trabajo y descanso y dotarlas del personal. Todo ello requería de varios días de intenso trabajo.

Por fortuna en la 1ª ola el número de pacientes críticos no COVID19 descendió de forma muy llamativa, lo que facilitó el trasvase de pacientes a sus nuevas ubicaciones (con menos camas) y poder redistribuir los recursos humanos.

**Figura 5: Distribución del número de camas de UCI-COVID en los diferentes periodos de la pandemia (marzo 2020- marzo 2022).**



Las diferentes aperturas de salas se muestran con un punto verde en la línea temporal basal y los cierres como un punto rojo.

#### Impacto de la Reestructuración en la Tasa de Contagios del Personal Sanitario

Esta reestructuración y reorganización de las salas en el servicio de medicina intensiva durante la pandemia buscaba adaptar el espacio a la creciente presión asistencial, asegurando la separación adecuada entre áreas COVID-19 y no-COVID-19. Con estas modificaciones se pretendía optimizar el manejo de los pacientes críticos y, también, minimizar la exposición del personal sanitario al virus. A pesar de la alta transmisibilidad del SARS-CoV-2, las estrictas medidas de control implementadas

resultaron eficaces, lo que se reflejó en una tasa de contagios relativamente baja entre los profesionales del servicio, destacando la efectividad de las barreras físicas y los protocolos de protección personal.

Según los datos del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, del personal que trabajó en el SMI durante la pandemia (muy difícil de cuantificar pero varios “picos” de 450 trabajadores) solo 68 padecieron infección por Covid19 con un contagio catalogado de presumiblemente laboral (31 enfermeras, 21 TCAE, 15 médicos (3 MIR) y 1 celador) y en otros 27 profesionales infectados el contagio se etiquetó de presumible contacto sociofamiliar. (Tabla 10)

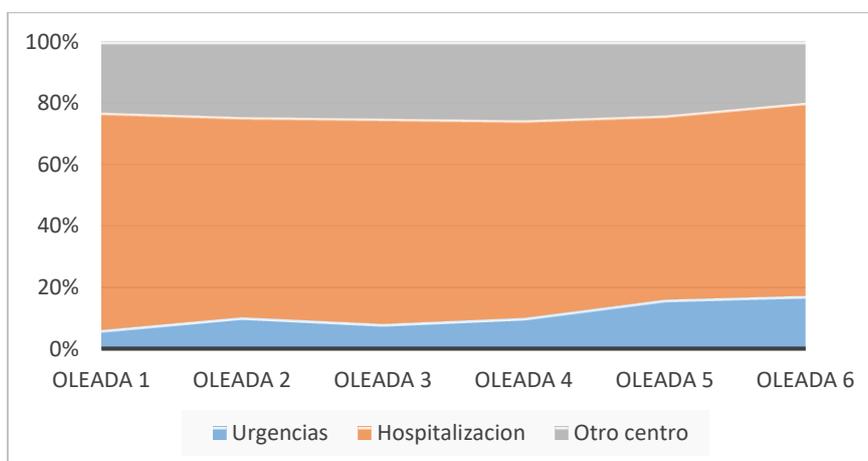
De los 7.278 profesionales sanitarios infectados por Covid en Cantabria en las 6 olas, 95 (1,30%) estaban trabajando en el SMI y solo 68 (0,93%) fueron etiquetados de sospecha de contagio laboral. El periodo con más contagios en profesionales en el SMI fue la 3ª ola, sin embargo en Cantabria fue la 6ª. Especialmente llamativo fue que, en la primera ola, solo se contagió un trabajador del SMI de los más de 450 que estuvieron trabajando en esa área. (Tabla 11)

### Diferencias según el lugar de procedencia de los pacientes que precisaron ingreso en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia

Durante el período analizado (entre marzo de 2020 y marzo de 2022), ingresaron en el SMI 911 pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2. Fueron excluidos 62 pacientes por no poder identificar de forma correcta su procedencia. El análisis de los datos se efectuó sobre los otros 849. Todos los pacientes procedieron de una de las siguientes tres áreas: planta de hospitalización (548), otros centros hospitalarios (200) y de Urgencias o los servicios de Emergencias (101).

Las plantas de hospitalización fueron el lugar de procedencia más frecuente durante todo el periodo de análisis. La variabilidad en la procedencia de los enfermos a lo largo del tiempo se puede ver en la figura 6. Aunque la proporción de ingresos procedentes de Urgencias prácticamente se triplicó en la 6ª oleada respecto a la primera, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,19$ ).

**Figura 6: porcentaje de procedencia de ingresos en la UCI en las diferentes oleadas de la pandemia por SARS-CoV-2.**



Al comparar las características clínico-epidemiológicas de pacientes categorizados en función de su procedencia ("Urgencia-Emergencias", "Planta de Hospitalización" y "Otro centro Hospitalario"), se observó que la edad y el sexo de los pacientes, mostró valores similares en los tres grupos analizados (tabla 12).

En relación con las comorbilidades, como la HTA, la obesidad, la diabetes y la dislipemia, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en términos de prevalencia ( $p > 0,05$  para todas las comparaciones). Sin embargo, se observó una diferencia muy importante en la proporción de pacientes con hábito tabáquico entre los grupos. En el grupo de Urgencias-Emergencias, solo el 17% eran fumadores o exfumadores, mientras que en los de Planta de Hospitalización y Otro centro Hospitalario, la proporción fue del 33% y 25%, respectivamente ( $p < 0,05$ ). (tabla 12)

Al analizar las determinaciones analíticas, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en varios biomarcadores, observándose los valores más elevados en los pacientes procedentes de Urgencias-Emergencias. Por ejemplo, el Dímero D mostró diferencias significativas entre los grupos, con medianas de 1.869, 1.095 y 1.220 ng/mL en Urgencias-Emergencias, Planta de Hospitalización y Otro centro Hospitalario respectivamente ( $p < 0,05$ ). Del mismo modo, la LDH también mostró diferencias significativas entre los grupos, con medianas de 433, 374 y 370 U/L, respectivamente ( $p = 0,03$ ). (tabla 12)

El análisis comparativo no estableció diferencias significativas en las principales variables demográficas y comorbilidades. (tabla 12).

En el análisis comparativo entre grupos de las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) y acciones terapéuticas en la UCI. Los enfermos ingresados desde planta de hospitalización u otros centros sanitarios presentaban con mayor frecuencia (93 y 88% respectivamente) como diagnóstico principal la IRA frente a los ingresados desde Urgencias (77%) ( $p < 0,05$ ). (tabla 13)

En relación con la Pa/Fi al ingreso en UCI (relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,51$ ). Tampoco las hubo en la utilización de la ventilación mecánica ( $p = 0,30$ ). (tabla 13)

El empleo previo de oxigenoterapia de alto flujo (CNAF) mostró diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0,05$ ), con solo el 38% de los pacientes en Urgencia-Emergencias frente al 60% en los de Planta de Hospitalización y el 54% en los de otro centro Hospitalario. (tabla 13)

La anticoagulación profiláctica y antibioterapia empírica se utilizó en menor medida en los ingresados desde el área de Urgencias, con diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la terapia con decúbito prono, Remdesivir, corticoides, vasopresores/inotrópicos durante el ingreso en UCI ni con el empleo de terapias de reemplazo renal continuo entre los grupos ( $p > 0,05$  en todas las comparaciones). (tabla 13)

El análisis comparativo detallado de las principales variables evolutivas durante el ingreso en el SMI, mostró diferencias significativas ( $p = 0,03$ ) en la duración de la ventilación mecánica en función de la procedencia del paciente. La mediana de duración

de la VM fue de 16 de días (p25-p75: 5-25) en Urgencia-Emergencias, 13 días (p25-p75: 5-15) en Planta de Hospitalización y 14 días (p25-p75: 5-17) en los de Otro centro Hospitalario. (tabla 14)

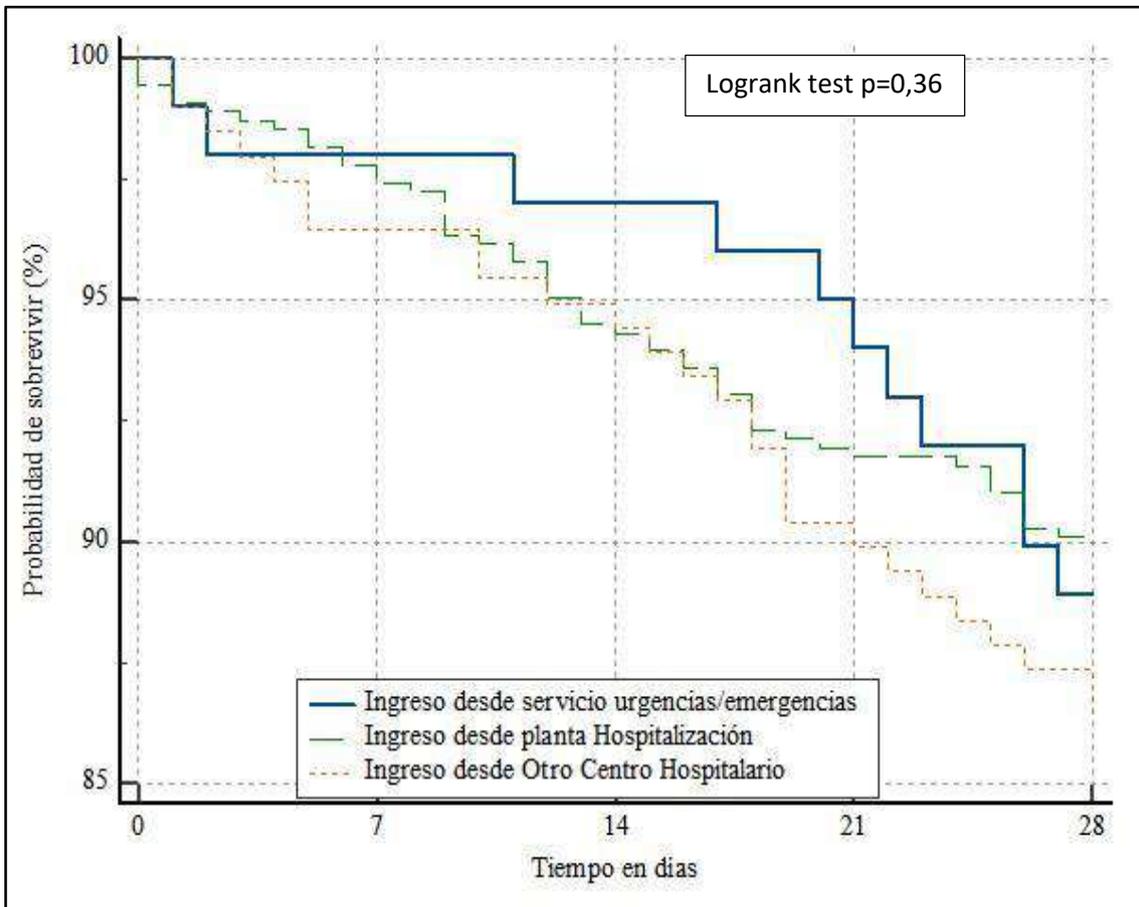
En relación a las complicaciones, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,34$ ) en el desarrollo de tromboembolismo pulmonar (TEP). Tampoco las mostraron ( $p = 0,58$ ) en la incidencia de sobreinfecciones asociadas a ventilación mecánica como la traqueobronquitis (TAVM) o la neumonía (NAVVM). (tabla 14)

Por otro lado, la realización de traqueotomía presentó diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre los grupos, siendo muy superior en los pacientes procedentes de Urgencias y Emergencias (21% frente a 9% en Planta Hospitalización y 11% en Otro centro Hospitalario). (tabla 14)

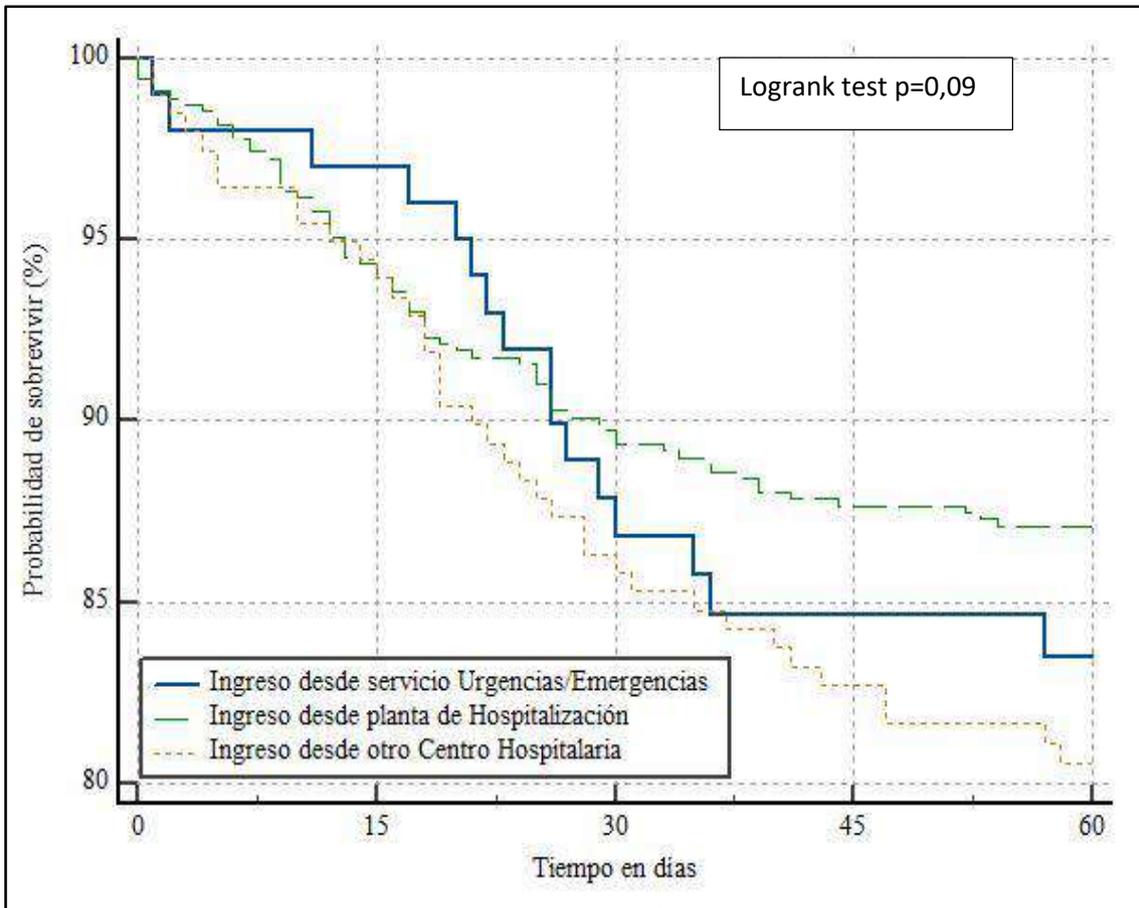
En la estancia en UCI, no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,42$ ). (tabla 14)

El análisis de supervivencia no encontró diferencias en la probabilidad de sobrevivir a los 28, 60 y 90 días entre los diferentes grupos de pacientes estudiados (Logrank test  $p = 0,36$ ;  $p=0,09$  y  $p=0,07$  respectivamente). (Figura 7A, 7B y 7C).

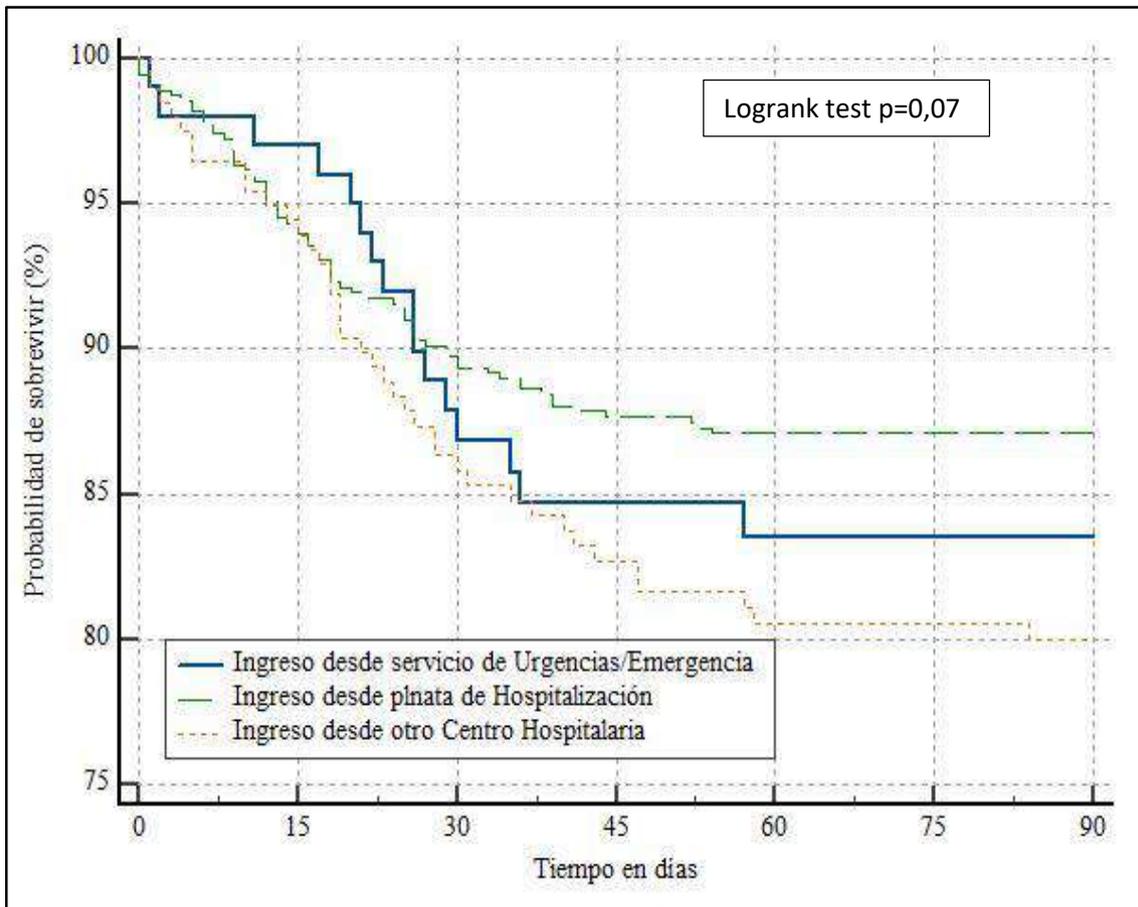
**Figura 7A. Análisis de supervivencia a los 28 días categorizando a los pacientes de la cohorte según su lugar de procedencia.**



**Figura 7B: Análisis de supervivencia a los 60 días categorizando a los pacientes de la cohorte según su lugar de procedencia.**



**Figura 7C: Análisis de supervivencia a los 90 días categorizando a los pacientes de la cohorte según su lugar de procedencia.**



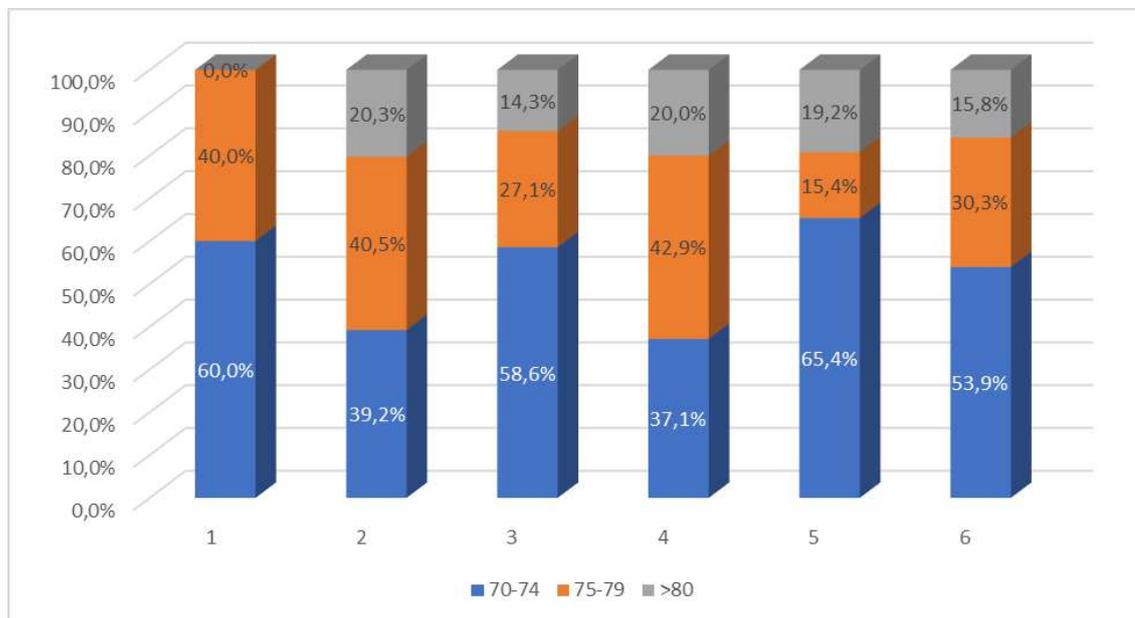
## Análisis de las características de los pacientes mayores que ingresaron en la UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia

Para evaluar las características de los pacientes de mayor edad se seleccionaron los ingresos con edad igual o superior a los 70 años (n= 301 enfermos) . Esta subpoblación se categorizó en 3 grupos en función de la edad en el momento del ingreso en el SMI: Grupo 1: 70-74 años (n=153); Grupo 2: 75-79 años (n=99) y Grupo 3: > 80 años (n=49).

Al comparar las características clínico-epidemiológicas de estos pacientes, se observó, en términos de la distribución por grupos de edad y periodo de tiempo, una variación en el número de pacientes en cada categoría de edad a lo largo de las distintas oleadas. Por ejemplo, en la primera oleada, el Grupo de 70-74 años representaba el 7% de los pacientes, mientras que en la sexta era el 26%. Respecto a la edad media de cada grupo fue de 72 años (DE: 71-73) para los de 70-74 años, de 77 años (DE: 76-78) para los de 75-79 años y de 82 años (DE: 81-83) para los >80 años, con diferencias significativas entre los grupos de edad ( $p < 0,05$ ). (tabla 15)

La figura 8 muestra los cambios experimentados en la distribución por edad en las distintas oleadas de la pandemia. La proporción de pacientes entre 70 y 74 años alcanzó su pico en la 1ª y 5ª oleadas.

**Figura 8. Distribución de ingresos por grupos de edad a lo largo de la pandemia.**



Pie de figura: Las diferentes oleadas de la pandemia se muestran en columnas, donde el color azul representa el porcentaje de pacientes con una edad comprendida entre los 70 y los 74 años, en naranja los pacientes con edades entre los 75 y 79 años y en gris el grupo de edad de pacientes mayores de 80 años.

Aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos de edad, se apreció una ligera tendencia hacia una proporción menor de hombres en el grupo de 75-79 años comparado con los otros dos grupos. Por ejemplo, en el grupo de 70-74 años el 78% de eran hombres y en los mayores de 80 años el 74%, mientras que en el de 75-79 años bajaba al 64%. (tabla 15)

En relación con las comorbilidades, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de HTA, obesidad, diabetes ni dislipemia entre los grupos de edad. Sin embargo, la proporción de pacientes con hábito tabáquico (fumadores y exfumadores) se reducía a medida que aumentaba la edad (40%, 34% y 20%) ( $p < 0,05$ ). (tabla 15)

En cuanto a la puntuación de la escala SOFA al ingreso en UCI, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad, lo que sugiere una gravedad similar de la enfermedad al momento del ingreso, independientemente de la edad del paciente. Finalmente, tampoco se observaron diferencias significativas en la distribución de la vacunación entre los grupos de edad, lo que también sugiere una cobertura similar de la vacunación en estos grupos de edad. (tabla 15)

La incidencia de IRA como motivo de ingreso fue similar en los tres grupos, sin diferencias significativas ( $p = 0,89$ ). Tampoco las hubo en la relación Pa/Fi al ingreso en UCI ( $p = 0,49$ ), sugiriendo una condición respiratoria similar entre los grupos. (tabla 16)

En cuanto al tratamiento, la proporción de pacientes que recibieron oxigenoterapia de alto flujo (CNAF), VM y antibioterapia empírica fue similar entre los grupos ( $p > 0,05$  en todos los casos). Tampoco se observaron diferencias significativas en el tratamiento con Remdesivir, corticoides, plasma de convalecientes o Tocilizumab entre los grupos de edad ( $p > 0,05$  en todos los casos). El uso de vasopresores/inotrópicos durante el ingreso en UCI fue también similar entre los grupos ( $p = 0,73$ ). (tabla 16). Todo ello sugiere una distribución homogénea de estas intervenciones terapéuticas.

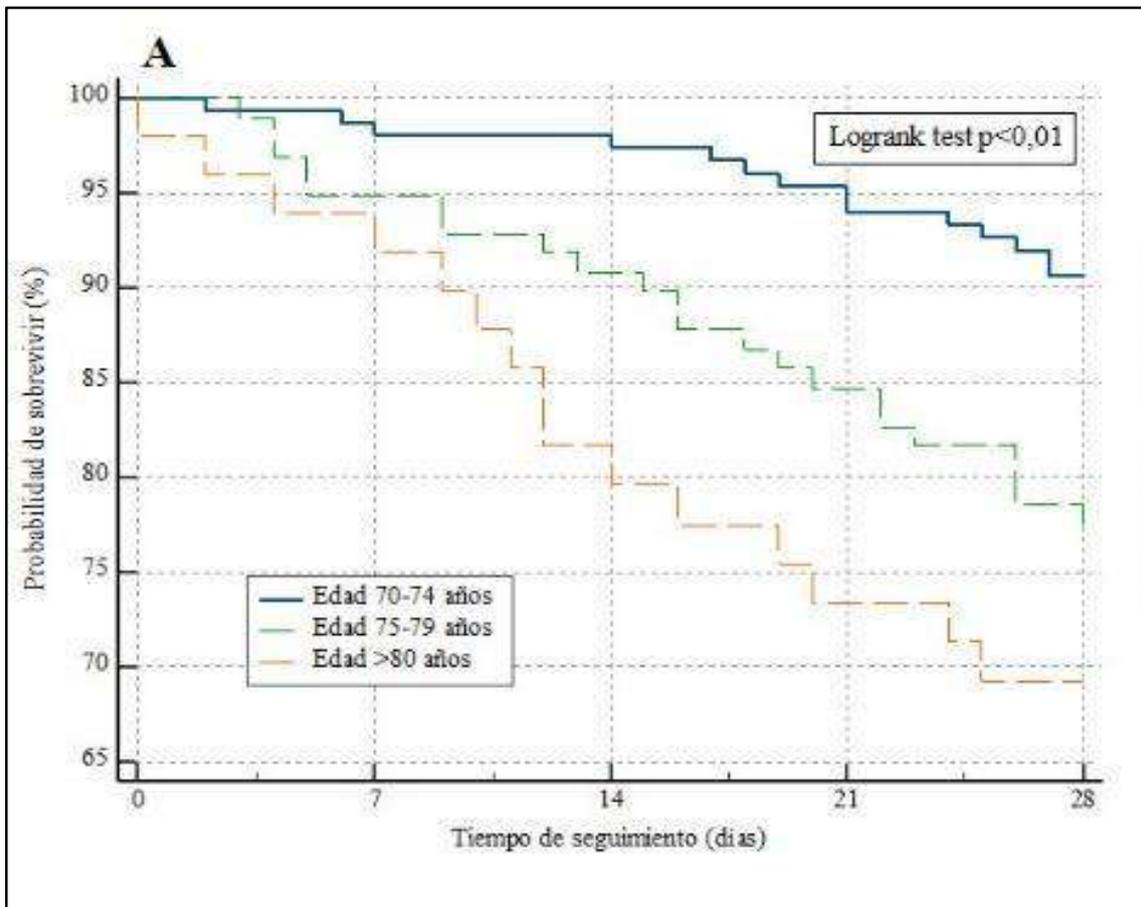
Los días de VM tampoco mostraron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,29$ ), lo que sugiere una duración similar de este tratamiento entre los pacientes de estos grupos de edad. Sin embargo, la mortalidad fue mayor en los grupos de más edad, un 9% en los de 70-74 años, un 22% en los de 75-79 años y un 30% en los >80 años a los 28 días ( $p < 0,05$ ), y un 16%, 26% y 32% respectivamente a los 60 días ( $p = 0,02$ ). (tabla 16).

En la cohorte de enfermos mayores analizados, no se produjo ningún fallecimiento desde el día 60 al día 90 de seguimiento, no modificando la mortalidad a 60 y 90 días.

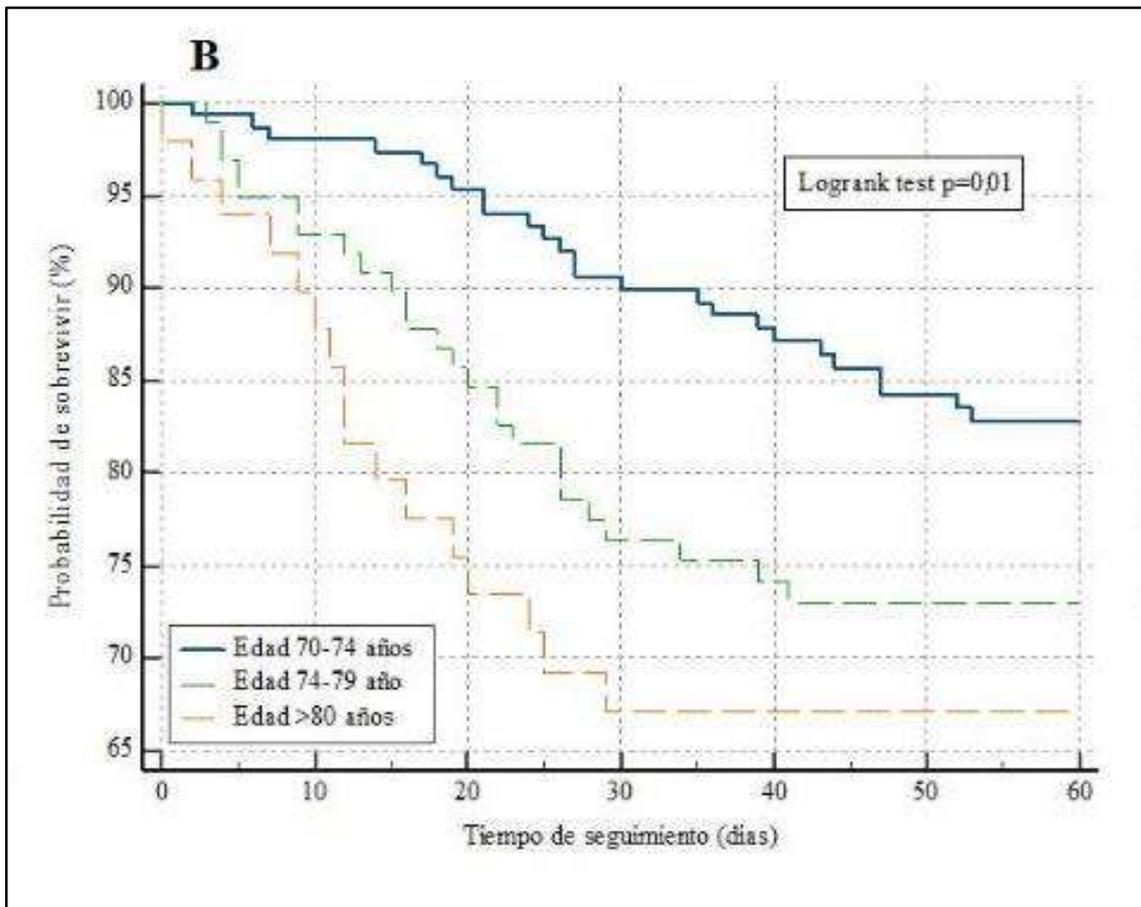
El análisis de regresión de Cox (tabla 17), tomando como referencia el grupo entre 70 y 74 años, no evidenció una mayor asociación con la mortalidad ni a los 28 ni a los 60 días, para el grupo de 75 a 79 años, ni para los > 80 años (al no producirse ningún fallecimiento entre el día 60 y 90, el análisis a los 60 días es equivalente con el de 90 días). El valor de troponina al ingreso en UCI fue la única variable asociada a mortalidad a los 28 días (HR: 1,003; IC95%: 1,001-1,005;  $p < 0,05$ ) y a los 60 días (HR: 1,003; IC95%: 1,001-1,004;  $p < 0,05$ ). Tomando como referencia la 1ª oleada de la pandemia, el ingreso en la 3ª oleada se comportó como un factor de protección frente a la mortalidad a 60 días de seguimiento (HR:0,13; IC95%: 0,02-0,64;  $p < 0,05$ ). Estos resultados, prácticamente se superponen en el análisis de regresión de Cox (tabla 17), tomando la edad como variable continua.

Las curvas de supervivencia a los 28, 60 y 90 días (figura 9A, 9B y 9C) evidenciaron mayor probabilidad de sobrevivir en los grupos de menor edad ( $p < 0,01$ ;  $p = 0,01$  y  $p = 0,01$  respectivamente).

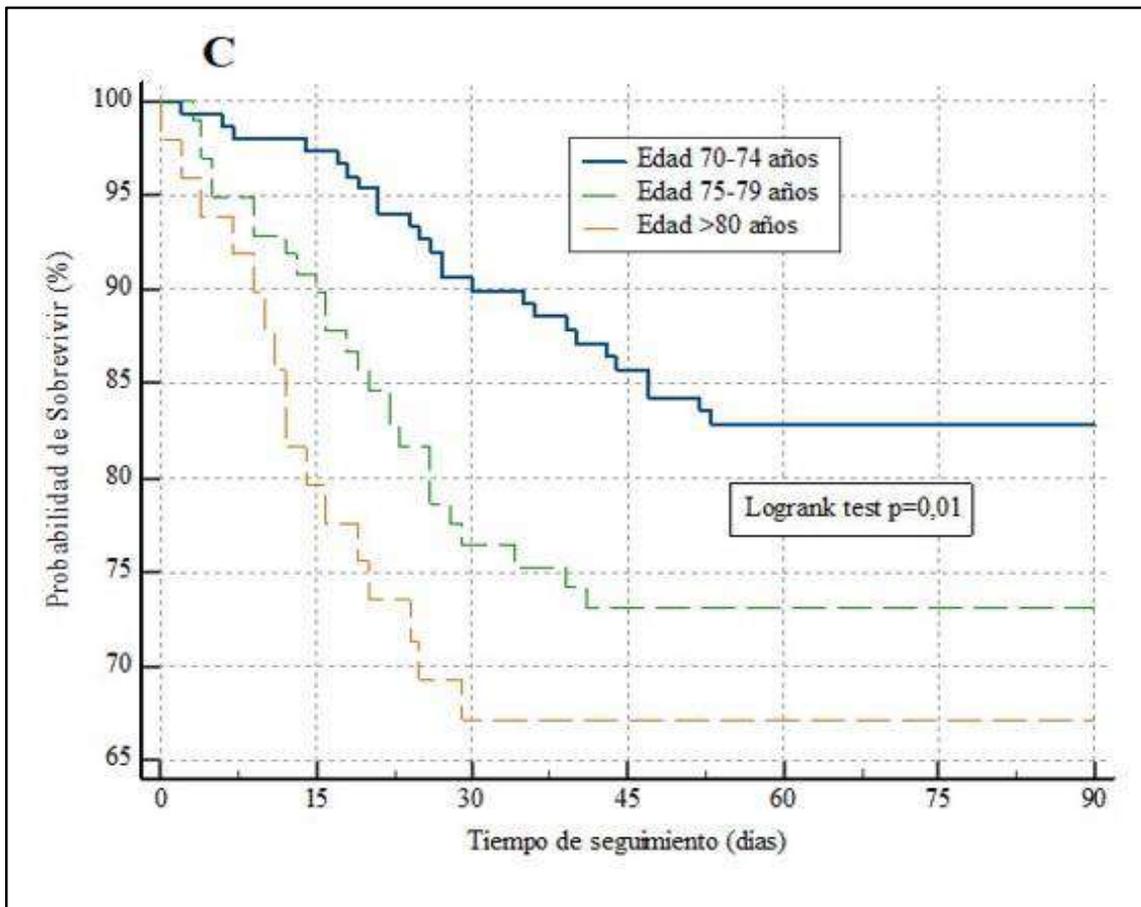
**Figura 9A: Curvas de supervivencia a 28 días Kaplan Meier para los grupos etarios categorizados. Análisis comparativo Logrank test.**



**Figura 9B: Curvas de supervivencia a 60 días Kaplan Meier para los grupos etarios categorizados. Análisis comparativo Logrank test.**



**Figura 9C: Curvas de supervivencia a 60 días Kaplan Meier para los grupos etarios categorizados. Análisis comparativo Logrank test.**



## Estudio del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresaron en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia

Para realizar el análisis del efecto de la vacunación en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 grave, estos fueron clasificados tres grupos: no vacunados, con pauta de vacunación completa y con pauta de vacunación incompleta (ver apartado de variables analizadas en la sección de métodos).

De los 894 pacientes incluidos en el estudio se consideró que 179 (20%) habían recibido una pauta de vacunación completa, 32 (3,6%) una pauta incompleta y 683 (76,4%) no estaban vacunados.

En cuanto al periodo de tiempo de las oleadas, se observa una diferencia significativa entre los grupos ( $p < 0,05$ ). En la 1ª, 2ª y parte de la 3ª ola todavía no había vacunas disponibles. Los pacientes que ingresaron en la UCI con vacunación incompleta fueron en la 4ª (34%), 5ª (37,8%) y 6ª (28%). Los pacientes con vacunación completa que ingresaron en la UCI se concentraron en la quinta (25%) y sexta (74%) olas salvo uno en la tercera. (tabla 18). La mediana de edad fue mayor en los vacunados (67 años) que en los no vacunados (63 años) y los parcialmente vacunados (61 años) ( $p < 0,05$ ).

En cuanto a las comorbilidades, la HTA, la diabetes y la dislipemia fueron más prevalentes en los vacunados que en los otros grupos ( $p < 0,05$ ). Pero la obesidad fue similar entre los grupos ( $p = 0,63$ ). (tabla 18)

En los biomarcadores analizados, se observaron diferencias significativas en los niveles de ferritina, IL-6, troponina y LDH entre los grupos ( $p < 0,05$ ). Los niveles de ferritina fueron más altos en los no vacunados que en los vacunados ( $p = 0,04$ ). Además,

los no vacunados presentaron niveles más altos de IL-6, troponina y LDH en comparación con los otros grupos ( $p < 0,05$ ). (tabla 18)

En el análisis comparativo entre grupos de las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en la UCI, en términos de la gravedad del SDRA, se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0,05$ ). Los no vacunados presentaron una mayor proporción de casos de SDRA leve y grave en comparación con los parcialmente y correctamente vacunados. (tabla 19)

La mediana de la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ( $P_a/F_i$ ) al ingreso en UCI fue significativamente diferente entre los grupos ( $p < 0,05$ ), siendo menor en los no vacunados (143 mmHg,  $p_{25-p75}$ : 109-180) que en los parcialmente vacunados (155 mmHg,  $p_{25-p75}$ : 113-184) y los vacunados (159 mmHg,  $p_{25-p75}$ : 126-238). (tabla 19)

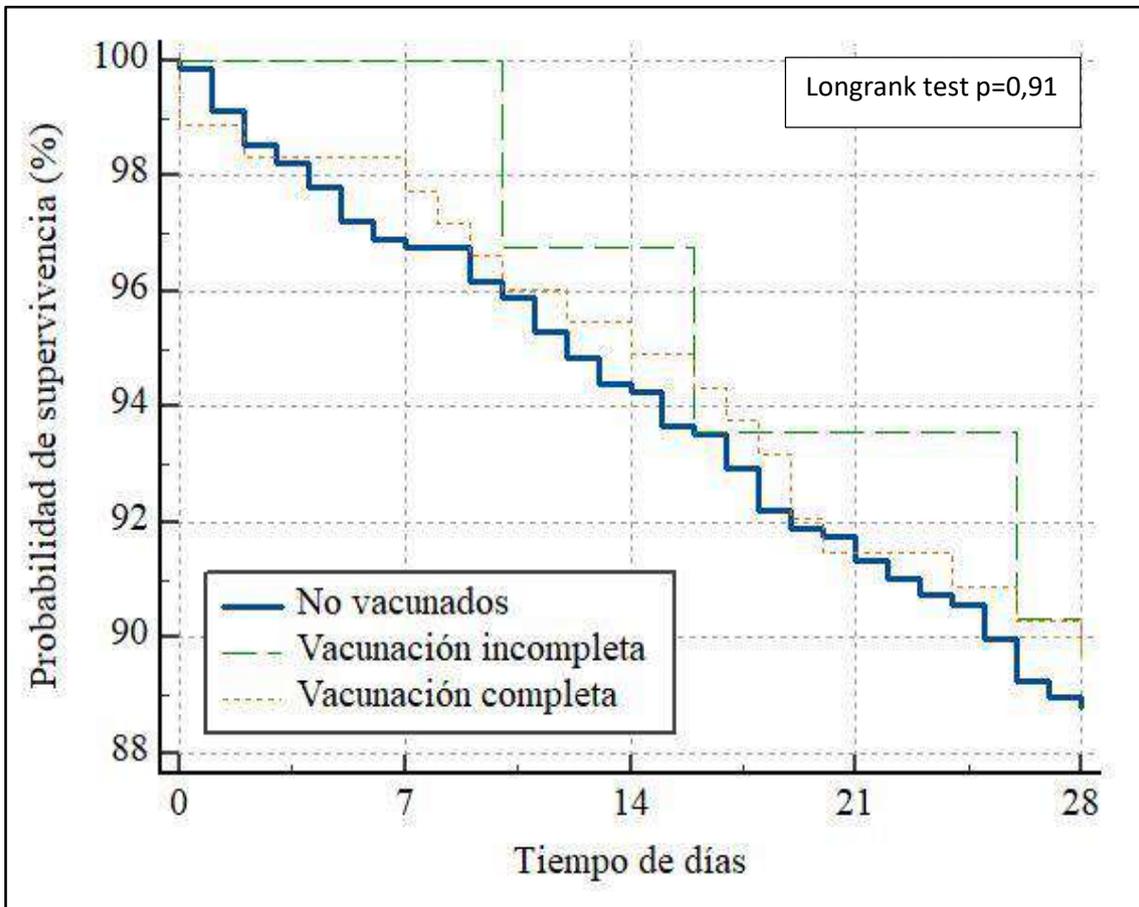
En cuanto a las acciones terapéuticas, se observaron diferencias significativas en el uso de VM entre los grupos ( $p = 0,01$ ), con una proporción más alta de pacientes no vacunados que requirieron VM en comparación con los vacunados y parcialmente vacunados. También se observaron diferencias significativas en el uso de la terapia en decúbito prono ( $p < 0,05$ ), de Remdesivir ( $p = 0,01$ ), de corticoides ( $p = 0,01$ ) y de plasma de convalecientes ( $p < 0,05$ ) entre los grupos, con una mayor proporción en los pacientes no vacunados en comparación con los otros grupos. (tabla 19). Lo que sugiere una mayor gravedad en los no vacunados. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,30$ ) en la duración de la VM, con una mediana de 9 días en los tres grupos (tabla 20).

En cuanto a la estancia en la UCI, fue menor en los vacunados (mediana de 7 días (p25-p75: 3-15) frente a 9 días (p25-p75: 3-16) en los de vacunación incompleta y 9 días (p25-p75: 4-17) en los no vacunados), aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p=0,08$ ). (tabla 20)

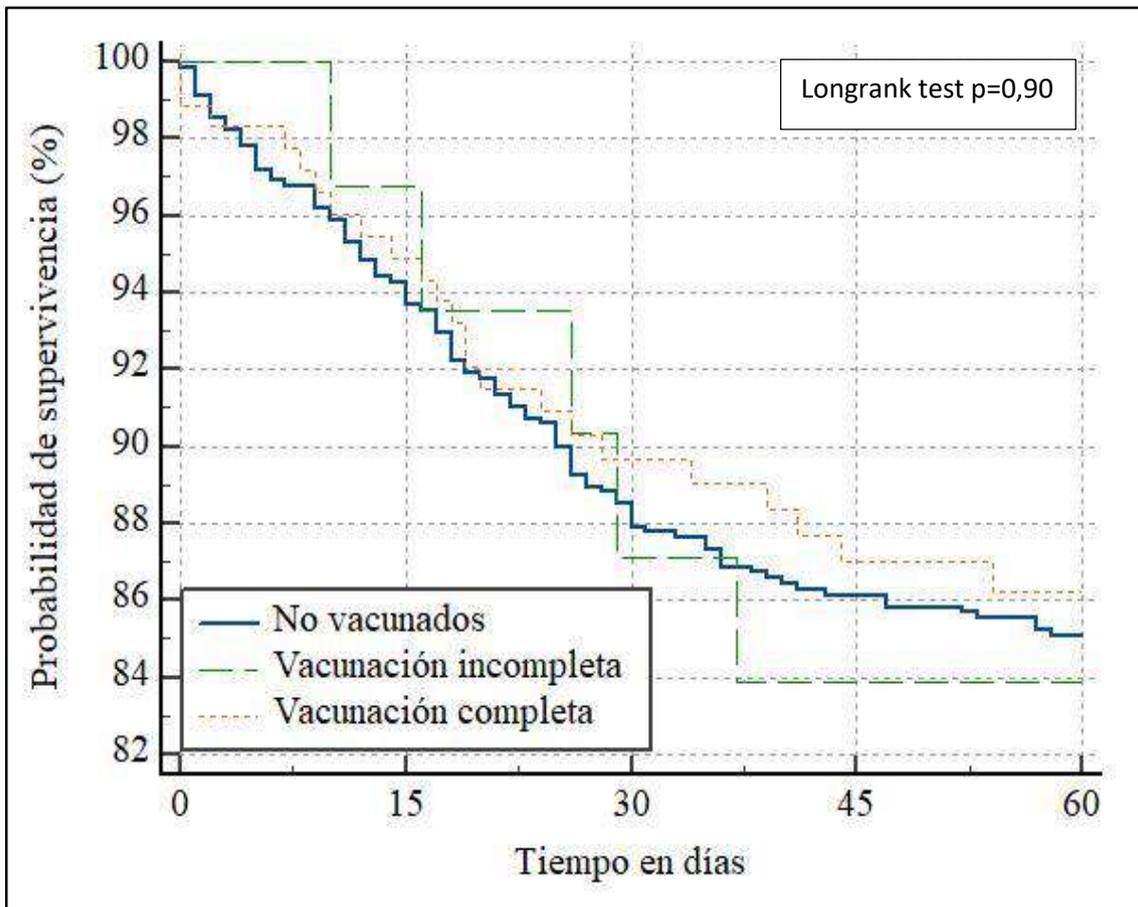
Al analizar la mortalidad a los 28 y 60 días, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,88$  y  $p = 0,78$ , respectivamente). La mortalidad a los 28 días fue del 11% en los no vacunados, del 9% en los de vacunación incompleta y del 10% en los vacunados, mientras que a los 60 días fue del 15%, 16% y 12% respectivamente. (tabla 20)

Las curvas de supervivencia, no mostraron diferencias en la probabilidad de sobrevivir a los 28, 60 y 90 días entre los grupos estudiados (Longrank test  $p=0,91$ ;  $p=0,90$  y  $p=0,89$  respectivamente) (figuras 10A, 10B y 10C).

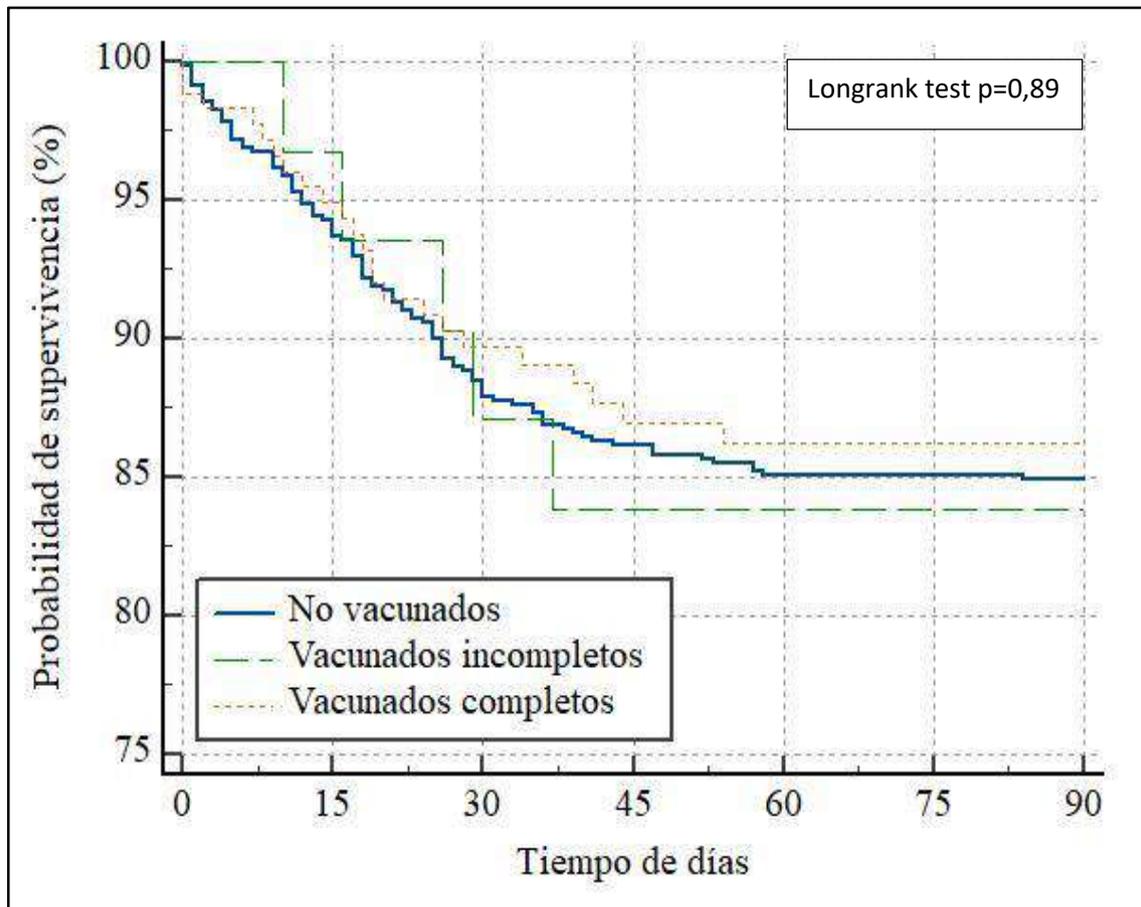
**Figura 10A: Curva de supervivencia a 28 días de los diferentes grupos de vacunación.**



**Figura 10B: Curva de supervivencia a 60 días de los diferentes grupos de vacunación.**



**Figura 10C: Curva de supervivencia a 90 días de los diferentes grupos de vacunación.**



## Asociación entre obesidad y la mortalidad en el periodo de hospitalización en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia

El 16,33% de los 894 enfermos incluidos en el estudio fueron categorizados como obesos (IMC>30).

En la distribución durante las diferentes oleadas, se observa una diferencia significativa entre los grupos ( $p < 0,05$ ). El grupo de pacientes no obesos tiene una distribución más uniforme a lo largo de las oleadas, con un máximo del 26,2% en la 6ª oleada, mientras que el grupo de pacientes obesos muestra una distribución más variable, con un pico del 26% en la 3ª oleada. En cuanto a su procedencia, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,48$ ). La mayoría, independientemente de su estado de obesidad, provenían de emergencias/Urgencias o de plantas de hospitalización, con solo un pequeño porcentaje trasladado de otro centro hospitalario. (tabla 21)

En las comorbilidades, se observaron diferencias significativas entre los grupos para el sexo, HTA, diabetes, dislipemia y hábito tabáquico ( $p < 0,05$ ). El grupo de pacientes obesos presenta una mayor proporción de mujeres (40,4% vs 28,9%), HTA (60,9% vs 40,5%), diabetes (30,8 % vs 17,2%), dislipemia (32,8% vs 19,9%) y hábito tabáquico (36,3% vs 28,4%) en comparación con el grupo de pacientes no obesos. (tabla 21)

En los biomarcadores analizados, no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en la CK, ferritina, PCR, troponina ni LDH, solo el dímero D y la IL-6 mostraron una tendencia hacia la significación estadística pero sin lograrla ( $p = 0,07$  y  $p = 0,11$ , respectivamente). (tabla 21)

En el motivo de ingreso, se observa una diferencia significativa entre los grupos, con una mayor proporción de casos de IRA en el grupo de pacientes obesos (93,1% vs 86,6%;  $p < 0,05$ ). En lo que respecta a la relación Pa/Fi al ingreso en UCI, aunque la mediana no difiere significativamente entre los grupos ( $p = 0,06$ ), se observa una mediana menor en los pacientes obesos. (tabla 22)

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el empleo previo de oxigenoterapia de alto flujo (CNAF), de VM ni en el desarrollo de SDRA en sus diferentes categorías ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, en el tratamiento farmacológico si se observaron diferencias. En el grupo de pacientes obesos hubo mayor empleo de Remdesivir, corticoides, plasma de convalecientes y Tocilizumab ( $p < 0,05$  para todas las comparaciones). (tabla 22)

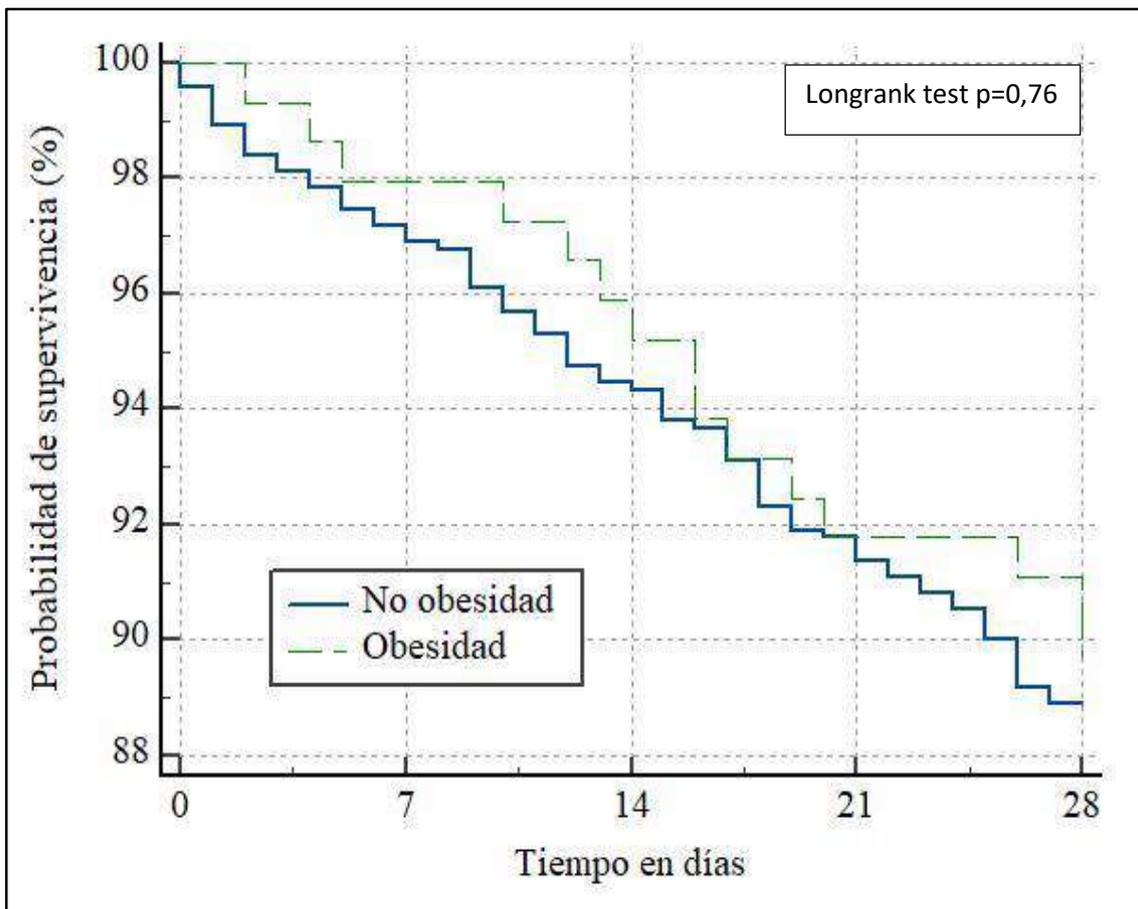
En cuanto a la duración de la VM y la estancia en la UCI, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. La mediana de días de VM fue de 8 (rango intercuartil: 5-16) para los pacientes no obesos y de 9 (rango intercuartil: 4-14) para los obesos ( $p = 0,90$ ). La mediana de la estancia en UCI fue de 9 días en ambos grupos (tabla 23)

Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos al analizar la estancia hospitalaria. La mediana fue de 17 días (rango intercuartil: 11-27) para los no obesos y de 17 días (rango intercuartil: 12-28) para los obesos ( $p = 0,43$ ). (tabla 23)

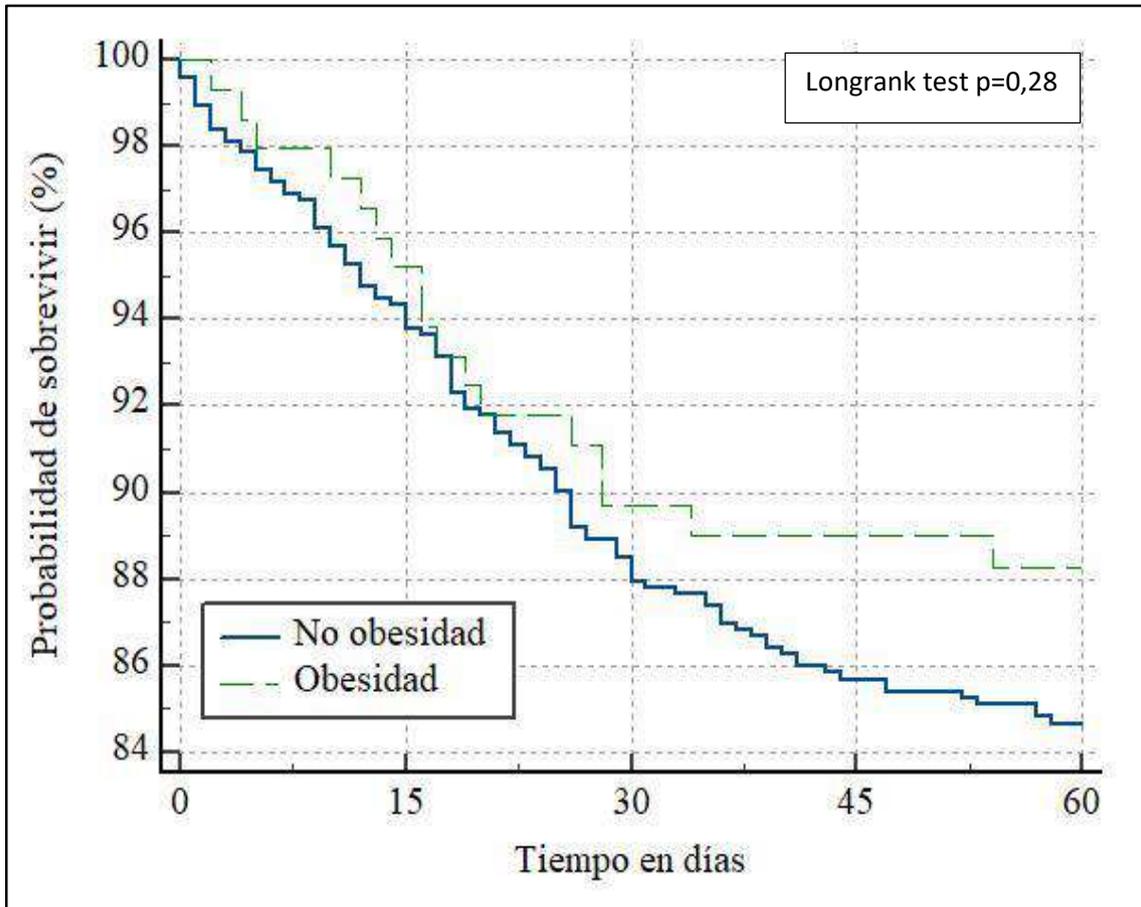
Por último, al evaluar la mortalidad a 90 días, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Fue del 16,6% en los no obesos y del 13,3% en los obesos ( $p = 0,32$ ). (tabla 23).

Las curvas de supervivencia, no mostraron diferencias en la probabilidad de sobrevivir a los 28, 60 y 90 días entre pacientes obesos y no obesos (Longrank test  $p=0,76$ ;  $p=0,28$  y  $p=0,26$  respectivamente) (figuras 11A, 11B y 11C).

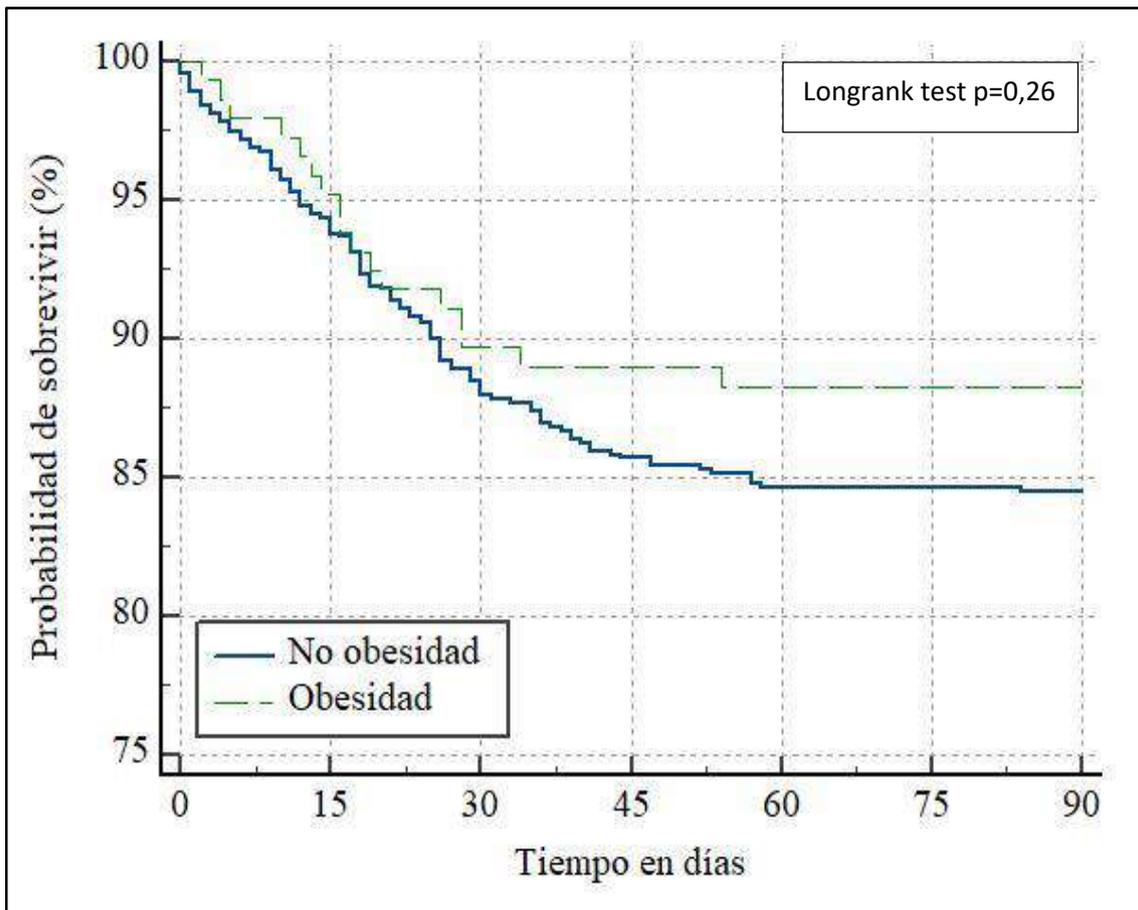
**Figura 11A: Curva de supervivencia a 28 días de los enfermos categorizados en pacientes con obesidad y sin obesidad.**



**Figura 11B: Curva de supervivencia a 60 días de los enfermos categorizados en pacientes con obesidad y sin obesidad.**



**Figura 11C: Curva de supervivencia a 90 días de los enfermos categorizados en pacientes con obesidad y sin obesidad.**



## Estudio de las diferentes pautas de corticoides empleadas en la infección grave por SARS-CoV-2 durante las seis oleadas de la pandemia

El estudio de las diferentes pautas de corticoides empleadas se realizó sobre 539 pacientes, aquellos que ingresaron entre marzo de 2020 y junio de 2021.

En esta cohorte la edad media fue de 63 años (DE: 14), el 68,3% eran hombres (n=368) y se observó que el 50,8% tenían HTA, el 21,7% diabetes mellitus, el 21,0% obesidad, el 34,9% dislipemia y el 31,5% eran fumadores o exfumadores. La mediana de la Pa/Fi al ingreso en UCI fue de 139, con un rango intercuartílico de 103-180. La mediana de la creatinina cinasa fue de 109 U/L (rango intercuartílico: 54-302) y la mediana del dímero D fue de 917 ng/mL (rango intercuartílico: 553-1.883). (tabla 24)

Durante la estancia en UCI se observó un amplio uso de tratamientos, como el inmunomodulador combinado con Tocilizumab y corticoides (73,3%), VM (70,1%), cánulas nasales de alto flujo (58,8%), maniobras de decúbito prono (57,2%), vasopresores (44,9%), tratamiento con plasma de convalecientes (33,4%), Remdesivir (11,9%), óxido nítrico inhalado (5,9%), técnicas de reemplazo renal (4,6%) y ECMO (0,9%). (tabla 24)

La mediana de la estancia en UCI fue de 9 días, con un rango intercuartílico de 5-18; con mortalidad en UCI del 13,1% a los 28 días (tabla 24).

Al analizar las diferencias entre los 4 grupos terapéuticos analizados, se observa que la mediana de edad varió significativamente ( $p = 0,03$ ) entre los grupos, siendo de 66 años para los que no habían recibido corticoides, 64 años para los tratados con dexametasona 6 mg/día, 69 años para los tratados con dexametasona >6 mg/día y 68 años para los

tratados con metilprednisolona 40-80 mg/día. Respecto al sexo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (tabla 25).

En cuanto a las principales comorbilidades, se registraron variaciones en la prevalencia de obesidad, con un 10% en el grupo que no había recibido corticoides, 25% en los tratados con dexametasona 6 mg/día, 15% los tratados con dexametasona > 6 mg/día y 29% en el grupo tratado con metilprednisolona 40-80 mg/día, ( $p < 0,01$ ). Además, se evidenciaron diferencias significativas ( $p = 0,02$ ) en los niveles de Pa/Fi al ingreso en UCI, con una mediana de 112 en el grupo sin corticoides, 146 en los que recibieron dexametasona 6 mg/día, 138 en los de dexametasona >6 mg/día y 145 en el grupo tratado con metilprednisolona 40-80 mg/día (tabla 25).

En los datos de laboratorio al ingreso en UCI, se observaron diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) en los niveles de CK y dímero D entre los diferentes grupos de tratamiento con corticoides (tabla 25).

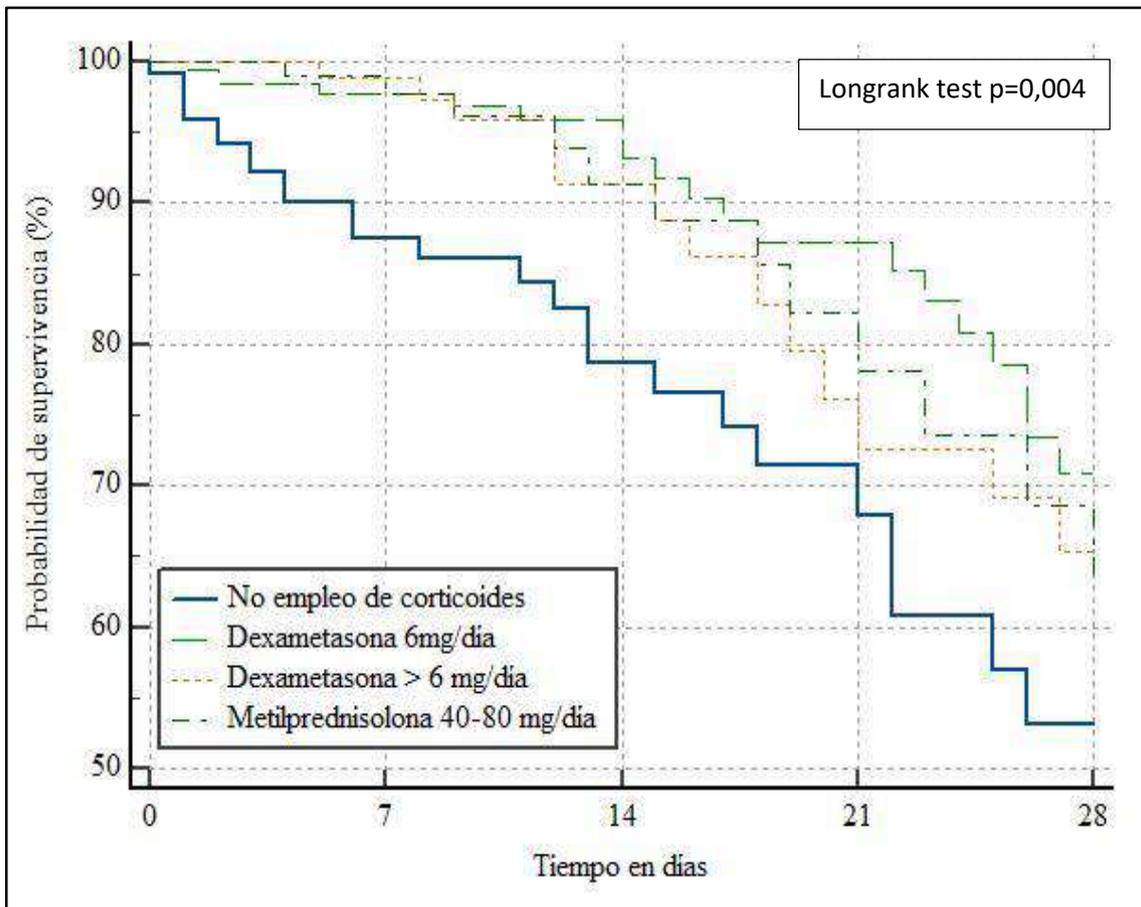
En los tratamientos adyuvantes antivirales durante la estancia en UCI, se encontraron diferencias significativas en el empleo de plasma hiperinmune ( $p < 0,01$ ) y tocilizumab ( $p = 0,04$ ). Además, se registraron diferencias significativas en el empleo de CNAF al ingreso en UCI ( $p < 0,01$ ), de VM ( $p < 0,01$ ) y de maniobra de decúbito prono ( $p < 0,01$ ). La estancia en UCI también varió significativamente entre los grupos ( $p < 0,01$ ) (tabla 25).

Al analizar el efecto del tratamiento recibido sobre la mortalidad (tabla 26), se observó un efecto protector para la dexametasona a dosis de 6 mg/día, reduciendo esta dosis un 60% el riesgo de muerte a corto plazo respecto al grupo no tratado con corticoides RR de 0,40 (IC 95%: 0,15-1,02,  $p=0,05$ ). La misma terapia (dexametasona) a dosis más

altas ( $>6$  mg/día) mostró un descenso del riesgo del 46% aunque no alcanzó significación estadística (RR : 0,54 (IC 95%: 0,21-1,37,  $p=0,19$ ). Por otro lado, para la dosis de metilprednisolona (40-80 mg/día), se obtuvo un RR de 0,51 (IC 95%: 0,20-1,27,  $p=0,15$ ), también sin alcanzar significación. En cuanto a las características de los pacientes, la edad mostró una asociación significativa con la mortalidad a corto plazo en la UCI (RR: 1,06, IC 95%: 1,02-1,10,  $p<0,01$ ). Por cada año de vida, se observó un ligero aumento (2%) en el riesgo de mortalidad. Por otro lado, la obesidad no mostró una asociación significativa con la mortalidad (RR: 1,66, IC 95%: 0,76-3,62,  $p=0,19$ ) (tabla 26).

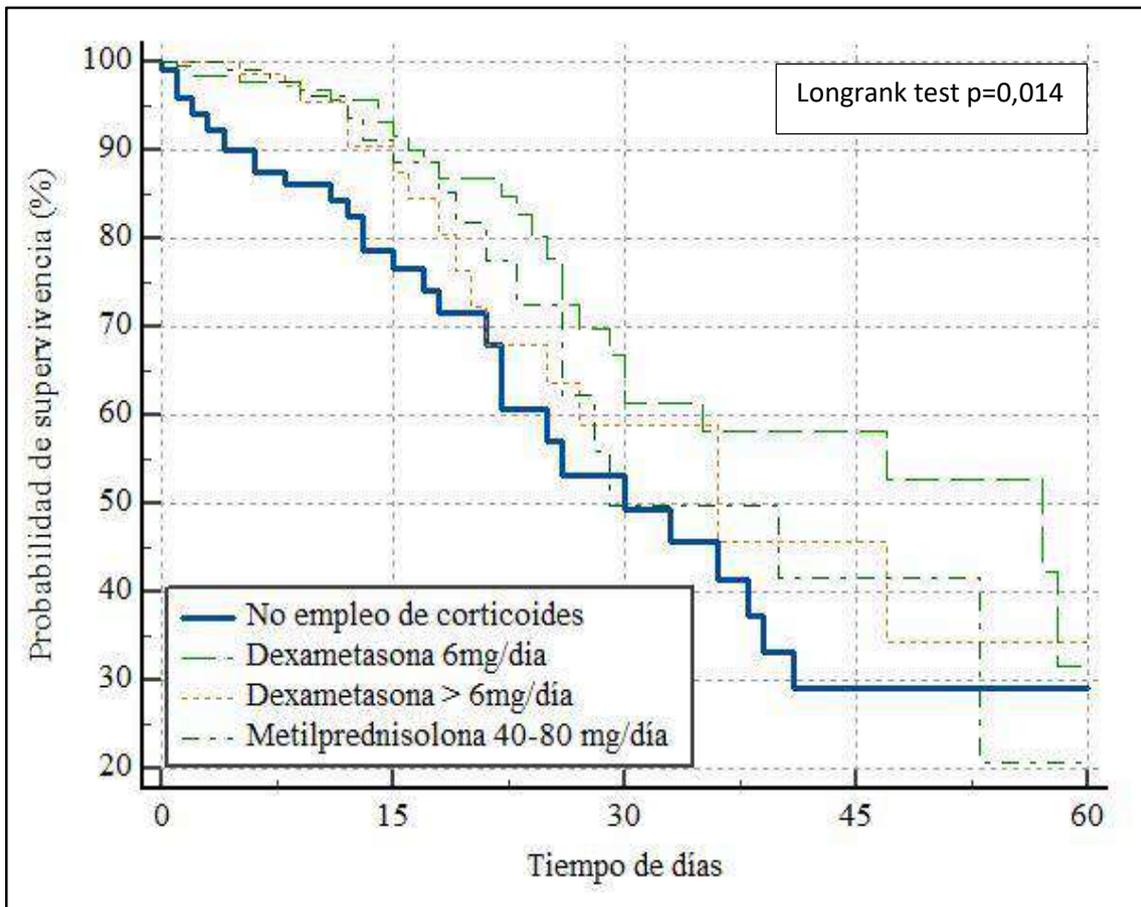
En el análisis de supervivencia, la comparación mediante las curvas de Kaplan-Meier a 28, 60 y 90 días de seguimiento, evidenciaron una diferencia entre grupos como se observa en la figura 12A, 12B y 12C (Long-Rank Test:  $p=0,004$ ;  $p=0,014$ ;  $p=0,002$  respectivamente).

**Figura 12A. Curvas de supervivencia a 28 días para pacientes categorizados en 4 grupos según el tratamiento con corticoides.**



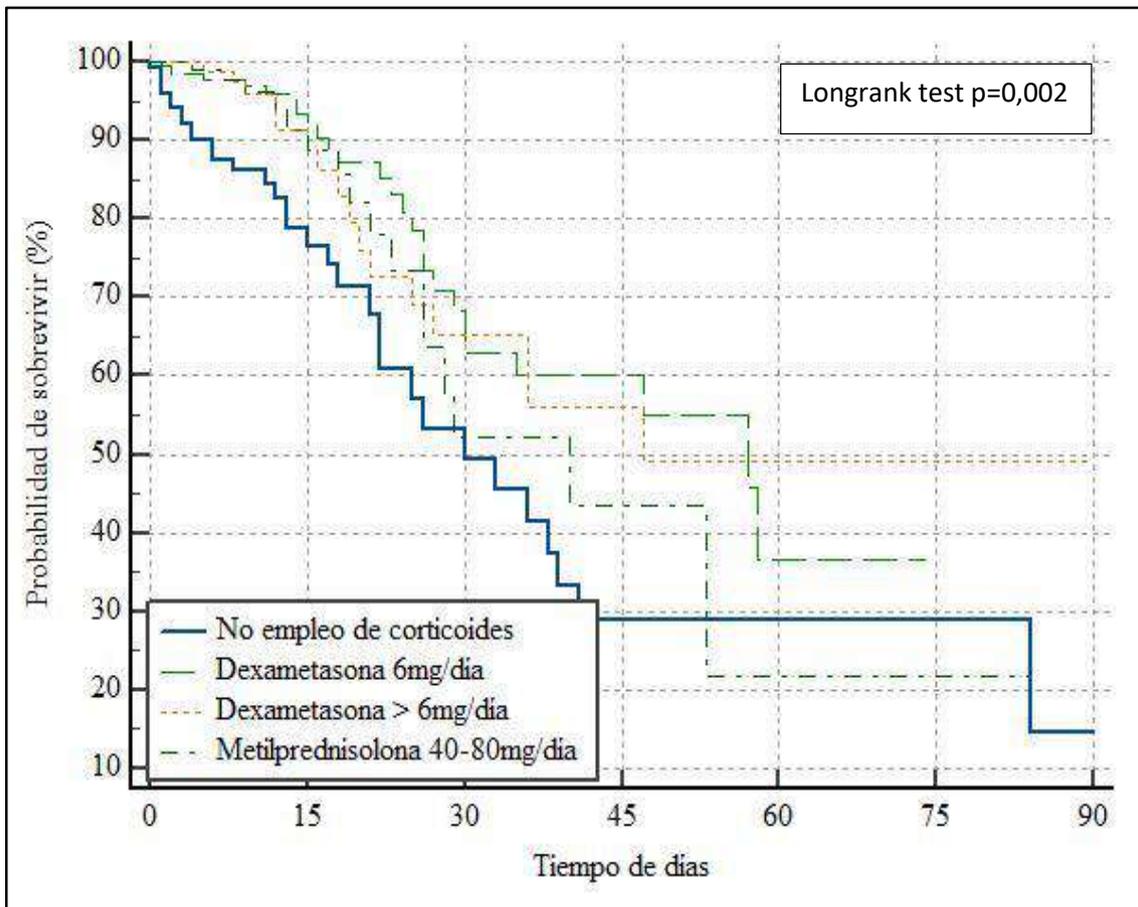
Pie de figura: Curvas de supervivencia a 28 días para pacientes categorizados en 4 grupos: (1) pacientes que no recibieron tratamiento corticoideo durante su estancia en UCI; (2) pacientes tratados con 6 mg/día de dexametasona hasta 10 días; (3) pacientes que recibieron >6 mg/día de dexametasona; y (4) pacientes manejados con dosis bajas de metilprednisolona (40 a 80 mg/día) durante un periodo de 3 a 5 días.

**Figura 12B. Curvas de supervivencia a 60 días para pacientes categorizados en 4 grupos según el tratamiento con corticoides.**



Pie de figura: Curvas de supervivencia a 60 días para pacientes categorizados en 4 grupos: (1) pacientes que no recibieron tratamiento corticoideo durante su estancia en UCI; (2) pacientes tratados con 6 mg/día de dexametasona hasta 10 días; (3) pacientes que recibieron >6 mg/día de dexametasona; y (4) pacientes manejados con dosis bajas de metilprednisolona (40 a 80 mg/día) durante un periodo de 3 a 5 días.

**Figura 12C. Curvas de supervivencia a 90 días para pacientes categorizados en 4 grupos según el tratamiento con corticoides.**



Pie de figura: Curvas de supervivencia a 90 días para pacientes categorizados en 4 grupos: (1) pacientes que no recibieron tratamiento corticoideo durante su estancia en UCI; (2) pacientes tratados con 6 mg/día de dexametasona hasta 10 días; (3) pacientes que recibieron >6 mg/día de dexametasona; y (4) pacientes manejados con dosis bajas de metilprednisolona (40 a 80 mg/día) durante un periodo de 3 a 5 días.

## Duración de la primera maniobra de decúbito prono (PDP) y su asociación con la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave en la enfermedad por SARS-CoV-2

Se realizó alguna maniobra de PDP durante el ingreso en UCI, en las 6 olas de la pandemia, en 300 enfermos (33% del total de pacientes incluidos en el estudio). Después de depurar los datos se analizaron 271 pacientes. 111 pacientes (41%) fueron categorizados en el primer tercil de duración de la primera maniobra de PDP, 95 (35%) en el segundo y 65 (24%) en el tercero.

La mediana de la duración del PDP en el primer tercil fue de 14 horas (IC95%: 10-16 horas), en el segundo de 19 horas (IC95%: 18-20 horas) y en el tercero de 22 horas (IC95%: 21-24 horas).

En términos del periodo de tiempo de las oleadas, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes divididos en terciles. La distribución de las oleadas fue similar en los tres terciles ( $p = 0,36$ ). En las comorbilidades, tampoco se encontraron diferencias significativas en la edad, sexo, vacunación, HTA, obesidad, diabetes, dislipidemia, tabaquismo ni en el consumo de alcohol. Sin embargo, si las hubo ( $p = 0,04$ ) en la incidencia de enfermedad renal crónica (IRC). El primer tercil presentó una incidencia del 9%, el segundo del 5% y en el tercero no hubo ningún caso de IRC. (tabla 27)

En cuanto a los biomarcadores analizados, solo la proteína C reactiva (PCR) mostró diferencias significativas entre los terciles. El primer tercil tuvo una media de PCR de 16

mg/dL (DE: 7-22), el segundo de 10 (DE: 5-18), y el tercero de 13 (DE: 8-24) ( $p = 0,02$ ). Los otros biomarcadores, como CK, dímero D, ferritina, IL-6, troponina y LDH, no mostraron diferencias significativas entre los terciles. (tabla 27)

La IRA fue el principal motivo de ingreso en la UCI, en el 94% de los casos en el primer tercil y en el 98% en el segundo y tercero, sin diferencias significativas entre ellos. En las variables asociadas a la insuficiencia respiratoria, la mediana de Pa/Fi al ingreso en la UCI mostró diferencias significativas ( $p < 0,05$ ), siendo más baja en el primer y tercer tercil que en el segundo: 120 mmHg (91-144) en el primer tercil, 142 mmHg (106-169) en el segundo y 120 mmHg (86-147) en el tercero. (tabla 28)

En relación con las acciones terapéuticas, se observa que el empleo previo de CNAF en la UCI difiere significativamente entre los terciles, 45% en el primer tercil, 52% en el segundo y 32% en el tercero ( $p = 0,05$ ). Además, se encontraron diferencias significativas ( $p = 0,02$ ) en la duración de la CNAF: 45 horas (17-72) en el primer tercil, 46 horas (14-72) en el segundo y 15 horas (11-24) en el tercero. (tabla 28)

En la VM no se encontraron diferencias significativas entre los terciles en variables como el volumen corriente, la frecuencia respiratoria, la PEEP, la presión meseta ni en la presión de conducción (DP). (tabla 28)

En cuanto a las terapias empleadas frente al SARS-CoV-2, no se encontraron diferencias significativas en el uso de Remdesivir, corticoides, Tocilizumab y Plasma de convalecientes entre los terciles. Finalmente, en lo que respecta a las terapias empleadas durante la estancia en la UCI, no se observaron diferencias significativas en el uso de fármacos vasoactivos, terapias de reemplazo renal continuo (TRRC), oxigenador de

membrana extracorpórea (ECMO) ni óxido nítrico inhalado (iNO) entre los terciles. (tabla 28)

La mediana de días de VM fue de 14 (7-24) en el primer tercil, 13 (8-25) en el segundo y 12 (8-19) en el tercero, sin diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,74$ ). La mediana de la estancia en UCI fue de 17 días (10-27) en el primer tercil, 17 (10-30) en el segundo y 15 (10-27) en el tercero, sin diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,88$ ). (tabla 29)

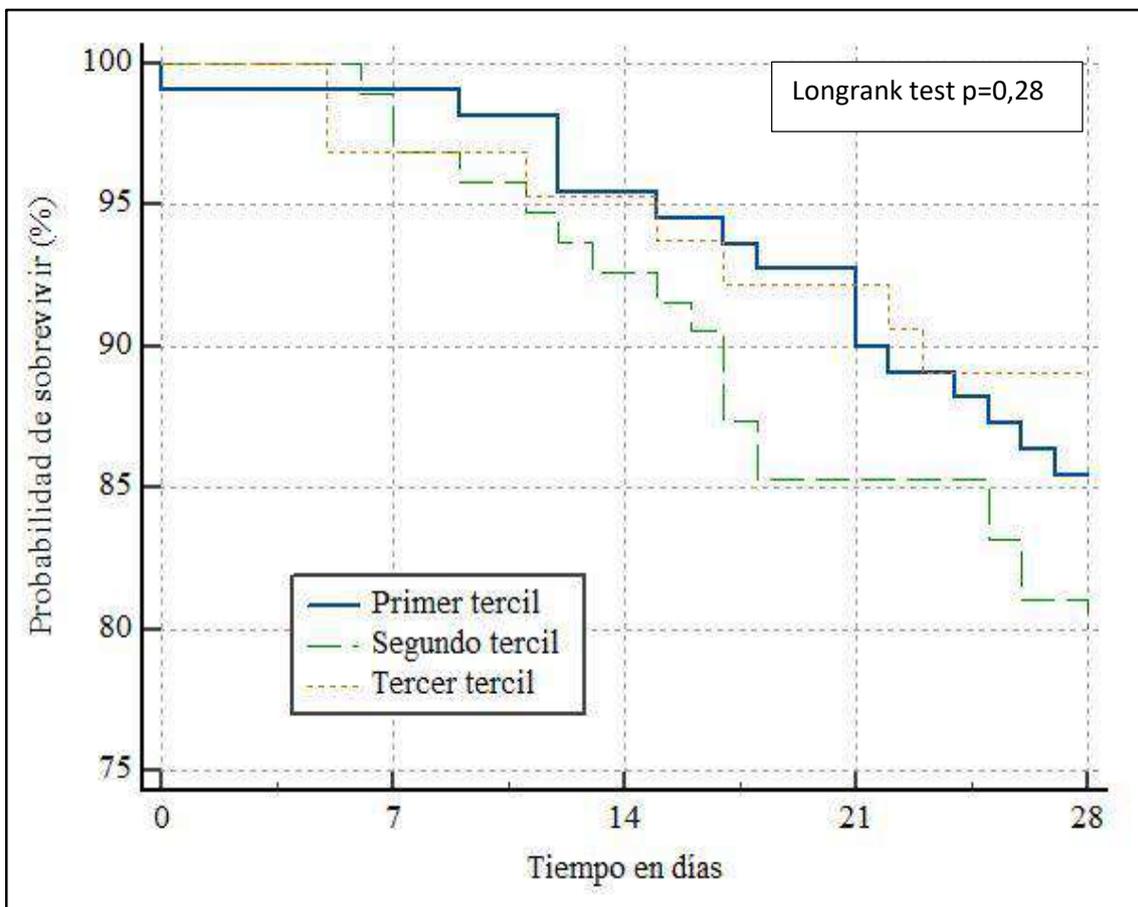
Se observó una mayor incidencia de neumonía y traqueobronquitis asociadas a VM (NAVM/TAVM) en el segundo tercil (64%) en comparación con el primero (56%) y el tercero (46%), aunque sin alcanzar significancia estadística ( $p = 0,08$ ). No se observaron diferencias significativas entre los terciles en cuanto al diagnóstico de TEP, con una incidencia del 6% en el primer tercil, 4% en el segundo y 5% en el tercero ( $p = 0,77$ ). La proporción de pacientes a los que se realizó traqueostomía fue similar entre los tres terciles, con un 20% en el primer tercil, 21% en el segundo y 17% en el tercero, sin diferencias significativas ( $p = 0,81$ ). (tabla 29)

La mortalidad a los 90 días fue del 24% en el primer tercil, del 28% en el segundo y del 14% en el tercero. Aunque se observó una menor mortalidad en el tercer tercil, esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0,10$ ). (tabla 29)

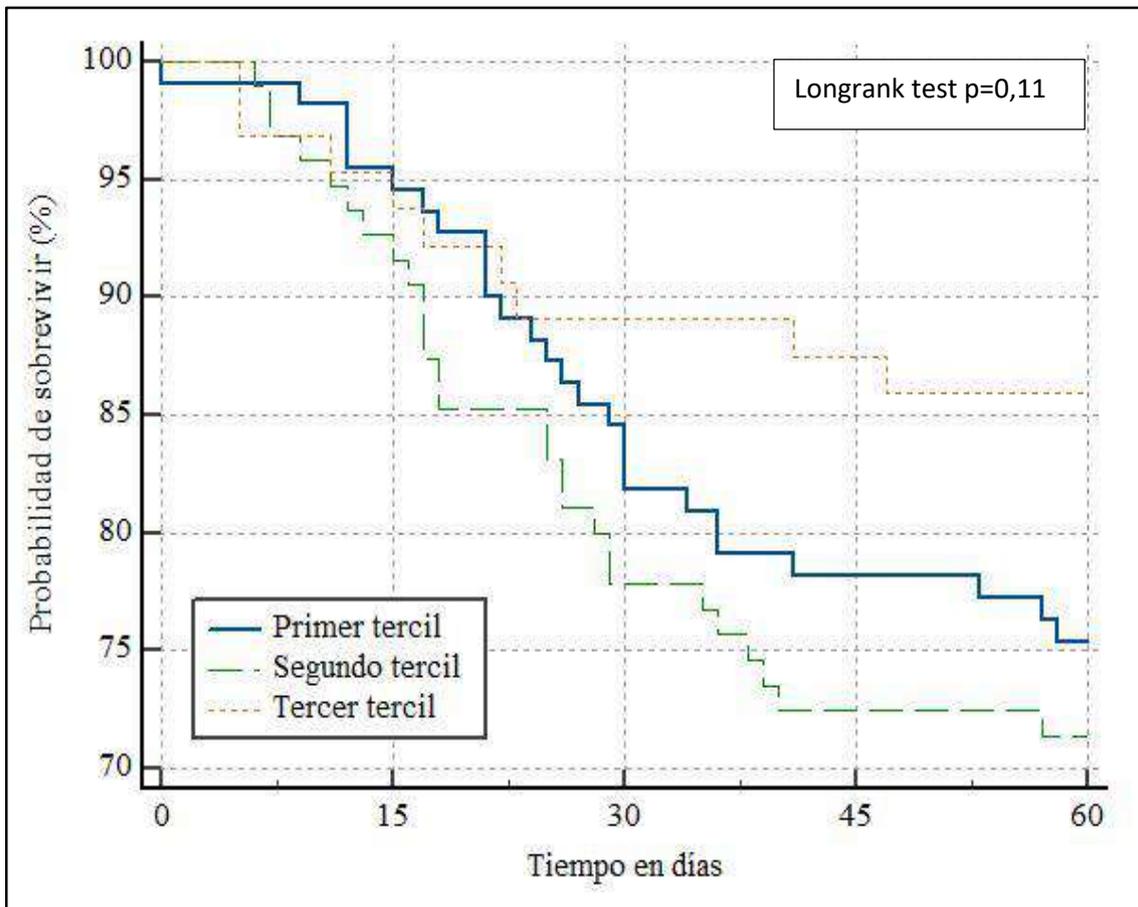
El análisis de las medias de supervivencia, fue para el primer tercil, de 74 días, con un error estándar (SE) de 2,687 y un IC 95% entre 69 y 79 días; en el segundo tercil, fue ligeramente menor, de 71 días, con un SE de 3,191 y un IC95% entre 64 y 77 días y en contraste, el tercer tercil exhibió la media de supervivencia más alta, alcanzando los 80

días, con un SE de 3,085 y un IC95% entre 74 y 86 días. Utilizando la metodología de Kaplan-Meier y realizando la comparación de las curvas de supervivencia a 28, 60 y 90 días, mediante la prueba de Logrank, no se encontró significancia estadística ( $p=0,28$ ;  $p=0,11$  y  $p=0,11$  respectivamente) (Figuras 13A, 13B y 13C).

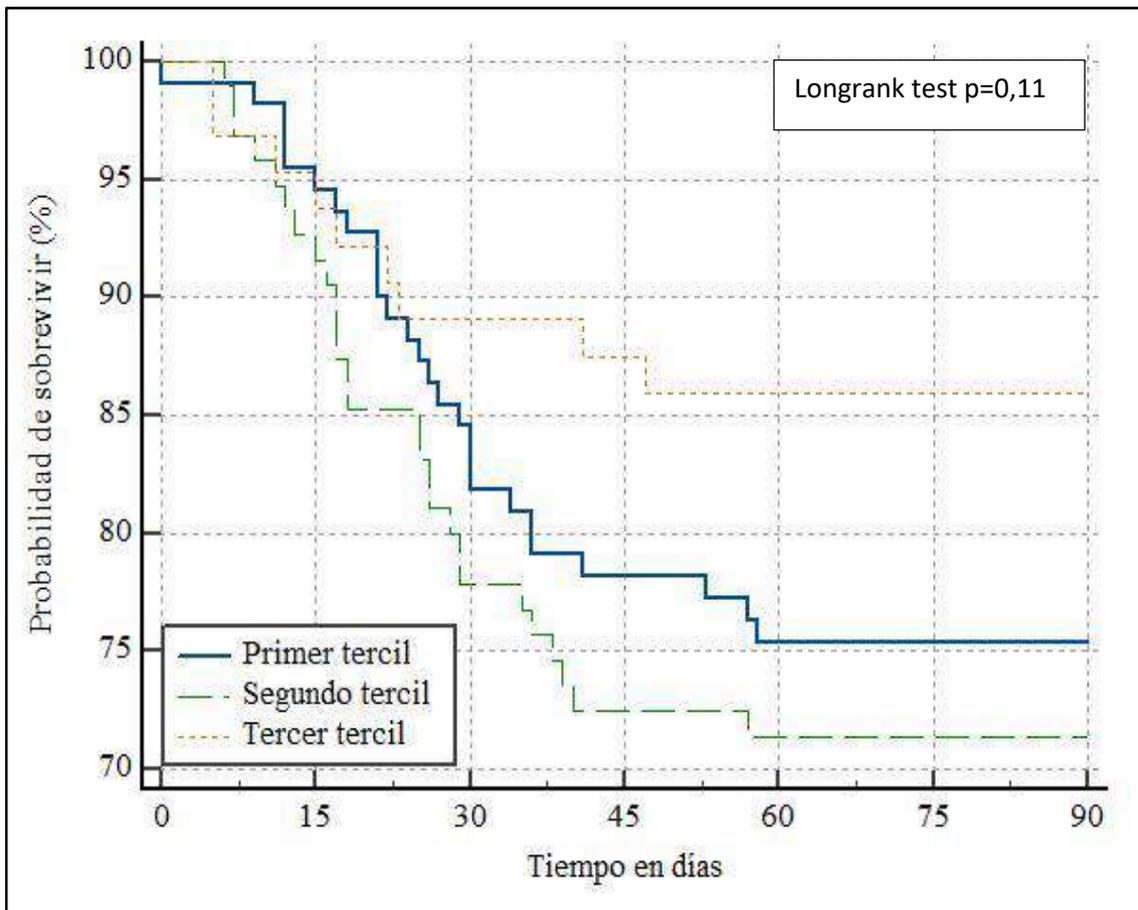
**Figura 13A: Curva de supervivencia Kaplan-Meier a 28 días categorizada según terciles de tiempo de duración de PDP.**



**Figura 13B: Curva de supervivencia Kaplan-Meier a 60 días categorizada según terciles de tiempo de duración de PDP.**



**Figura 13C: Curva de supervivencia Kaplan-Meier a 90 días categorizada según terciles de tiempo de duración de PDP.**



Finalmente, en el análisis de Regresión de Cox para examinar el tiempo de supervivencia, con un enfoque en el seguimiento a 90 días, el modelo incluyó variables como la edad, donde se observó que un incremento de un año en la edad se asoció con un aumento del 7,0% en el riesgo de mortalidad a los 90 días (HR = 1,07; IC95%: 1,03-1,10); los pacientes que requirieron ECMO presentaron un riesgo 4,42 veces mayor de

mortalidad en comparación con aquellos que no la necesitaron (HR = 4,42; IC95%: 1,52-12,82); el número de sesiones de pronación también mostró una asociación significativa con la supervivencia a los 90 días: los pacientes que recibieron entre 2 y 5 sesiones de pronación tuvieron un riesgo 2,19 veces mayor de mortalidad que los que recibieron solo una sesión (HR = 2,19; IC 95%: 1,07-4,49); y aquellos que recibieron más de 5 sesiones multiplicaron por 6 el riesgo de mortalidad en comparación con el grupo de referencia (HR = 6,05; IC 95%: 2,78-13,16); el valor de Pa/Fi al ingreso en UCI se asoció significativamente con la supervivencia, por cada unidad de aumento, se observó un aumento del 0,68% en la supervivencia a los 90 días (HR = 1,00; IC95%: 1,00-1,01). El índice de concordancia de Harrell fue de 0,745 (IC95%: 0,68-0,80). No fueron incluidas en el modelo las variables: sexo, valor de PCR, IL-6, TAVM/NAVVM, la IRC, el empleo ni la duración de CNAF ni los diferentes terciles de tiempo de duración del primer PDP.

## Análisis de la Energía Mecánica (PM) en las primeras 24 horas en pacientes ventilados con insuficiencia respiratoria secundaria a infección por SARS-CoV-2

En el período analizado (marzo 2020 a marzo de 2022), ingresaron un total de 911 enfermos en el SMI con enfermedad por SARS-CoV-2. De los 552 pacientes que cumplían criterios de inclusión (pacientes con VM en el periodo marzo 2020- marzo 2022) se seleccionó una muestra de 253 enfermos en los que se recogió la información sobre PM aplicada en las primeras 24 horas de VM., lo que permitió subdividirlos en dos grupos en virtud de la PM: Grupo  $MP < 17$  J/min y Grupo  $MP \geq 17$  J/min. La distribución por oleadas fue: 35 (14%) en la 1ª, 63 (25%) en la 2ª, 52 (20%) en la 3ª, 42 (16%) en la 4ª, 16 (6%) en la 5ª y 45 (17%) en la 6ª. (tabla 30)

Se observó que la mediana de edad de los pacientes fue de 64 años, con un rango intercuartílico de 57 a 72 años. El 29% eran mujeres (n=74). Respecto a las principales co-morbilidades, se encontró que el 49% tenía HTA, el 19% obesidad, el 22% diabetes mellitus, el 29% dislipemia y el 35% eran fumadores o exfumadores (tabla 30).

La mediana de la relación Pa/Fi al ingreso en UCI fue de 131 mmHg, con un rango intercuartílico de 100 a 164 mmHg. Asimismo, el 51% de los pacientes recibieron GNAF, el 5% terapia de reemplazo renal (TRR), el 52% recibió terapia de decúbito prono y el 77% corticoides. Además, el 4% de los pacientes fueron diagnosticados de TEP durante su estancia en el SMI. En este grupo la mediana de días de VM fue de 9, con un rango intercuartílico de 6 a 17 días, y la mediana de la estancia en UCI fue de 13 días, con un rango intercuartílico de 9 a 23 días (tabla 30).

Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de la energía mecánica aplicada en las primeras 24h:  $MP < 17$  J/min y  $MP \geq 17$  J/min. El primero ( $MP < 17$  J/min) tuvo 71 pacientes: 13 (18,31%) en la 1ª oleada, 26 (36,62%) en la 2ª, 10 (14,08%) en la 3ª, 7 (9,85%) en la 4ª, 2 (2,81%) en la 5ª y 13 (18,13%) en la 6ª. El otro grupo ( $MP \geq 17$  J/min) estuvo conformado por 182 pacientes: 22 (12,08%) en la 1ª oleada, 37 (20,33%) en la 2ª, 42 (23,07%) en la 3ª, 35 (19,23%) en la 4ª, 14 (7,69%) en la 5ª y 32 (17,58%) en la 6ª ( $p=0,54$ ) (tabla 31).

En cuanto a las características clínico-epidemiológicas, la mediana de edad en el Grupo  $MP < 17$  J/min fue de 67 años, con un rango intercuartílico de 58 a 73 años, mientras que en el Grupo  $MP \geq 17$  J/min fue de 63 años, con un rango intercuartílico de 57 a 71 años; y el porcentaje de hombres fue superior en el Grupo  $MP < 17$  J/min (59% frente a 75% en el Grupo  $MP \geq 17$  J/min,  $p=0,01$ ). No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de HTA, obesidad, diabetes, dislipemia ni tabaquismo entre los dos grupos (tabla 31).

En cuanto a los marcadores de laboratorio, la CK, el dímero-D (DD), la ferritina, la IL-6 y la LDH no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, la PCR presentó niveles más altos en el Grupo  $MP \geq 17$  J/min ( $p=0,03$ ) (tabla 31).

La IRA fue el motivo de ingreso predominante en ambos grupos, el 100% en el Grupo  $MP < 17$  J/min y el 98% en el Grupo  $MP \geq 17$  J/min ( $p=0,21$ ). En cuanto a la relación Pa/Fi al ingreso en la UCI, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ( $p=0,37$ ). La mediana de Pa/Fi fue de 123 mmHg (rango intercuartílico: 100-170 mmHg)

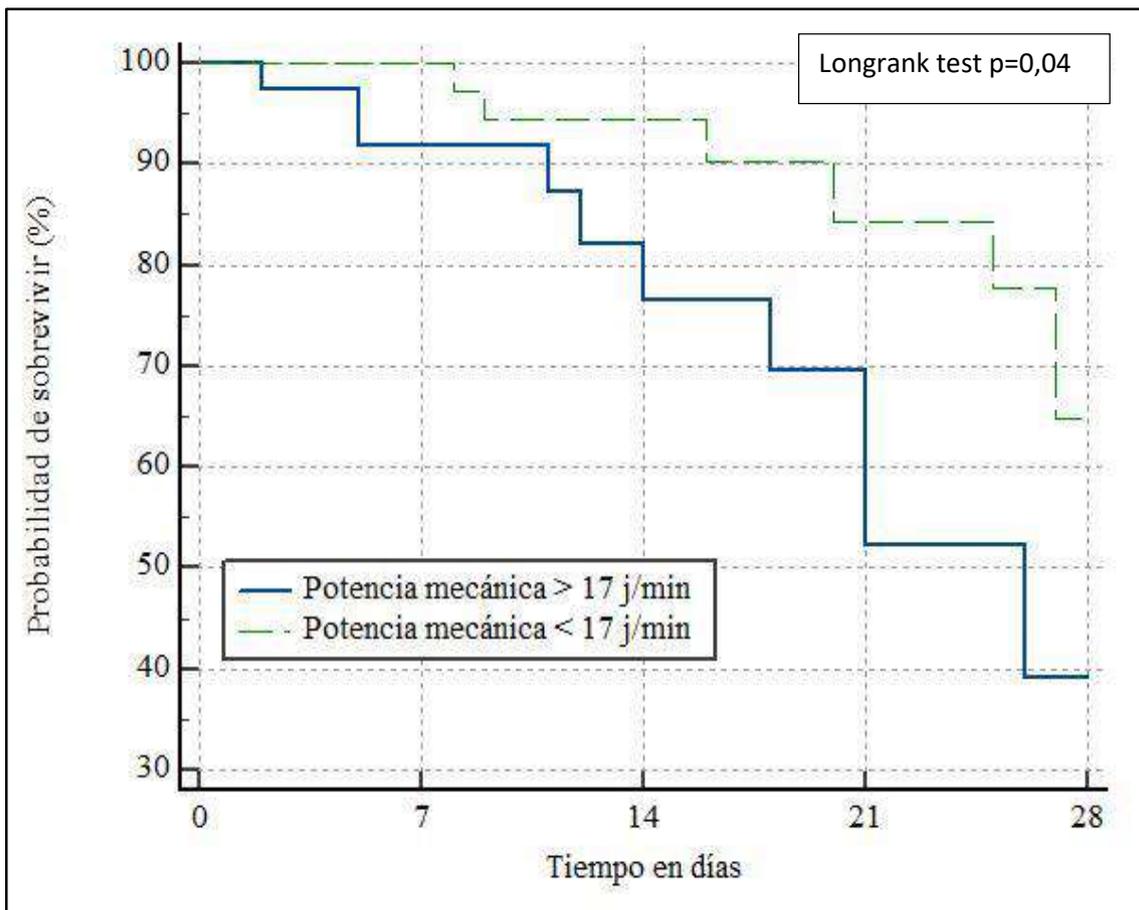
en el Grupo  $MP < 17$  J/min y de 134 mmHg (rango intercuartílico: 104-163 mmHg) en el Grupo  $MP \geq 17$  J/min (tabla 32).

No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en el empleo previo de GNAF, decúbito prono, Remdesivir, corticoides, vasopresores o inotrópicos, ni terapias de reemplazo renal continuo (TRRC). En todos estos aspectos, las proporciones fueron similares entre los dos grupos, con valores de p entre 0,55 y 0,89 (tabla 32).

En relación a los parámetros ventilatorios, si se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. El Grupo  $MP < 17$  J/min presentó una mediana de volumen corriente de 450 ml (rango intercuartílico: 425-477 ml), mientras que en el Grupo  $MP \geq 17$  J/min fue de 475 ml (rango intercuartílico: 450-490 ml) ( $p < 0,05$ ). Además, se observó una diferencia significativa en la mediana de FR entre los dos grupos ( $p < 0,05$ ), con 16 rpm (rango intercuartílico: 15-18 rpm) en el Grupo  $MP < 17$  J/min y 18 rpm (rango intercuartílico: 16-19 rpm) en el Grupo  $MP \geq 17$  J/min. Otras variables ventilatorias, como la presión pico, la compliancia y la driving pressure, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 33).

En cuanto a la evolución clínica, hubo más diagnósticos de neumotórax en el Grupo  $MP \geq 17$  J/min (17% vs 0%;  $p < 0,05$ ). La mortalidad a los 28 días fue superior en el Grupo  $MP \geq 17$  J/min (15% vs 10%) aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p = 0,32$ ) (tabla 33). En el análisis de supervivencia, la comparación mediante Kaplan-Meier a 28 días de seguimiento, evidenció una diferencia entre grupos como se observa en la figura 12 (Long-Rank Test:  $p = 0,04$ ).

**Figura 14: Curva de supervivencia Kaplan-Meier a 28 días categorizada según potencia mecánica registrada en las primeras 24 horas de VM.**



Tablas de resultados

Tabla 6. Principales variables epidemiológicas de la cohorte analizada.

	<b>Cohorte total n=894</b>
<b>Periodo de tiempo</b>	
1ª oleada, n (%)	67 (7,5%)
2ª oleada, n (%)	161 (18%)
3ª oleada, n (%)	185 (27%)
4ª oleada, n (%)	130 (14,5%)
5ª oleada, n (%)	130 (14,5%)
6ª oleada, n (%)	221 (24,5%)
<b>Procedencia de pacientes</b>	
Urgencia/Emergencias, n (%)	101 (11%)
Planta de Hospitalización, n (%)	548 (61%)
Otro centro Hospitalario, n (%)	200 (22%)
<b>Edad, mediana (p25-75)</b>	64 (53-72)
<b>SOFA, media (DE)</b>	4 (2)
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	624 (70%)
<b>HTA, n (%)</b>	392 (44%)
<b>ERC, n (%)</b>	45 (5%)
<b>Obesidad, n (%)</b>	146 (16%)
<b>Diabético, n (%)</b>	174 (19%)
<b>Dislipemia, n (%)</b>	197 (22%)
<b>Hábito alcohólico, n (%)</b>	76 (8,5%)
<b>Trasplante de órgano sólido, n (%)</b>	10 (1%)
<b>Fumador/exfumador, n (%)</b>	266 (30%)
<b>Estado de vacunación al ingreso en UCI</b>	

	<b>Cohorte total n=894</b>
No vacunados, n (%)	683 (76%)
Pauta de vacunación incompleta, n (%)	32 (3%)
Pauta de vacunación completa, n (%)	179 (20%)

SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment, HTA: hipertensión arterial, ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 7. Determinaciones de biomarcadores al ingreso en UCI de la cohorte analizada.

	<b>Cohorte total n=894</b>
<b>Dímero D</b> , media (DE)	4.498 (6077)
<b>PCR</b> , media (DE)	12 (8)
<b>Ferritina</b> , media (DE)	1.060 (625)
<b>IL-6</b> , media (DE)	79 (61)
<b>CK</b> , media (DE)	302 (649)
<b>LDH</b> , media (DE)	419 (336)
<b>Troponina</b> , media (DE)	1.060 (920)

DD: dímero-D (rango de normalidad de 0-500 ng/mL), PCR: proteína C reactiva (rango de normalidad:  $\leq$  0,5 mg/dL), ferritina (rango de normalidad: 22-322 ng/mL), IL-6: interleuquina-6 (rango de normalidad:  $\leq$  7 pg/ml), CK: creatin quinasa (rango de normalidad: 46-171 U/L), LDH: lactato deshidrogenasa (rango de normalidad: 120-246 U/L), Troponina I ultrasensible en suero (rango de normalidad:  $\leq$  40 ng/L).

Tabla 8. Variables relacionadas con la insuficiencia respiratoria y tratamientos realizados durante ingreso en UCI de la cohorte analizada.

	<b>Cohorte total n=894</b>
<b>Pa/Fi ingreso en UCI, mmHg</b> , media (DE)	146 (72)
<b>SDRA leve</b>	101 (11%)
<b>SDRA moderado</b>	510 (57%)
<b>SDRA grave</b>	156 (17%)
<b>Empleo previo CNAF</b> , n (%)	484 (54%)

	<b>Cohorte total n=894</b>
<b>Necesidad de VM, n (%)</b>	571 (64%)
<b>Pa/Fi previo IOT, media (DE)</b>	125 (39)
<b>Tratamientos</b>	
<b>Anticoagulación profiláctica, n (%)</b>	625 (70%)
<b>Antibioterapia empírica, n (%)</b>	658 (74%)
<b>Remdesivir, n (%)</b>	74 (8%)
<b>Corticoides, n (%)</b>	717 (80%)
<b>Tocilizumab, n (%)</b>	187 (21%)
<b>Vasopresores/Inotrópicos durante el ingreso en UCI, n (%)</b>	387 (43%)
<b>TRRC, n (%)</b>	46 (5%)
<b>iNO, n (%)</b>	50 (6%)
<b>ECMO, n (%)</b>	9 (1%)

Pa/Fi: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo; iNO: óxido nítrico inhalado; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea.

Tabla 9. Principales variables evolutivas de la cohorte.

	<b>Total de enfermos n=894</b>
<b>Necesidad de traqueotomía</b>	101 (11%)
<b>Días de VM, Mediana (p25-p75)</b>	9 (5-16)
<b>Estancia en UCI (días), Mediana (p25-p75)</b>	9 (4-17)
<b>Estancia hospitalaria</b>	14 (24)
<b>Mortalidad a 28 días</b>	97 (11%)
<b>Mortalidad a 60 días</b>	129 (14%)
<b>Mortalidad a 90 días</b>	130 (14%)

VM: ventilación mecánica.

Tabla 10. Número de profesionales del SMI infectados durante la pandemia.

Profesión	Nº de infectados	Porcentaje
Enfermera	31	45,6%
TCAE	21	30,9%
Médico	15	22%
Celador	1	1,5%
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100%</b>

Tabla 11. Número de profesionales sanitarios infectados por Covid en Cantabria y en el SMI en las diferentes olas.

Ola	Fechas	Cantabria*	SMI del HUMV**
1ª	14/3/20 a 21/6/20	454	1
2ª	22/6/20 a 6/12/20	802	14
3ª	7/12/20 a 14/3/21	984	28
4ª	15/3/21 a 19/6/21	998	10
5ª	20/6/21 a 13/10/21	1.171	14
6ª	14/10/21 a 27/3/22	2.869	3
<b>Total</b>	<b>14/3/20 a 27/3/22</b>	<b>7.278</b>	<b>68</b>

\*Datos ICANE. \*\*Datos del Servicio de Prevención de Riesgos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Tabla 12. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas según lugar de procedencia del ingreso en el SMI.

	<b>Urgencia Emergencias n=101</b>	<b>Planta de Hospitalización n=548</b>	<b>Otro centro Hospitalario n=200</b>	<b>p</b>
<b>Periodo de tiempo:</b>				0,19
1ª oleada	4 (4%)	46 (8%)	15 (7%)	
2ª oleada	16 (16%)	101 (18%)	38 (19%)	
3ª oleada	15 (15%)	123 (22%)	46 (23%)	
4ª oleada	13 (13%)	83 (15%)	33 (16%)	
5ª oleada	20 (20%)	75 (13%)	30 (15%)	
6ª oleada	33 (33%)	120 (21%)	38 (19%)	
<b>Edad (años), mediana (p25-75)</b>	64 (57-71)	64 (53-70)	64 (55,72)	0,60
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	73 (72%)	377 (69%)	142 (71%)	0,71
<b>HTA, n (%)</b>	41 (40%)	241 (44%)	91 (45%)	0,72
<b>Obesidad, n (%)</b>	14 (14%)	99 (18%)	31 (15%)	0,48
<b>Diabético, n (%)</b>	21 (21%)	110 (20%)	33 (16%)	0,50
<b>Dislipemia, n (%)</b>	17 (17%)	127 (23%)	48 (24%)	0,32
<b>Hábito tabáquico, n (%)</b>	17 (17%)	182 (33%)	50 (25%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Determinaciones analíticas</b>				
<b>CK (mediana p27-75)</b>	172,61 (61-397)	118 (50-249)	131,5 (56-281)	0,07
<b>DD, (mediana p27-75)</b>	1.869 (775-2.469)*	1.095 (527-1.559)	1.220 (521-1.911)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Ferritina (mediana p27-75)</b>	653 (414-1.435)	757 (466-1.451)	925 (407-1.316)	0,29
<b>IL-6 (mediana p27-75)</b>	83 (41-135)	35 (15-125)	47 (20-132)	0,06
<b>LDH (mediana p27-75)</b>	433 (317-545)*	374 (294-462)	370 (297-457)	<b>0,03</b>

HTA: hipertensión arterial; CK: creatin quinasa (rango de normalidad: 46-171 U/L), DD: dímero-D (rango de normalidad de 0-500 ng/mL), ferritina (rango de normalidad: 22-322 ng/mL), IL-6: interleuquina-6 (rango de normalidad:  $\leq 7$  pg/ml), PCR: proteína C reactiva (rango de normalidad:  $\leq 0,5$  mg/dL), LDH: lactato deshidrogenasa (rango de normalidad: 120-246 U/L).

Tabla 13. Análisis comparativo entre los enfermos categorizados según el lugar de procedencia del ingreso en el SMI y las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI.

	<b>Urgencia Emergencias n=101</b>	<b>Planta Hospitalización n=548</b>	<b>Otro centro Hospitalario n=200</b>	<b>p</b>
<b>Motivo de ingreso IRA, n(%)</b>	77 (77%)	511 (93%)	176 (88%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Pa/Fi ingreso en UCI, mmHg, Mediana (p25-75)</b>	153 (109-207)	142 (115-177)	145 (108-188)	0,51
<b>Uso previo de CNAF, n (%)</b>	38 (38%)	332 (60%)	108 (54%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>VM, n (%)</b>	63 (63%)	350 (63%)	139 (69%)	0,30
<b>Anticoagulación profiláctica, n (%)</b>	62 (62%)	411 (75%)	132 (66%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Antibioterapia empírica, n (%)</b>	64 (64%)	419 (76%)	151 (75%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>PDP, n (%)</b>	35 (35%)	191 (34%)	72 (36%)	0,95
<b>Remdesivir, n (%)</b>	8 (8%)	52 (9%)	13 (7%)	0,42
<b>Corticoides, n (%)</b>	57 (57%)	439 (80%)	150 (75%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Vasopresores/Inotrópicos, n (%)</b>	45 (45%)	239 (44%)	90 (45%)	0,43
<b>TRRC, n (%)</b>	7 (7%)	28 (5%)	8 (4%)	0,23

IRA: insuficiencia respiratoria aguda; Pa/Fi: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; PDP: terapia con maniobra de decúbito prono; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo.

Tabla 14: Análisis comparativo de los enfermos categorizados según lugar de procedencia del ingreso en el SMI y las principales variables evolutivas durante el ingreso en UCI.

	<b>Urgencia Emergencias n=101</b>	<b>Planta Hospitalización n=548</b>	<b>Otro centro Hospitalario n=200</b>	<b>p</b>
<b>Días de VM, Mediana (p25-p75)</b>	16 (5-25)	13 (5-15)	14 (5-17)	<b>0,03</b>
<b>TEP, n (%)</b>	6 (6%)	22 (4%)	12 (6%)	0,34
<b>TAVM, n (%)</b>	24 (24%)	98 (17%)	49 (24%)	0,58
<b>NAVM, n (%)</b>	10 (10%)	56 (10%)	23 (12%)	
<b>Traqueotomía, n (%)</b>	21 (21%)	54 (9%)	22 (11%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Estancia UCI (días), Mediana (p25-p75)</b>	15 (2-23)	14 (4-16)	9 (4-17)	0,42

VM: ventilación mecánica; TEP: tromboembolismo pulmonar; TAVM: traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 15: Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos de edad.

	<b>70-74 años n=153</b>	<b>75-79 años n=99</b>	<b>&gt;80 años n=49</b>	<b>p</b>
<b>Periodo de tiempo:</b>				0,09
<b>1ª oleada</b>	12 (7%)	8 (8%)	0 (0%)	
<b>2ª oleada</b>	29 (19%)	30 (30%)	15 (31%)	
<b>3ª oleada</b>	41 (26%)	19 (19%)	10 (20%)	
<b>4ª oleada</b>	13 (8%)	15 (15%)	7 (14%)	
<b>5ª oleada</b>	17 (11%)	4 (4%)	5 (10%)	
<b>6ª oleada</b>	41 (26%)	23 (23%)	12 (24%)	
<b>Edad (años), media (DE)</b>	72 (71-73)	77 (76-78)	82 (81-83)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	120 (78%)	64 (64%)	37 (74%)	0,05
<b>HTA, n (%)</b>	93 (60%)	72 (72%)	33 (66%)	0,14
<b>Obesidad, n (%)</b>	20 (13%)	11 (11%)	6 (12%)	0,89
<b>Diabético, n (%)</b>	40 (26%)	26 (26%)	14 (28%)	0,94
<b>Dislipemia, n (%)</b>	48 (31%)	30 (30%)	13 (26%)	0,81

	<b>70-74 años n=153</b>	<b>75-79 años n=99</b>	<b>&gt;80 años n=49</b>	<b>p</b>
<b>Hábito tabáquico, n (%)</b>	62 (40%)	34 (34%)	10 (20%)	0,03
<b>SOFA al ingreso en UCI, mediana (p25-75)</b>	3 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-4)	0,92
<b>No vacunado</b>	109 (71%)	73 (73%)	34 (68%)	0,60
<b>Vacunación incompleta</b>	16 (10%)	13 (13%)	4 (8%)	
<b>Vacunación completa</b>	28 (18%)	13 (13%)	11 (22%)	
<b>Biomarcadores analizados</b>				
<b>CK mediana (p27-75)</b>	87,94 (51-218)	84 (47-202)	69 (47-230)	0,62
<b>DD mediana (p27-75)</b>	986 (587-1775)	1.272 (732-2.188)	1.096 (743-2.785)	0,15
<b>Ferritina mediana (p27-75)</b>	1.137 (489-1.522)	644 (368-1.430)	794 (388-1.413)	0,19
<b>IL-6 mediana (p27-75)</b>	105 (21-135)	52 (29-123)	66 (25-132)	0,36
<b>PCR, media (DE)</b>	13 (10)	13 (10)	13 (10)	0,89
<b>Troponina mediana (p25-75)</b>	23 (8-51)	18 (8-40)	26 (13-152)	0,14
<b>LDH mediana (p27-75)</b>	377 (311-448)	362 (283-427)	335 (270-417)	0,28

SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment; HTA: hipertensión arterial; CK: creatin quinasa (rango de normalidad: 46-171 U/L), DD: dímero-D (rango de normalidad de 0-500 ng/mL), ferritina (rango de normalidad: 22-322 ng/mL), IL-6: interleuquina-6 (rango de normalidad:  $\leq 7$  pg/ml), PCR: proteína C reactiva (rango de normalidad:  $\leq 0,5$  mg/dL), Troponina I ultrasensible en suero (rango de normalidad:  $\leq 40$  ng/L); LDH: lactato deshidrogenasa (rango de normalidad: 120-246 U/L).

Tabla 16: Análisis comparativo entre grupos de edad y las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI.

	<b>70-74 años n=153</b>	<b>75-79 años n=99</b>	<b>&gt;80 años n=49</b>	<b>p</b>
<b>Motivo de ingreso IRA</b>	131 (86%)	83 (83%)	42 (84%)	0,89
<b>Pa/Fi ingreso en UCI, mmHg, Mediana (p25-75)</b>	144 (109-191)	136 (108-190)	134 (102-172)	0,49
<b>Empleo previo CNAF, n (%)</b>	85 (55%)	46 (46%)	25 (50%)	0,36
<b>VM, mediana (p25-75)</b>	11 (7-26)	10 (6-18)	10 (5-15)	0,34
<b>Anticoagulación profilác., n (%)</b>	106 (69%)	66 (66%)	26 (52%)	0,20
<b>Antibioterapia empírica, n (%)</b>	33 (21%)	19 (19%)	14 (28%)	0,65
<b>Terapia decúbito prono, n (%)</b>	49 (32%)	33 (33%)	13 (26%)	0,69
<b>Remdesivir, n (%)</b>	11 (7%)	6 (6%)	2 (4%)	0,73
<b>Corticoides, n (%)</b>	111 (72%)	67 (67%)	37 (74%)	0,55
<b>Plasma de convalecientes</b>	27	23	6	0,25
<b>Tocilizumab</b>	27	23	11	0,51
<b>Vasopresores/Inotrópicos durante ingreso en UCI, n (%)</b>	69 (45%)	53 (53%)	23 (46%)	0,73
<b>TRRC, n (%)</b>	13 (8%)	3 (3%)	2 (4%)	0,36
<b>Días de VM mediana (p25-p75)</b>	19 (20)	13 (12)	10 (7)	0,29
<b>TEP</b>	7 (4%)	4 (4%)	0 (0%)	0,54
<b>Sobreinfecciones</b>	73 (47%)	51 (51%)	21 (42%)	0,73
<b>Traqueotomía, n (%)</b>	27 (17%)	18 (18%)	5 (10%)	0,59
<b>Estancia UCI (días) mediana (p25-p75)</b>	10 (4-22)	9 (5-21)	10 (4-15)	0,65
<b>Mortalidad 28 días</b>	14 (9%)	22 (22%)	15 (30%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Mortalidad 60 días</b>	25 (16%)	26 (26%)	16 (32%)	<b>0,02</b>

IRA: insuficiencia respiratoria aguda; P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo

Tabla 17: Análisis de Regresión de Cox, supervivencia a 28 y 60 días (60 y 90 días mismo análisis puesto que no hay fallecimientos entre el día 60 y 90 de seguimiento).

	Mortalidad 28 días			Mortalidad 60 días		
	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P
<b>Edad (por año de vida)</b>	0,93	0,78-1,11	0,48	0,97	0,86-1,10	0,71
<b>Sexo, varón</b>	2,65	0,51-2,29	0,24	3,01	0,81-11,54	0,09
<b>Ferritina (por unidad)</b>	0,99	0,99-1,00	0,25	0,99	0,99-1,00	0,23
<b>HTA</b>	0,60	0,16-2,29	0,45	0,82	0,30-2,27	0,71
<b>Hábito tabáquico</b>	0,83	0,21-3,34	0,80	1,12	0,41-3,02	0,81
<b>Dimero D (por 10 unidades)</b>	0,99	0,99-1,00	0,09	1,01	1,01-1,03	0,03
<b>Troponina (por 10 unidades)</b>	1,03	1,01-1,06	0,002	1,03	1,01-1,05	0,001
<b>1ª Oleada</b>	<b>Referencia en categoría oleada</b>					
<b>2ª Oleada</b>	0,47	0,08-2,78	0,40	0,28	0,07-1,00	0,05
<b>3ª Oleada</b>	0,19	0,02-1,55	0,12	0,13	0,02-0,64	0,01
<b>4ª Oleada</b>	0,46	0,03-5,54	0,54	0,31	0,05-1,74	0,18
<b>5ª Oleada</b>	1,02	0,07-14,36	0,97	1,19	0,19-7,40	0,84
<b>6ª Oleada</b>	0,37	0,04-3,22	0,37	0,30	0,07-1,29	0,11

HTA: hipertensión arterial; DD: Dímero D;

Tabla 18. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos según su estado de vacunación.

	No vacunado, n=683	Vacunación incompleta, n=32	Vacunados, n=179	p
<b>Periodo de tiempo:</b>				
<i>1ª oleada, n (%)</i>	67 (10 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	<b>&lt;0,05</b>
<i>2ª oleada, n (%)</i>	161 (23 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
<i>3ª oleada, n (%)</i>	184 (27 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	
<i>4ª oleada, n (%)</i>	119 (17 %)	11 (34 %)	0 (0 %)	
<i>5ª oleada, n (%)</i>	73 (11 %)	12 (37 %)	45 (25 %)	
<i>6ª oleada, n (%)</i>	79 (11 %)	9 (28 %)	133 (74 %)	
<b>Comorbilidades</b>				
<i>Edad (años), mediana (p25-75)</i>	63 (52-72)	61 (53-71)	67 (60-73)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	470 (69 %)	21 (65 %)	133 (74 %)	0,31
<i>HTA, n (%)</i>	269 (39 %)	13 (40 %)	110 (61 %)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Obesidad, n (%)</i>	112 (16 %)	7 (21 %)	27 (15 %)	0,63
<i>Diabético, n (%)</i>	117 (17 %)	5 (15 %)	52 (29 %)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Dislipemia, n (%)</i>	184 (27 %)	7 (22 %)	6 (3 %)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Hábito tabáquico, n (%)</i>	168 (24 %)	11 (34 %)	87 (48 %)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Biomarcadores analizados</b>				
<i>CK (mediana p27-75)</i>	110 (55-299)	192 (51-367)	94 (53-219)	0,47
<i>DD, (mediana p27-75)</i>	896 (553-1.730)	650 (511-1.140)	898 (498-1.579)	0,18
<i>Ferritina (mediana p27-75)</i>	932 (475-1.439)	594 (274-1.511)	778 (278-1.271)	<b>0,04</b>
<i>IL-6 (mediana p27-75)</i>	61 (19-135)	52 (15-135)	22 (7-44)	<b>&lt;0,05</b>
<i>PCR, media (DE)</i>	10 (4-18)	12 (6-13)	10 (3-19)	0,70
<i>Troponina (mediana p25-75)</i>	12 (5-41)	5 (3-23)	20 (8-53)	<b>0,03</b>
<i>LDH (mediana p27-75)</i>	378 (299-466)	376 (325-467)	339 (250-438)	<b>0,01</b>

HTA: hipertensión arterial; CK: creatin quinasa (rango de normalidad: 46-171 U/L), DD: dímero-D (rango de normalidad de 0-500 ng/mL), ferritina (rango de normalidad: 22-322 ng/mL), IL-6: interleuquina-6 (rango de normalidad:  $\leq 7$  pg/ml), PCR: proteína C reactiva (rango de normalidad:  $\leq 0,5$  mg/dL), Troponina I ultrasensible en suero (rango de normalidad:  $\leq 40$  ng/L); LDH: lactato deshidrogenasa (rango de normalidad: 120-246 U/L).

Tabla 19. Análisis comparativo entre grupos de las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI, categorizados según su estado de vacunación.

	Vacunación			p
	No n=683	Incompleta n=32	Completa n=179	
<i>SDRA leve</i>	80 (12 %)	5 (18 %)	16 (10 %)	<b>&lt;0,05</b>
<i>SDRA mod</i>	405 (63 %)	17 (61 %)	88 (58 %)	0,08
<i>SDRA grave</i>	135 (21 %)	5 (18 %)	16 (10 %)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Pa/Fi al ingreso en UCI, mmHg, Mediana (p25-75)</i>	143 (109-180)	155 (113-184)	159 (126-238)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Uso previo CNAF, n (%)</i>	384 (56 %)	16 (50 %)	85 (44 %)	0,10
<i>Necesidad de VM, n (%)</i>	454 (66 %)	19 (59 %)	98 (54 %)	<b>0,01</b>
<i>Decúbito prono, n (%)</i>	266 (39 %)	6 (18 %)	28 (16 %)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Remdesivir, n (%)</i>	67 (10 %)	2 (6 %)	6 (3 %)	<b>0,01</b>
<i>Corticoides, n (%)</i>	512 (75 %)	26 (81%)	116 (65 %)	<b>0,01</b>
<i>Plasma de convalecientes</i>	177 (26 %)	3 (9 %)	0 (0 %)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Tocilizumab</i>	154 (22 %)	6 (18 %)	27 (15 %)	0,08

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; Pa/Fi: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo.

Tabla 20. Principales variables evolutivas analizadas entre los diferentes grupos categorizados en virtud del nivel de vacunación.

	Vacunación			p
	No n=683	Incompleta n=32	Completa n=179	
<i>Días de VM, mediana (p25-p75)</i>	9 (4-16)	9 (7-15)	9 (6-18)	0,30
<i>Estancia UCI (días) mediana (p25-p75)</i>	9 (4-17)	9 (3-16)	7 (3-15)	0,08
<i>Mortalidad 28 días</i>	76 (11 %)	3 (9 %)	18 (10 %)	0,88
<i>Mortalidad 60 días</i>	101 (15 %)	5 (16 %)	23 (12 %)	0,78

VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 21. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos categorizados por la presencia de obesidad.

	Pacientes no obesos n=748	Pacientes obesos n=146	p
<i>Periodo de tiempo:</i>			<b>&lt;0,05</b>
<b>1ª oleada</b>	57 (7,6 %)	10 (6,8 %)	
<b>2ª oleada</b>	127 (16,9 %)	34 (23,2 %)	
<b>3ª oleada</b>	147 (19,6 %)	38 (26 %)	
<b>4ª oleada</b>	99 (13,2 %)	31 (21,2 %)	
<b>5ª oleada</b>	122 (16,3 %)	8 (5,4 %)	
<b>6ª oleada</b>	196 (26,2 %)	25 (17,1 %)	
<i>Procedencia</i>			0,48
<b>Emergencias/Urgencias</b>	87 (12,3%)	14 (9,7%)	
<b>Planta hospitalización</b>	449 (63,6%)	99 (68,7%)	
<b>Traslado de centro</b>	169 (23,9%)	31 (21,5%)	
<b>Comorbilidades</b>			
<b>Edad (años), media(DE)</b>	61 (15)	60 (13)	0,34
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	537 (71,8%)	87 (59,6%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>HTA, n (%)</b>	303 (40,5%)	89 (60,9%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Diabético, n (%)</b>	129 (17,2%)	45 (30,8%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Dislipemia, n (%)</b>	149 (19,9%)	48 (32,8%)	<b>&lt;0,05</b>

	Pacientes no obesos n=748	Pacientes obesos n=146	p
Hábito tabáquico, n (%)	213 (28,4%)	53 (36,3%)	<b>0,05</b>
<b>Biomarcadores analizados</b>			
CK, (mediana p27-75)	108,5 (53-291,25)	103 (56,25-250,25)	0,44
Dímero D, (mediana p27-75)	940 (585,5-1.798,7)	706 (451-1.197,7)	0,07
Ferritina, (mediana p27-75)	932 (463-1.420)	915 (302-1.365)	0,27
IL-6 (mediana p27-75)	49,38 (16,72-135)	63 (15,26-125)	0,11
PCR, media (DE)	10,45 (4,5-18,35)	9,05 (3,92-17,2)	0,25
Troponina, (mediana p25-75)	14 (5-45)	13 (6-35,75)	0,26
LDH (mediana p27-75)	377 (296-469)	359,5 (265,25-444,75)	0,56

HTA: hipertensión arterial; CK: creatin quinasa (rango de normalidad: 46-171 U/L), DD: dímero-D (rango de normalidad de 0-500 ng/mL), ferritina (rango de normalidad: 22-322 ng/mL), IL-6: interleuquina-6 (rango de normalidad:  $\leq 7$  pg/ml), PCR: proteína C reactiva (rango de normalidad:  $\leq 0,5$  mg/dL), Troponina I ultrasensible en suero (rango de normalidad:  $\leq 40$  ng/L); LDH: lactato deshidrogenasa (rango de normalidad: 120-246 U/L).

Tabla 22. Análisis comparativo entre grupos categorizados según obesidad y las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI.

	Pacientes no obesos n=748	Pacientes obesos n=146	p
<b>Motivo de ingreso IRA</b>	640 (86,6%)	135 (93,1%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Pa/Fi ingreso en UCI, mediana (p25-75)</b>	146 (114-191)	142 (115-176,5)	0,06
<b>Empleo previo CNAF, n (%)</b>	403 (53,8%)	82 (56,1%)	0,61
<b>Necesidad de VM, n (%)</b>	475 (63,5%)	96 (65,7%)	0,60
<b>Desarrollo de SDRA</b>			
No SDRA	53 (7,7%)	4 (2,8%)	0,14
SDRA leve	85 (12,4%)	16 (11,5%)	
SDRA moderado	415 (60,5%)	95 (68,3%)	
SDRA grave	132 (19,2%)	24 (17,2%)	
<b>Desarrollo TEP, n (%)</b>	32 (4,3%)	8 (5,4%)	0,54
<b>Terapias empleadas</b>			
<b>Anticoagulación profiláctica, n (%)</b>	520 (71,8%)	105 (72,9%)	0,79

	<i>Pacientes no obesos n=748</i>	<i>Pacientes obesos n=146</i>	<i>p</i>
<i>Antibioterapia empírica, n (%)</i>	544 (75,2%)	114 (79,1%)	0,40
<i>Terapia decúbito prono, n (%)</i>	242 (32,3%)	58 (39,7%)	0,08
<i>Remdesivir, n (%)</i>	56 (7,4%)	19 (13%)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Corticoides, n (%)</i>	535 (71,5%)	119 (81,5%)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Plasma, n (%)</i>	140 (18,7%)	40 (27,4%)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Tocilizumab, n (%)</i>	148 (19,7%)	39 (26,7%)	0,06
<i>Vasopresores/Inotrópicos, n (%)</i>	318 (43%)	69 (47,2%)	0,45
<i>TRRC, n (%)</i>	37 (5,1%)	9 (6,2%)	0,78
<i>Traqueotomía, n (%)</i>	80 (11%)	21 (14,5%)	0,23

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo

Tabla 23. Principales variables evolutivas analizadas entre los diferentes grupos categorizados en virtud de la obesidad.

	<i>No obesos n=748</i>	<i>Obesos n=146</i>	<i>p</i>
<i>Días de VM, mediana (p25-p75)</i>	8 (5-16)	9 (4-14)	0,90
<i>Estancia UCI (días), mediana (p25-p75)</i>	9 (4-16)	9 (5-17)	0,75
<i>Estancia hospitalaria (días) mediana (p25-p75)</i>	17 (11-27)	17 (12-28)	0,43
<i>Mortalidad 90 días</i>	120 (16,6%)	19 (13,3%)	0,32

VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 24. Principales características de la cohorte de pacientes analizados que recibieron tratamiento con diferentes pautas de corticoides.

<b>Variables</b>	<b>n=539</b>
<b>Edad (media(DE))</b>	63 (14)
<b>Varones (n (%))</b>	368 (68,3%)
<b>Principales Co-morbilidades</b>	
<b>HTA (n (%))</b>	274 (50,8%)
<b>DM (n (%))</b>	117 (21,7%)
<b>Obesidad (n (%))</b>	113 (21,0%)
<b>Dislipemia (n (%))</b>	188 (34,9%)
<b>Fumador y exfumador (n (%))</b>	170 (31,5%)
<b>SOFA score al ingreso en UCI (media(DE))</b>	4 (3)
<b>Pa/Fi al ingreso en UCI (mediana (q25-75))</b>	139 (103-180)
<b>Datos de laboratorio al ingreso en UCI</b>	
<b>CK (mediana (q25-75))</b>	109 (54-302)
<b>Dímero D (mediana (q25-75))</b>	917 (553-1883)
<b>Tratamiento empleados durante estancia en UCI</b>	
<b>Tozilizumab + corticoide (n (%))</b>	395 (73,3%)
<b>Maniobras de decúbito prono (n (%))</b>	233 (57,2%)
<b>CNAF al ingreso en UCI (n (%))</b>	292 (58,8%)
<b>VMI (n (%))</b>	370 (70,1%)
<b>Vasopresores (n (%))</b>	242 (44,9%)
<b>ECMO (n (%))</b>	5 (0,9%)
<b>iNO (n (%))</b>	32 (5,9%)
<b>TRR (n (%))</b>	25 (4,6%)
<b>Plasma hiperinmune</b>	180 (33,4%)
<b>Remdesivir</b>	64 (11,9%)
<b>Estancia en UCI en días (mediana (q25-75))</b>	9 (5-18)
<b>Mortalidad en UCI a 28 días (n (%))</b>	70 (13,1%)

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score; CNAF: cánulas nasales de alto flujo; VMI: ventilación mecánica invasiva; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; iNO: óxido nítrico inhalado; TRR: técnicas de reemplazo renal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 25. Principales diferencias clínicas básicas entre los cuatro grupos de tratamiento analizados en el estudio.

Variables	No corticoide	Dexametasona		Metilpredni solona	p*
	n=123	6 mg/día N=196	> 6 mg/día N=91	40-80 mg/día N=129	
<b>Edad (mediana(p25-75))</b>	66 (54-73)	64 (54-71)	69 (57-74)	68 (58-74)	0,03
<b>Varones (n (%))</b>	79 (64%)	129 (66%)	64 (70%)	96 (74%)	0,27
<b>Co-morbilidades</b>					
<b>HTA (n (%))</b>	57 (46%)	106 (54%)	39 (43%)	72 (56%)	0,14
<b>DM (n (%))</b>	28 (23%)	47 (24%)	15 (16%)	27 (21%)	0,53
<b>Obesidad (n (%))</b>	12 (10%)	50 (25%)	14 (15%)	37 (29%)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Dislipemia (n (%))</b>	40 (32%)	70 (36%)	34 (37%)	44 (34%)	0,88
<b>Hábito tabáquico (n (%))</b>	33 (27%)	63 (32%)	28 (31%)	46 (36%)	0,50
<b>Pa/Fi al ingreso en UCI (mediana (q25-75))</b>	112 (89-184)	146 (117-180)	138 (99-177)	145 (116-187)	<b>0,02</b>
<b>Datos de laboratorio al ingreso en UCI</b>					
<b>CK (mediana (q25-75))</b>	308 (92-705)	101 (56-215)	72 (43-193)	81 (47-187)	<b>&lt;0,01</b>
<b>DD (mediana (q25-75))</b>	4.545(1.567-19.000)	743 (522-1.148)	899 (543-1.734)	780 (478-1.310)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Tratamientos adyuvantes antivirales</b>					
<b>Remdesivir n (%)</b>	12 (10%)	28 (14%)	8 (9%)	16 (12%)	0,47
<b>Plasma hiperinmune</b>	13 (10%)	86 (44%)	30 (33%)	51 (39%)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Tozilizumab (n (%))</b>	14 (11%)	33 (17%)	17 (19%)	32 (25%)	<b>0,04</b>

Variables	No corticoide	Dexametasona		Metilpredni solona	p*
	n=123	6 mg/día N=196	> 6 mg/día N=91	40-80 mg/día N=129	
<b>Tratamientos durante ingreso en UCI</b>					
<b>CNAF al ingreso en UCI (n (%))</b>	32 (26%)	137 (70%)	44 (48%)	79 (61%)	<b>&lt;0,01</b>
<b>VMI (n (%))</b>	84 (68%)	135 (69%)	76 (83%)	75 (58%)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Decúbito prono (n (%))</b>	61 (49%)	74 (38%)	51 (56%)	47 (36%)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Vasopresores (n (%))</b>	56 (45%)	87 (44%)	37 (41%)	62 (48%)	0,72
<b>ECMO (n (%))</b>	2 (2%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,32
<b>iNO (n (%))</b>	7 (6%)	15 (8%)	6 (6%)	4 (3%)	0,39
<b>TRR (n (%))</b>	12 (10%)	7 (3%)	1 (1%)	5 (4%)	<b>0,02</b>
<b>NAVVM (n (%))</b>	11 (9%)	40 (20%)	24 (26%)	14 (11%)	<b>&lt;0,01</b>
<b>TAVM (n (%))</b>	13 (10%)	18 (9%)	12 (13%)	17 (13%)	0,71
<b>Estancia en UCI, días (mediana (p25-75))</b>	8 (3-16)	9 (5-18)	11 (8-19)	8 (4-15)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Mortalidad en UCI a 28 días (n (%))</b>	26 (21%)	19 (10%)	13 (14%)	12 (9%)	<b>0,01</b>

\*valor de p, para la comparación entre los 4 grupos categorizados.

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; UCI: unidad de cuidados intensivos; CNAF: Cánulas nasales de alto flujo; VMI: ventilación mecánica invasiva; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; iNO: óxido nítrico inhalado; TRR: técnicas de reemplazo renal; TAVM/NAVVM: traqueobronquitis /neumonía asociada a ventilación mecánica.

Tabla 26. Datos del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox en el estudio de factores de riesgo para la mortalidad en UCI a los 28 días, introduciendo las variables con un valor de  $p < 0,1$  en el análisis bivalente frente a mortalidad a 28 días.

<b>Variables</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Dexametasona de 6 mg/día*</b>	0,40	0,15-1,02	<b>0,05</b>
<b>Dexametasona &gt;6 mg/día *</b>	0,54	0,21-1,37	0,19
<b>Metilprednisolona (40-80 mg/día) *</b>	0,51	0,20-1,27	0,15
<b>Edad (por año de vida)</b>	1,06	1,02-1,10	<b>&lt;0,01</b>
<b>Obesidad</b>	1,66	0,76-3,62	0,19
<b>CK al ingreso</b>	1,00	0,99-1,00	0,15
<b>Dímero D al ingreso</b>	1,00	1,00-1,00	0,94
<b>Pa/Fi al ingreso en UCI</b>	0,99	0,99-1,00	0,88
<b>Empleo de Tocilizumab</b>	0,64	0,30-1,37	0,25
<b>Empleo de Plasma hiperinmune</b>	0,69	0,33-1,42	0,32
<b>Terapia de decúbito prono</b>	0,74	0,37-1,46	0,39
<b>Empleo de TRR</b>	0,85	0,28-2,51	0,77
<b>NAVM</b>	1,02	0,51-2,03	0,95
<b>Empleo de CNAF al ingreso en UCI</b>	0,80	0,42-1,52	0,50
<b>VM durante el ingreso</b>	0,70	0,28-1,75	0,43

\* Frente al grupo de referencia de pacientes no tratados con corticoides. CK: creatin quinasa; TRR: terapias de reemplazo renal; NAVM: neumonía asociada a VM; CNAF: oxigenoterapia de alto flujo.

RR: Razón de riesgos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; UCI: unidad de cuidados intensivos; TRR: técnicas de reemplazo renal; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; CNAF: cánulas nasales de alto flujo; VMI: ventilación mecánica invasiva.

Tabla 27. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por terciles de tiempo (horas) del primer pronóstico.

	1 <sup>er</sup> tercil n=111	2 <sup>o</sup> tercil n=95	3 <sup>er</sup> tercil n=65	p
1 <sup>a</sup> oleada, n (%)	17 (15%)	8 (8%)	12 (18%)	0,36
2 <sup>a</sup> oleada, n (%)	21 (19%)	29 (30%)	14 (21%)	
3 <sup>a</sup> oleada, n (%)	29 (26%)	30 (31%)	15 (23%)	
4 <sup>a</sup> oleada, n (%)	17 (15%)	7 (7%)	10 (15%)	
5 <sup>a</sup> oleada, n (%)	10 (9%)	9 (9%)	6 (9%)	
6 <sup>a</sup> oleada, n (%)	17 (15%)	12 (13%)	8 (12%)	
<b>Comorbilidades</b>				
Edad, mediana (p25-75)	63 (55-70)	65 (56-72)	65 (53-70)	0,65
Sexo masculino, n (%)	79 (71%)	67 (70%)	47 (72%)	0,97
Vacunación completa, n (%)	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	0,63
“ incompleta, n (%)	11 (10%)	9 (9%)	4 (6%)	
No vacunados, n (%)	96 (86%)	85 (89%)	60 (92%)	
HTA, n (%)	58 (52%)	42 (44%)	26 (40%)	0,25
Obesidad, n (%)	24 (22%)	18 (19%)	10 (15%)	0,60
Diabético, n (%)	19 (17%)	19 (20%)	14 (21%)	0,75
Dislipemia, n (%)	39 (35%)	21 (22%)	19 (29%)	0,12
Hábito tabáquico, n (%)	45 (40%)	30 (31%)	22 (34%)	0,38
Consumo OH, n (%)	12 (11%)	6 (6%)	4 (6%)	0,40
IRC, n (%)	10 (9%)	5 (5%)	0 (0%)	<b>0,04</b>
<b>Biomarcadores analizados</b>				
CK (mediana p27-75)	125 (55-261)	110 (52-318)	221 (71-371)	0,23
DD, (mediana p27-75)	926 (583-2.149)	980 (646-1.773)	991 (555-3.621)	0,94
Ferritina (mediana p27-75)	803 (461-1.370)	1.004 (485-1.428)	994 (617-1.526)	0,55
IL-6 (mediana p27-75)	103 (35-135)	69 (17-135)	65 (31-108)	0,18
PCR, media (DE)	16 (7-22)	10 (5-18)	13 (8-24)	<b>0,02</b>
Troponina (med p25-75)	18 (6-48)	13 (7-41)	19 (10-61)	0,77
LDH (mediana p27-75)	403 (327-505)	402 (322-475)	396 (313-513)	0,67

HTA: hipertensión arterial; CK: creatin quinasa (rango de normalidad: 46-171 U/L), DD: dímero-D (rango de normalidad de 0-500 ng/mL), ferritina (rango de normalidad: 22-322 ng/mL), IL-6: interleuquina-6 (rango de normalidad: ≤7 pg/ml), PCR: proteína C reactiva (rango de normalidad: ≤ 0,5 mg/dL), Troponina I ultrasensible en suero (rango de normalidad: ≤40 ng/L); LDH: lactato deshidrogenasa (rango de normalidad: 120-246 U/L).

Tabla 28. Análisis comparativo entre terciles de tiempo (horas) del primer pronóstico, de las principales variables asociadas a la IRA y acciones terapéuticas en UCI.

	1 <sup>er</sup> tercil n=111	2 <sup>o</sup> tercil n=95	3 <sup>er</sup> tercil n=65	<i>p</i>
<i>IRA como principal motivo de ingreso en UCI, n (%)</i>	110 (94%)	94 (98%)	64 (98%)	0,92
<b><i>Variables y acciones terapéuticas relacionadas con insuficiencia respiratoria</i></b>				
<i>Pa/Fi ingreso en UCI, mediana (p25-75)</i>	120 (91-144)	142 (106-169)	120 (86-147)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Empleo previo CNAF en UCI, n (%)</i>	50 (45%)	49 (52%)	21 (32%)	0,05
<i>Horas con CNAF, mediana (p25-75)</i>	45 (17-72)	46 (14-72)	15 (11-24)	0,02
<i>Pa/Fi previo a VM, mediana (p25-75)</i>	100 (87-120)	105 (87-135)	100 (80-130)	0,43
<i>Días UCI-PDP, mediana (p25-75)</i>	1 (1-2)	1 (1-3)	1 (1-2)	0,25
<i>P/F previa a PDP, mediana (p25-75)</i>	124 (97-156)	120 (100-150)	127 (103-150)	0,73
<i>Duración PDP (h), mediana (p25-75)</i>	14 (10-16)	19 (18-20)	22 (21-24)	<b>&lt;0,05</b>
<i>Prono temprano, n (%)</i>	78 (70%)	59 (62%)	46 (70%)	0,37
<i>Nº sesiones PDP, mediana (p25-75)</i>	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	0,95
<i>sesión única de PDP</i>	38 (34%)	33 (35%)	18 (28%)	0,11
<i>2-5 sesiones de PDP</i>	56 (50%)	52 (55%)	38 (58%)	
<i>&gt;5 sesiones de PDP</i>	17 (15%)	10 (10%)	9 (14%)	
<b><i>Parámetros ventilatorios iniciales</i></b>				
<i>Vt (ml), mediana (p25-75)</i>	470 (450-485)	475 (450-490)	480 (450-500)	0,55
<i>FR (rpm), mediana (p25-75)</i>	18 (16-20)	18 (16-18)	18 (16-20)	0,65
<i>PEEP, cmH<sub>2</sub>O, mediana (p25-75)</i>	10 (10-12)	10 (8-12)	12 (10-13)	0,24
<i>Pplateau, cmH<sub>2</sub>O, mediana (p25-75)</i>	22 (20-26)	23 (21-25)	22 (21-25)	0,69
<i>DP, cmH<sub>2</sub>O, mediana (p25-75)</i>	10 (9-14)	11 (9-14)	11 (8-14)	0,74
<i>MP (J/min), mediana (p25-75)</i>	17 (15-21)	18 (14-20)	18 (16-20)	0,44
<b><i>Terapias empleadas frente SARS-CoV 2</i></b>				
<i>Remdesivir, n (%)</i>	9 (8%)	12 (13%)	6 (9%)	0,54
<i>Corticoides, n (%)</i>	92 (83%)	84 (88%)	57 (88%)	0,47
<i>Tocilizumab, n (%)</i>	32 (29%)	27 (28%)	18 (28%)	0,99

	1 <sup>er</sup> tercil n=111	2 <sup>o</sup> tercil n=95	3 <sup>er</sup> tercil n=65	<i>p</i>
<i>Plasma hiperinmune, n (%)</i>	32 (29%)	28 (29%)	16 (25%)	0,78
<b>Terapias empleadas durante estancia en UCI</b>				
<i>Fármacos vasoactivos, n (%)</i>	71 (64%)	56 (59%)	36 (55%)	0,51
<i>TRRC, n (%)</i>	7 (6%)	5 (5%)	5 (8%)	0,97
<i>ECMO, n (%)</i>	5 (4%)	1 (1%)	0 (0%)	0,09
<i>iNO, n (%)</i>	10 (9%)	12 (13%)	8 (12%)	0,67

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo; ECMO: oxigenador de membrana extracorpórea; iNO: óxido nítrico inhalado; FR: frecuencia respiratoria; DP: Driving pressure

Tabla 29. Principales variables evolutivas analizadas entre los diferentes grupos categorizados en terciles de tiempo (horas) de la primera maniobra en decúbito prono.

	1 <sup>er</sup> tercil n=111	2 <sup>o</sup> tercil n=95	3 <sup>er</sup> tercil n=65	<i>p</i>
<b>Días de VM, mediana (p25-p75)</b>	14 (7-24)	13 (8-25)	12 (8-19)	0,74
<b>Estancia en UCI (días), mediana (p25-p75)</b>	17 (10-27)	17 (10-30)	15 (10-27)	0,88
<b>Diagnóstico de NAVM/TAVM, n (%)</b>	62 (56%)	61 (64%)	30 (46%)	0,08
<b>Diagnóstico de TEP masivo, n (%)</b>	7 (6%)	4 (4%)	3 (5%)	0,77
<b>Necesidad de traqueostomía, n (%)</b>	22 (20%)	20 (21%)	11 (17%)	0,81
<b>Mortalidad a 90 días</b>	27 (24%)	27 (28%)	9 (14%)	0,10

VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos; NAVM/TAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica/traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica; TEP: tromboembolismo pulmonar

Tabla 30. Principales variables de la cohorte de pacientes en la que se analizan los valores de energía mecánica.

	<b>Total de enfermos n=253</b>
<b>Periodo de tiempo</b>	
1ª oleada	35 (14%)
2ª oleada	63 (25%)
3ª oleada	52 (20%)
4ª oleada	42 (16%)
5ª oleada	16 (6%)
6ª oleada	45 (17%)
<b>Variables clínico demográficas y co-morbilidades</b>	
<b>Edad (años), mediana (p25-p75)</b>	64 (57-72)
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	179 (71%)
<b>HTA, n (%)</b>	123 (49%)
<b>Obesidad, n (%)</b>	48 (19%)
<b>Diabético, n (%)</b>	56 (22%)
<b>Dislipemia, n (%)</b>	75 (29%)
<b>Fumador o exfumador, n (%)</b>	90 (35%)
<b>Pa/Fi al ingreso en UCI, mmHg, mediana (p25-p75)</b>	131 (100-164)
<b>Empleo de GNAF, n (%)</b>	130 (51%)
<b>Empleo de TRR, n (%)</b>	14 (5%)
<b>Terapia decúbito prono, n (%)</b>	133 (52%)
<b>Empleo de corticoides, n (%)</b>	196 (77%)
<b>TEP durante ingreso en UCI, n (%)</b>	9 (4%)
<b>Días de VM, mediana (p25-p75)</b>	9 (6-17)
<b>Estancia UCI (días), mediana (p25-p75)</b>	13 (9-23)

Pa/Fi: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica. TRR: terapia de reemplazo renal. TEP: tromboembolismo pulmonar.

Tabla 31. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos según el umbral de 17 J/min de energía mecánica.

	Grupo MP<17 J/min n=71	Grupo MP≥17 J/min n=182	p
<b>1ª oleada</b>	13 (18,31%)	22 (12,08%)	0,54
<b>2ª oleada</b>	26 (36,62%)	37 (20,33%)	
<b>3ª oleada</b>	10 (14,08%)	42 (23,07%)	
<b>4ª oleada</b>	7 (9,85%)	35 (19,23%)	
<b>5ª oleada</b>	2 (2,81%)	14 (7,69%)	
<b>6ª oleada</b>	13 (18,13%)	32 (17,58%)	
<b>Edad (años), mediana (p25-75)</b>	67 (58-73)	63 (57-71)	0,13
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	42 (59%)	137 (75%)	<b>0,01</b>
<b>HTA, n (%)</b>	32 (55%)	91 (50%)	0,48
<b>Obesidad, n (%)</b>	9 (12%)	39 (21%)	0,11
<b>Diabético, n (%)</b>	11 (15%)	45 (25%)	0,11
<b>Dislipemia, n (%)</b>	22 (31%)	53 (29%)	0,77
<b>Fumador o exfumador, n (%)</b>	28 (39%)	62 (34%)	0,42
<b>CK (mediana p27-75)</b>	178 (119-236)	362 (259-465)	0,07
<b>DD, (mediana p27-75)</b>	5.876 (1.204-10.574)	4.833 (2.119-7.547)	0,88
<b>Ferritina, (mediana p27-75)</b>	1.154 (940-1.388)	1.222 (1.060-1.384)	0,75
<b>IL-6 (mediana p27-75)</b>	55 (36-75)	62 (15-78)	0,41
<b>PCR (mediana p25-75)</b>	12 (10-14)	14 (13-16)	0,03
<b>LDH (mediana p27-75)</b>	421 (374-469)	467 (424-511)	0,23

HTA: hipertensión arterial; CK: creatin quinasa (rango de normalidad: 46-171 U/L), DD: dímero-D (rango de normalidad de 0-500 ng/mL), ferritina (rango de normalidad: 22-322 ng/mL), IL-6: interleuquina-6 (rango de normalidad: ≤7 pg/ml), PCR: proteína C reactiva (rango de normalidad: ≤ 0,5 mg/dL), LDH: lactato deshidrogenasa (rango de normalidad: 120-246 U/L).

Tabla 32. Análisis comparativo entre grupos categorizados según la energía mecánica de las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI.

	<b>Grupo MP&lt;17 J/min N=71</b>	<b>Grupo MP≥17 J/min N=182</b>	<b>P</b>
<b>Motivo de ingreso IRA</b>	71 (100%)	178 (98%)	0,21
<b>Pa/Fi ingreso en UCI, mmHg, mediana (p25-75)</b>	123 (100-170)	134 (104-163)	0,37
<b>Empleo previo GNAF, n (%)</b>	36 (51%)	94 (51%)	0,89
<b>Terapia decúbito prono, n (%)</b>	37 (52%)	96 (52%)	0,93
<b>Empleo de Remdesivir, n (%)</b>	8 (11%)	16 (9%)	0,55
<b>Empleo de corticoides, n (%)</b>	56 (79%)	140 (77%)	0,74
<b>Vasopresores/Inotrópicos, n (%)</b>	41 (58%)	102 (56%)	0,81
<b>Empleo de TRRC, n (%)</b>	3 (4%)	11 (6%)	0,70

IRA: insuficiencia respiratoria aguda; P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, GNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo.

Tabla 33: Análisis comparativo de las principales variables evolutivas durante el ingreso en UCI según categorización de enfermos atendiendo a la energía mecánica en las primeras 24 horas de ventilación mecánica.

	<b>Grupo MP&lt;17 J/min n=71</b>	<b>Grupo MP≥17 J/min n=182</b>	<b>p</b>
<b>Parámetros ventilatorios</b>			
<b>Volumen corriente* (ml), mediana (p25-75)</b>	450 (425-477)	475 (450-490)	<b>&lt;0,05</b>
<b>FR*, mediana (p25-75)</b>	16 (15-18)	18 (16-19)	<b>&lt;0,05</b>
<b>PEEP* (cmH<sub>2</sub>O), mediana (p25-75)</b>	10 (8-12)	12 (10-13)	0,19
<b>Presión pico* (cmH<sub>2</sub>O), mediana (p25-75)</b>	28 (26-30)	32 (30-34)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Presión plateau* (cmH<sub>2</sub>O), mediana (p25-75)</b>	23 (21-26)	22 (20-25)	0,25
<b>Compliancia* (ml/cmH<sub>2</sub>O), mediana (p25-75)</b>	37 (30-53)	45 (35-53)	<b>0,03</b>
<b>Driving pressure* (cmH<sub>2</sub>O), mediana (p25-75)</b>	12 (8-15)	11 (9-13)	0,12
<b>Pa/Fi previa a la IOT</b>	111 (102-119)	115 (111-120)	0,19
<b>Días de VM mediana (p25-p75)</b>	12 (10-14)	14 (12-16)	0,41
<b>Desarrollo neumotórax, n (%)</b>	0 (0%)	7 (17%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Desarrollo TEP, n (%)</b>	5 (7%)	4 (2%)	0,06
<b>TAVM/NAVM, n (%)</b>	39 (55%)	110 (60%)	0,42
<b>Traqueotomía, n (%)</b>	11 (15%)	33 (18%)	0,62
<b>Estancia UCI (días), mediana (p25-p75)</b>	26 (15-37)	17 (15-19)	0,86
<b>Mortalidad 28 días, n (%)</b>	7 (10%)	27 (15%)	0,32

VM: ventilación mecánica; Pa/Fi: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; IOT: intubación orotraqueal; TEP: tromboembolismo pulmonar; TAVM: traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

\* Los pacientes analizados se encontraban en todos los casos con VM controlada por volumen -se efectuó una ventilación protectora basada principalmente en un volumen corriente inicial entre 6 y 8 ml/kg peso ideal- y se les midió las variables necesarias para el cálculo del MP (medición de Pplateau con pausa inspiratoria) en posición supina, una vez optimizados los parámetros ventilatorios, a criterio médico después de sedación profunda y/o parálisis muscular, dentro de las 24 h de iniciada la VM.

## Discusión

---



## Discusión

A continuación, se procederá a realizar una discusión sobre cada uno de los temas abordados en esta tesis, con el objetivo de profundizar en los resultados obtenidos, contextualizarlos dentro del marco teórico existente y establecer conexiones relevantes con investigaciones previas en la materia. La estructura de la discusión permitirá no solo analizar de manera individual cada temática tratada, sino también identificar las interrelaciones que puedan surgir entre ellas, lo que aportará una visión integral y cohesionada del estudio. Este enfoque es fundamental para asegurar que las conclusiones extraídas estén basadas en un análisis riguroso y que las implicaciones teóricas y prácticas derivadas de los hallazgos sean justificadas y pertinentes en el contexto académico y clínico en el que se enmarca este trabajo.

Cada apartado temático se abordará con una perspectiva crítica, valorando no solo los resultados que respaldan las hipótesis formuladas, sino también aquellos que puedan haber desafiado las expectativas iniciales. Esto es clave para la solidez científica del estudio, ya que permite explorar posibles limitaciones metodológicas, discutir la aplicabilidad y alcance de los resultados, y plantear futuras líneas de investigación que puedan ampliar o complementar el conocimiento generado. Asimismo, se pondrá especial atención en comparar los datos obtenidos con la literatura existente, tanto a nivel nacional como internacional, para situar los hallazgos dentro de un contexto más amplio y evaluar la contribución que este trabajo realiza al campo de estudio en cuestión.

## Análisis descriptivo de la gestión de camas y salas de la UCI-COVID en el SMI durante la pandemia

La ampliación y desescalada en el número de camas del SMI fue dinámica. A medida que evolucionaba la pandemia fluctuaba la demanda de camas de UCI, lo que requería una adaptación continua a las necesidades. Las decisiones sobre la apertura y cierre de camas de UCI se basaron en criterios clínicos y epidemiológicos, así como en la disponibilidad de recursos humanos, equipamiento y suministros.

Es posible que el desconocimiento inicial y las noticias alarmantes que llegaban de Italia condicionaran los primeros momentos. Además, las previsiones de la Dirección General de Salud Pública de Cantabria que se basaron en modelos predictivos epidemiológicos y proyecciones de demanda de atención intensiva, afortunadamente, no se cumplieron.

Al comienzo de la pandemia, mientras que el curso temporal de la enfermedad y los factores de riesgo de mortalidad (entre ellos la fragilidad o la edad) no se entendían completamente, creemos que -más allá de las características individuales de los pacientes y el empleo de tratamientos de uso compasivo- la organización de la UCI jugó un papel clave para explicar la variabilidad de los resultados.

La mayoría de los estudios que abordan la pandemia de COVID-19 y la adaptación y planificación de las infraestructuras hospitalarias se realizaron en países “ricos” y se publicaron dentro del primer año de la pandemia. En este contexto, las estrategias adoptadas por los hospitales se pueden clasificar en: de corto plazo (reutilización de edificios médicos y no médicos, ajustes y establecimiento de estructuras de novo) y de

largo plazo (modificaciones arquitectónicas y de ingeniería, redes hospitalarias y enfoques digitales) (Ndayishimiye C et al., 2022).

Al examinar el impacto de un método de optimización de la capacidad de camas en UCI después de la implementación de una política abierta de COVID-19, mostraron una reducción significativa de la estancia en UCI y los costes de hospitalización (Zheng Q et al., 2024). Estos hallazgos respaldan la eficacia de la optimización de camas de UCI para mitigar la escasez de recursos médicos durante brotes epidémicos, con implicaciones importantes para la gestión de recursos hospitalarios en emergencias de salud pública.

Nuestro modelo se basó en la cohortización de estos pacientes en salas adaptadas para facilitar la asistencia. Creemos que este modelo presenta algunas ventajas como la baja tasa de contagios, presumiblemente laborales, entre profesionales, la posibilidad de dar descansos temporales rotatorios de los pacientes COVID al personal, la protección de los pacientes no COVID ingresados en la UCI frente al riesgo de contagio (no hay que olvidar que una gran parte de nuestros pacientes además de frágiles son inmunodeprimidos) y la reticencia de algunas familias a que pacientes no COVID compartieran área con los COVID por el miedo al contagio. No hay que olvidar que esta enfermedad presentó consecuencias devastadoras durante el primer año de la pandemia. Esta situación se mantuvo hasta que se alcanzó una alta cobertura vacunal, las variantes predominantes comenzaron a causar menos morbimortalidad, y se mejoró el conocimiento sobre su tratamiento y complicaciones.

En aquellos momentos iniciales, en que las previsiones informaban que, además de los medios, escasearían los profesionales capacitados para tratar estos enfermos,

establecer una estrategia que disminuyera las infecciones de los profesionales sin afectar a la atención de los enfermos era de vital importancia. Además de perder profesionales irremplazables por bajas laborales, el efecto psicológico de tener compañeros gravemente enfermos o que fallecieran podía tener un efecto devastador en la moral de los trabajadores. Por lo tanto, al planificar cómo enfrentar futuras pandemias, es esencial implementar cambios estructurales que aseguren la protección de los profesionales de la salud. Dado que no pueden ser fácilmente reemplazados, preservar su bienestar físico y psicológico es clave para evitar que su desempeño diario se vea comprometido.

Las ventajas o desventajas de la cohortización pueden buscarse en varios frentes. Resulta arriesgado afirmar que la cohortización, en nuestro caso, ha aumentado la supervivencia o reducido la estancia hospitalaria. Los datos de la Comunidad Autónoma de Cantabria muestran que el número de fallecidos, ajustado por población y letalidad en mayores de 60 años, es casi la mitad que el de las CCAA limítrofes. Por tanto debemos dirigir la mirada, también, hacia los contagios laborales y a otros pacientes, el clima laboral y las bajas médicas de los trabajadores del SMI. Estos resultados pueden utilizarse para planificar la distribución de recursos, asignar personal de manera más efectiva, diseñar intervenciones de mejora y desarrollar políticas y protocolos hospitalarios.

La reestructuración y reorganización de las salas en el SMI del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante la pandemia de COVID-19 fue una intervención crítica en respuesta a la creciente presión asistencial y la necesidad de garantizar la seguridad del personal sanitario. A través de una separación efectiva entre áreas COVID-19 y no COVID-19, se buscó no solo optimizar el manejo de los pacientes críticos, sino también

reducir la exposición del personal al SARS-CoV-2. Los resultados obtenidos indican que, a pesar de la alta transmisibilidad del virus, la tasa de contagios entre el personal del SMI se mantuvo relativamente baja, con solo 95 infecciones documentadas (1,40%) entre algo más de 450 trabajadores.

La clasificación de los contagios en el personal sanitario revela la complejidad del entorno de trabajo durante la pandemia. De las 68 infecciones catalogadas como presumiblemente laborales, se observa una distribución entre diferentes categorías profesionales, con un número mayor de enfermeras y técnicos de cuidados auxiliares de enfermería (TCAE) afectados. Pero también fueron los dos grupos más numerosos (408 en el momento más álgido). Es llamativo el alto porcentaje de médicos infectados, más de un tercio, cuando representaban menos del 10% de los trabajadores del SMI. Aunque la mayoría de los contagios se cataloguen como de origen laboral, la transmisión comunitaria es un factor importante a considerar, indicando la necesidad de un enfoque integral en la prevención que incluya tanto medidas dentro del hospital como estrategias para reducir la transmisión en la comunidad.

Resulta especialmente llamativo que en la primera ola, solo un trabajador del SMI se vió afectado. Sugiere que en las siguientes olas las medidas de protección no fueron tan estrictas. Este hallazgo subraya la importancia de la adaptación continua de las estrategias de control en función de la evolución de la pandemia y el aprendizaje obtenido de las experiencias previas.

La extrapolación de nuestros resultados a otras investigaciones existentes enfrenta desafíos debido a la limitada cantidad de literatura científica disponible y a las variaciones

en la planificación y ejecución de los proyectos, lo que puede influir notablemente en la comparación de los resultados.

En España, hasta mayo de 2020, se registraron 40.921 casos de COVID-19 entre el personal sanitario, lo que representa el 24,1% de los contagios. Un 70% de los afectados reportó un contacto previo con pacientes con diagnóstico probable o confirmado de COVID-19 como un factor de riesgo común. En relación con las distintas categorías profesionales el personal de enfermería muestra una seroprevalencia superior en comparación con otros grupos profesionales, sin considerar su ubicación laboral. Asimismo, diversos estudios indican que las enfermeras tienen un mayor riesgo de contagio, seguidos por los técnicos en cuidados auxiliares de enfermería y el personal médico, con tasas que oscilan entre el 5% y el 30%, dependiendo de la región y de la categoría profesional, siendo más elevadas en las primeras etapas de la pandemia. Una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la prevalencia de COVID-19 en trabajadores de la salud muestran que el personal de enfermería fue el más afectado, con una prevalencia del 48% (IC del 95%: 41-56%). Esta situación puede atribuirse, además de a ser el colectivo más numeroso, a su mayor exposición en el entorno laboral, lo que implica un contacto más frecuente, cercano y continuo con pacientes altamente dependientes de COVID-19 (Wojczyk & Kowalska, 2020), (Gómez-Ochoa et al., 2021), (Gomez Ruiz et al., 2022).

### Diferencias según el lugar de procedencia de los pacientes que precisaron ingreso en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia

La procedencia de los pacientes parece influir en su gravedad y pronóstico. Nuestro análisis mostró que aquellos ingresados en UCI desde el servicio de Urgencias presentaron biomarcadores más elevados (como dímero D y LDH) en comparación con los procedentes de planta o trasladados desde otros centros. Además, hubo diferencias en el diagnóstico principal de ingreso y en las medidas terapéuticas aplicadas. Aunque sin resultados estadísticamente significativos, la supervivencia a 28 días, la duración de la ventilación mecánica y la necesidad de traqueostomía fueron mayores en los pacientes procedentes de Urgencias.

La escasa especificidad de la sintomatología que acompaña a la enfermedad por SARS-CoV-2 (tos, dolor de cabeza, febrícula, mialgias...), en muchos casos, debilita la utilidad del perfil clínico como marcador de inicio de la enfermedad. La ausencia de disnea dificultó, especialmente en las primeras oleadas, la identificación temprana del inicio de la enfermedad respiratoria grave. La llamada “hipoxemia feliz” o “hipoxemia silenciosa” es una discrepancia entre una saturación de oxígeno sanguíneo anormalmente baja y la ausencia de síntomas de dificultad respiratoria (Dhont S et al, 2020). Estos son algunos de los motivos que han llevado a una búsqueda de predictores de la gravedad de la enfermedad COVID-19 para identificar y estratificar a los pacientes, en un esfuerzo por guiar el manejo médico.

En este contexto, los biomarcadores de laboratorio presentan algunas ventajas: son poco costosos, rápidos y fáciles de obtener. Por este motivo, han sido la modalidad

preferida para monitorizar y predecir los resultados y el pronóstico de la enfermedad (Malik P et al, 2021). Se ha observado la marcada elevación de diferentes marcadores en los enfermos que acabaron requiriendo ingreso en la UCI (Yiang GT et al, 2023) (Hohl CM et al, 2022). Niveles elevados en la primera determinación de IL-6 se correlacionan con la gravedad, la afectación pulmonar intersticial bilateral y la mortalidad (Liu T et al, 2020); igualmente, el valor del dímero D es pronóstico y se correlaciona con la gravedad y la mortalidad hospitalaria, pudiendo ser un marcador precoz para guiar el manejo de pacientes con COVID-19 (Zhang L et al, 2020). En un artículo de revisión publicado en 2020 se destaca que alrededor del 40% de los pacientes presentan elevación de la LDH, asociándose con mayor riesgo de SDRA, necesidad de cuidados intensivos y mortalidad (Terpos E et al, 2020).

Sin embargo, pese a que la variación temporal de los biomarcadores a lo largo del curso de la enfermedad es importante para determinar su progresión y respuesta terapéutica, no hay estudios comparativos entre diferentes umbrales de los valores de biomarcadores y los resultados a corto y medio plazo de los pacientes, según el área de procedencia antes de ingresar en la UCI. En este sentido, nuestros datos pueden ayudar a comprender la variación y el perfil de biomarcadores específicos en función de los diferentes resultados de COVID-19 y ayudar a desarrollar un enfoque estratificado: sospecha temprana de enfermedad, confirmación y clasificación de la gravedad de la enfermedad, identificación de la cohorte de alto riesgo, racionalizar las terapias y proporcionar, a los servicios de Urgencias, unos criterios de ingreso en el hospital y/o en la UCI (Samprathi M y Jayashree M, 2021).

En relación al escaso número de insuficiencia respiratoria aguda como diagnóstico principal y motivo de ingreso en UCI, en los ingresados desde el servicio de Urgencias, consideramos la probable existencia de un sesgo de interpretación, basándonos en los similares valores de Pa/Fi entre los diferentes grupos. De manera similar, entendemos que las variaciones en la anticoagulación y la antibioterapia empírica son esperables, dado el mayor tiempo de inmovilización y la mayor exposición a patógenos hospitalarios en estos pacientes.

Es probable que en los pacientes procedentes directamente del servicio de Urgencias una actuación intensiva más precoz condicione una mejora de supervivencia en etapas precoces, que posteriormente quedaría diluida por las complicaciones derivadas de la propia enfermedad y de la prolongación del ingreso. Nuestros resultados sugieren la necesidad de un periodo de observación mayor en áreas de los Servicios de Urgencias en constante comunicación con los cuidados intensivos, evitando así ingresos en planta de hospitalización que retrasen actitudes terapéuticas más agresivas cuando sean necesarias. Aunque esto en una situación de gran sobrecarga de trabajo del Servicio de Urgencias puede ser muy complicado de realizar.

## Análisis de las características de los pacientes mayores que ingresaron en la UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia

En nuestro estudio, al restringir el análisis a los ingresos en mayores de 69 años, el grupo de 70-74 años fue el más numeroso en todas las oleadas, mientras que el grupo de los mayores de 80 años fue el menos numeroso en general, con un aumento en la segunda oleada. La insuficiencia respiratoria aguda fue el principal motivo de ingreso en la UCI, y más de la mitad de los pacientes requirieron VM. No hubo diferencias significativas en la distribución de vacunación y terapias utilizadas entre los grupos de edad, pero la mortalidad a los 28 y 60 días fue mayor en los grupos de más edad. Una valoración de los hallazgos descritos en la literatura, en los pacientes de más edad de nuestro entorno, nos lleva a los resultados del análisis post hoc del estudio PRoVENT-COVID (una cohorte de 5.090 pacientes críticamente enfermos por COVID-19 ingresados en 55 UCIs de España); que destacó que los pacientes mayores de 70 años presentaron una tasa de mortalidad intrahospitalaria significativamente mayor que los de menor edad y en aquellos que recibieron VM se observaron peores resultados que en los que recibieron ventilación no invasiva. Los factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria en pacientes mayores de 70 años incluyeron la edad avanzada, el ingreso previo en los últimos 30 días, enfermedad crónica cardiovascular y renal como variables basales, el recuento de plaquetas y la necesidad de VM como variables relacionadas con la UCI, mientras que la terapia con corticoides mostró un efecto beneficioso sobre la mortalidad intrahospitalaria.

En el mismo sentido, el estudio Lean European Open Survey (LEOSS) sobre 840 pacientes infectados por SARS-CoV2 procedentes de 11 países europeos, investigó cómo los factores inherentes del paciente, como la edad y la carga de comorbilidad, afectaron la estrategia de tratamiento y el resultado logrado. El análisis retrospectivo de los datos de los pacientes de cuidados intensivos inscritos en la cohorte LEOSS encontró que la edad y la carga de comorbilidad influyeron en la tasa de mortalidad y el uso de la terapia de ventilación. Se evidenció que la edad avanzada y la multimorbilidad se asociaron con el uso restrictivo de terapias de ventilación invasiva, particularmente la ECMO. El riesgo de muerte generalmente aumentó con la edad avanzada y la acumulación de carga de comorbilidad. (Jakob et al., 2021)

Por último, el impacto de la edad y la fragilidad, en la supervivencia de pacientes ancianos ingresados en cuidados intensivos con COVID-19, se puede evaluar a través de los datos del estudio COVIP. Este estudio, un diseño prospectivo y multicéntrico, realizado en pacientes con COVID-19 mayores de 69 años, en 138 unidades de cuidados intensivos de 28 países. Entre sus hallazgos destaca en primer lugar, el papel de la fragilidad como una herramienta útil para estratificar el riesgo de muerte a uno y tres meses después de la admisión en la UCI, y ofrece una información pronóstica adicional importante a la edad en los mayores de 70 años. En segundo lugar, los pacientes con un nivel de fragilidad  $\geq 5$  tienen un resultado similar en términos de mortalidad en todos los grupos de edad en  $\geq 70$  años. Por último, la fragilidad también se asoció con menor uso de la ventilación mecánica y mayor tasa de limitación del tratamiento. La edad se asoció

frecuentemente con una mayor tasa de hospitalización, ingreso en UCI y mortalidad en pacientes con COVID-19. (Erkens et al., 2023)

De acuerdo con la evidencia disponible, los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo mayor de presentar resultados adversos que los más jóvenes. En la población anciana, la presentación clínica es frecuentemente atípica, por lo que a menudo, el diagnóstico se retrasa. Además, la cuarentena y las medidas preventivas de salud no siempre se han aplicado de manera estricta, lo que unido a la frecuente asociación de comorbilidades, la disfunción de la respuesta inmune y la reducción en la expresión del receptor de células humanas de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) podría explicar la alta susceptibilidad a la infección y el alto costo, en morbilidad, pagado por los ancianos durante esta pandemia.

En nuestro trabajo, el valor de la troponina al ingreso en la UCI se identificó como la única variable asociada con la mortalidad a los 28 y 60 días. El papel de la troponina I cardíaca ultrasensible en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ya ha sido estudiado previamente en la literatura. Se ha puesto de manifiesto la asociación de este biomarcador – en valores umbrales ( $> 40$  ng/L) o elevación en un curso evolutivo- con peores resultados clínicos y mayor mortalidad (Salvatici et al., 2020). Se han propuesto varias hipótesis sobre el mecanismo del daño cardíaco en estos pacientes. Una de las más extendidas se basa en el papel de la proteína Spike del SARS-CoV-2, la cual presenta una fuerte afinidad con el receptor ACE2, que se expresa altamente en el corazón. En consecuencia, el daño miocárdico inducido por COVID-19 podría estar mediado por

ACE2 y la expresión y distribución de este receptor podría ser un determinante clave para la entrada y la progresión del virus (Borkotoky et al., 2022).

En la misma línea, la incidencia observada de la elevación del dímero D en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se encuentra en torno al 50%, que es mayor, incluso, en casos con enfermedad grave. Diferentes estudios han encontrado unos niveles significativamente elevados de dímero D en aquellos pacientes con COVID-19 graves en comparación con aquellos cuyos síntomas fueron más leves y con los sujetos sanos. También se ha estudiado el incremento gradual con la progresión de la gravedad, lo que indica su posible rol en el empeoramiento. Sin embargo, algunos estudios en los que se han encontrado niveles más elevados de dímero D en pacientes fallecidos respecto a supervivientes, tras el ajuste por factores de confusión, no encontraron asociación independiente entre el nivel de dímero D y la mortalidad (Wang et al., 2020) (Chen et al., 2020).

La pandemia por COVID-19 irrumpió en los servicios de salud mundiales provocando una interrupción en su normal funcionamiento, afectando negativamente a los resultados de los pacientes con y sin COVID. El hecho de que el uso de la ventilación mecánica fuera menor en los pacientes de mayor edad, subraya la importancia de adoptar un enfoque holístico en las decisiones terapéuticas, teniendo en cuenta los deseos del paciente; destacando la necesidad de investigaciones integrales sobre las decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico y la inclusión de directivas anticipadas como un dato obligatorio en las bases de datos de cuidados críticos.

## Estudio del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresaron en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia

Las vacunas frente al COVID-19 han demostrado ser altamente efectivas en prevenir la enfermedad grave, la hospitalización y la muerte por COVID-19 en estudios clínicos (Meslé et al., 2024) (Mathe, JF et al., 2021). Sin embargo, ninguna vacuna es 100% efectiva, y algunos pacientes vacunados aún pueden contraer la enfermedad y desarrollar un proceso grave y potencialmente mortal (Dagan et al., 2021). La duración de la estancia en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica son medidas importantes para evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave.

Se han comparado las características y los datos evolutivos más importantes de los pacientes que ingresaron en el SMI de un hospital de tercer nivel durante las seis olas de la pandemia.

En primer lugar, destacar la distribución heterogénea de los pacientes analizados en virtud de las diferentes olas de la pandemia y los diferentes tratamientos que recibieron en función de la etapa de la pandemia en la que fueron ingresados. El conocimiento de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos mejoraron a lo largo del tiempo. También es importante considerar la distribución desigual de pacientes vacunados y no vacunados en la UCI en la interpretación de los datos y resultados de todas las investigaciones relacionadas con la COVID-19 (Grasselli et al., 2021) (Shetty y Kumar, 2020).

En nuestros resultados encontramos una importante disparidad en la edad y las comorbilidades entre los grupos comparados. Estos datos están en consonancia con artículos previos que evidenciaron que, en comparación con los pacientes no vacunados,

los vacunados que requerían UCI y ventilación mecánica tenían una mayor edad promedio y prevalencia de comorbilidades como HTA y diabetes. Aunque no se encontraron diferencias significativas en la duración de la ventilación mecánica o la estancia hospitalaria entre los dos grupos (Rizk et al., 2021) (Keeley et al., 2020). Está demostrado que las personas mayores y las que tienen ciertas comorbilidades pueden tener una respuesta inmunitaria más débil a la vacuna, lo que puede reducir su protección contra la enfermedad grave. También hay que considerar la posibilidad de que disminuya la protección de la vacuna con el paso del tiempo, lo que puede ser especialmente relevante para las personas mayores que aun habiendo recibido la pauta de vacunación completa, haya sido hace ya un tiempo (Thompson et al., 2021).

Los artículos publicados presentan resultados discrepantes en cuanto al impacto de la vacunación en la duración de la estancia en la UCI y la ventilación mecánica en pacientes vacunados y no vacunados con COVID-19 grave. Un importante estudio retrospectivo que incluyó a 1.087 pacientes con COVID-19 grave ingresados en UCI entre diciembre de 2020 y marzo de 2021, de los que estaban vacunados el 64%, no encontró diferencias en la mediana de la duración de la estancia en función de la vacunación, con 10 y 11 días respectivamente en vacunados y no vacunados. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en nuestra cohorte de pacientes. En este trabajo los pacientes vacunados que ingresaron en el SMI fueron mayoritariamente hombres (64,6%) y con una edad media de 69 años, mientras que los no vacunados fueron predominantemente mujeres (59,6%) y tenían una edad media de 73 años. La necesidad de ventilación mecánica también fue similar entre los dos grupos, en el 84,2% de los

pacientes vacunados y en el 83,3% de los no vacunados. Sin embargo, es importante señalar que los pacientes vacunados tenían una tasa de mortalidad significativamente menor que los no vacunados (17,9% frente a 31,5%) (Mathe et al., 2021).

En otro estudio realizado en Reino Unido, que comparó la duración de la estancia en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 grave que habían sido vacunados y no vacunados; los resultados indicaron que, si bien la duración de la estancia en la UCI fue similar entre los dos grupos, como ocurre en nuestro trabajo, los vacunados tenían menor probabilidad de requerir ventilación mecánica y una tasa de mortalidad más baja que los no vacunados (Lavery et al., 2020). En el mismo sentido, otro estudio realizado en España encontró resultados similares, con pacientes vacunados con COVID-19 grave que requerían menos ventilación mecánica y tenían una tasa de mortalidad más baja que los no vacunados (Pérez et al., 2021).

Como se ha visto, a pesar de la vacunación contra el COVID-19, algunos pacientes graves pueden seguir requiriendo ventilación mecánica y tener una estancia en la UCI tan prolongada como los no vacunados. La explicación fisiopatológica de estos hallazgos es compleja e involucra múltiples factores. En primer lugar, la presencia de variantes del virus SARS-CoV-2 que pueden escapar parcialmente de la respuesta inmunitaria inducida por las diferentes vacunas; estas variantes pueden tener una carga viral más alta y desencadenar una respuesta inflamatoria más intensa en el cuerpo, lo que puede prolongar la necesidad de ventilación mecánica y la estancia en la UCI (Planas et al., 2021) (García-Beltrán et al., 2021). La presencia de comorbilidades (edad avanzada, obesidad o diabetes) en pacientes vacunados que contribuyen a su enfermedad grave y pueden no

estar completamente protegidos por la vacuna (CDC, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Consultado el 28 de febrero de 2023.) (Soiza et al., 2021). También es posible que la vacuna no sea efectiva en algunos pacientes con un sistema inmunológico comprometido, como aquellos que reciben terapia inmunosupresora. En estos pacientes, la respuesta inmunitaria puede ser insuficiente para controlar la infección y por tanto prevenir la necesidad de ventilación mecánica o acortar la estancia en la UCI (Monin et al., 2021).

La finalidad de la vacunación contra el COVID-19 es mejorar el resultado de la enfermedad al reducir su gravedad y mejorar la respuesta inmune. Los pacientes vacunados con COVID-19 grave pueden experimentar una respuesta inmune más rápida y efectiva que los no vacunados, lo que reduce la carga viral en el cuerpo y la inflamación sistémica. La respuesta inmunitaria adaptativa generada en los pacientes vacunados reduce la replicación del virus y la liberación de más partículas virales en el cuerpo, lo que disminuye la carga viral y evita el daño tisular en los órganos. La carga viral reducida y la disminución de la inflamación son importantes para prevenir el daño pulmonar, que es la causa principal de la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 grave (Anderson et al., 2020) (Vabret et al., 2020).

## Asociación entre obesidad y la mortalidad en el periodo de hospitalización en UCI-COVID durante las seis oleadas de la pandemia

Nuestros datos evidencian que la obesidad estuvo presente en un porcentaje significativo de pacientes en la UCI-COVID y se asoció con mayor prevalencia de comorbilidades. Aunque los pacientes obesos recibieron diferentes terapias, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los resultados clínicos, como la duración de la VM, la estancia en la UCI y la mortalidad a los 90 días.

En la literatura médica hay estudios de un entorno cercano que evidencian cómo la obesidad se asocia significativamente con insuficiencia respiratoria, ingreso en UCI y muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Rottoli M et al., 2020) (Sjögren L et al., 2021). En este sentido son especialmente relevantes los hallazgos de una cohorte multicéntrica de 138 hospitales de Francia, Bélgica y Suiza que incluyó 4.643 pacientes críticamente enfermos, donde se documentó que la obesidad de grado II y III se correlacionaba con mayor mortalidad a los 90 días (COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators, 2021). Del mismo modo, en una serie con 3.615 pacientes con COVID-19 menores de 60 años hospitalizados en la ciudad de Nueva York, (Lighter et al., 2020) se observó que un IMC entre 30 y 34,9 y un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> aumentaron el riesgo de ingreso en UCI en 1,8 y 3,6 veces, respectivamente, en comparación con pacientes con un IMC < 30. En el mismo sentido, una investigación que incluyó 124 pacientes (Simonnet A et al., 2020) evidenció que los pacientes con un IMC entre 30 y 34,9 y aquellos con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> tenían 3,45 y 7,36 veces más probabilidades de requerir VM, respectivamente, en comparación con aquellos con un

IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>. Petrilli et al. en un estudio con 5.279 pacientes con COVID-19 en la ciudad de Nueva York, EEUU (Petrilli CM et al., 2020), encontraron que un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> se asociaba con mayor riesgo de ingreso hospitalario (OR 2,5) y enfermedad crítica (OR 1,5). Resultados similares fueron informados por Palaiodimos et al., quienes mostraron que un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> se asociaba significativamente con la necesidad de VM y muerte en su serie de 200 pacientes ingresados en un hospital de Nueva York (Palaiodimos L et al., 2020). En la misma línea en un estudio con 383 pacientes hospitalizados en Shenzhen (China), encontraron que los obesos tenían mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave (Cai Q et al., 2020). La asociación entre obesidad y gravedad de la enfermedad también fue analizada en pacientes afectados por comorbilidades específicas. Zheng et al. mostraron que el riesgo de enfermedad grave por COVID-19 en pacientes afectados por enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo fue 5,77 veces mayor entre los pacientes obesos (Zheng KI et al., 2020), y el estudio CORONADO encontró que el IMC era un factor pronóstico independiente de la gravedad de la COVID-19 en diabéticos que requieren ingreso hospitalario (Cariou B et al., 2020). El análisis de los datos de la plataforma OpenSAFELY, con 17 millones de pacientes, obtuvo riesgos crecientes con el aumento de la obesidad (IMC > 40, OR=1,92, IC del 95 % 1,72-2,13) (Williamson EJ et al., 2020).

Estos hallazgos refuerzan que el exceso de peso es un factor de riesgo importante para complicaciones severas en COVID-19, especialmente en pacientes con comorbilidades como diabetes y enfermedad hepática.

No obstante, es importante contextualizar los estudios previos mencionados, por la prevalencia de obesidad en la población general. Por ejemplo en EEUU, entre los años 2017 y 2018, se observó una prevalencia ajustada por edad de obesidad del 42,4% en adultos (Stay at home and away from others (social distancing). <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-vulnerable-people/guidance-on-social-distancing-for-everyone-in-the-uk-and-protecting-older-people-and-vulnerable-adults>. Último acceso 10 de mayo de 2023). Otro factor importante se establece en el momento de las mediciones – más o menos recientes- del IMC, lo que puede limitar la evaluación de la asociación entre un IMC reciente y la mortalidad (Williamson et al., 2020).

Varios estudios han evaluado el papel relevante de las comorbilidades en relación con los resultados adversos graves en pacientes con COVID-19, incluyendo en particular la HTA, la diabetes y la enfermedad coronaria (Guan et al., 2020) (Zhou F et al., 2020). La obesidad es un factor de riesgo conocido para estas comorbilidades. En la presente serie, no es sorprendente que los pacientes con obesidad tuvieran más probabilidades de verse afectados por HTA y diabetes tipo 2 que aquellos con sobrepeso y peso normal. Sin embargo, nuestros datos no muestran que la obesidad aumentara de forma independiente el riesgo de muerte.

Se define la “paradoja de la obesidad” como un fenómeno que desafía las expectativas convencionales sobre los efectos negativos de la obesidad. Aunque –como se ha descrito previamente- la obesidad se asocia generalmente con un mayor riesgo de enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, mayor

necesidad de ingreso en UCI y mortalidad, se ha observado en algunos estudios una aparente paradoja en la que las personas con sobrepeso u obesidad presentan mejor supervivencia en ciertas enfermedades (LaCroix et al., 1989). Recientemente, han sido publicados los hallazgos de un estudio donde se evaluó la presencia de esta paradoja en dos cohortes, de pacientes hospitalizados por COVID-19, prospectivas y multicéntricas en tres instituciones de cuarto nivel. En el análisis multivariado, no se encontró una asociación significativa entre la obesidad y la necesidad de trasladar a los pacientes hospitalizados a la UCI ni en los pacientes de cuidados intensivos se encontró una asociación significativa entre la obesidad y la mortalidad (Sprockel Díaz et al., 2023).

Por último, se ha evaluado, con una muestra retrospectiva de 8.183 enfermos que dieron positivo en la prueba del SARS-CoV-2, la asociación entre la obesidad y la mortalidad por COVID-19, así como la duración de la estancia en la UCI, y cómo estas asociaciones fueron modificadas por grupos de edad. Después de ajustar por factores de confusión, se encontró que los pacientes más jóvenes con obesidad severa tenían un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 en comparación con los de peso normal/sobrepeso. Por el contrario, en los pacientes mayores de 60 años, la obesidad leve/moderada se asoció con menor riesgo de mortalidad. En el grupo de edad inferior a 60 años, la duración de la estancia en la UCI para los pacientes con obesidad severa fue un 35% mayor en comparación con los de peso normal/sobrepeso, mientras que para los supervivientes en la categoría de bajo peso, la duración de la estancia en la UCI fue un 51% menor. Según este estudio la obesidad es un factor de riesgo o protector dependiendo de la edad. (Paravidino et al., 2022).

## Estudio de las diferentes pautas de corticoides empleadas en la infección grave por SARS-CoV-2 durante las seis oleadas de la pandemia

En nuestro análisis, (1) los pacientes que recibieron tratamiento corticoideo presentaron una supervivencia mayor a los 28 días que los que no lo recibieron; (2) tanto 6 mg/día de dexametasona como dosis bajas de metilprednisolona parecen ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV-2 grave que requiere ingreso en UCI, en términos de mortalidad a 28 días.

No obstante se ha de tener en cuenta que el grupo de pacientes no tratados con corticoides presentó criterios de gravedad significativamente mayores (menores valores en la relación Pa/Fi y mayores cifras de CK y DD) al ingreso en UCI.

Existen discrepancias en relación al empleo de corticoides y su efecto sobre la mortalidad en la lesión pulmonar aguda inducida por enfermedades virales (Torres A et al., 2015) (Jain S et al., 2009) (Louie et al., 2009). Las dosis altas de corticoides pueden retrasar la eliminación viral y aumentar la mortalidad y el riesgo de infecciones secundarias (Arabi et al., 2018) (Lee et al., 2004). Sin embargo, en los pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 grave, pautas de corticoides de corta duración han resultado beneficiosas y seguras, no comportándose como un factor de riesgo independiente de eliminación prolongada de ARN viral (Xu et al., 2020).

Después de la publicación del ensayo RECOVERY (RECOVERY Collaborative Group, 2021), la dexametasona se convirtió, mayoritariamente, en el tratamiento estándar en los enfermos más graves. El estudio mostró que el uso de dexametasona conseguía

mayor supervivencia entre los pacientes que recibían ventilación mecánica u oxígeno en altas concentraciones, pero no entre los que no recibían apoyo respiratorio.

El efecto de los corticoides en su conjunto fue estudiado con los datos de un metanálisis prospectivo que reunió datos de 7 ensayos clínicos aleatorios. En sus resultados, el odds ratio (OR) para la asociación con la mortalidad fue de 0,64 (IC del 95%, 0,50-0,82;  $p < 0,001$ ) para la dexametasona en comparación con la atención habitual o placebo (3 ensayos, 1.282 pacientes y 527 muertes), mientras que fue de 0,69 (IC del 95%, 0,43-1,12;  $p = 0,13$ ) para la hidrocortisona (3 ensayos, 374 pacientes y 94 muertes) y 0,91 (IC del 95%, 0,29-2,87;  $p = 0,87$ ) para la metilprednisolona (1 ensayo, 47 pacientes y 26 muertes) (REACT Working Group, 2020).

Posteriormente, un análisis de 11 ensayos clínicos aleatorios con 8.019 participantes hospitalizados con COVID-19, evaluó la eficacia de corticoides sistémicos y atención estándar en comparación con sólo la atención estándar o con atención estándar más placebo. Se encontró que los corticoides sistémicos junto con la atención estándar, probablemente, reducen ligeramente la mortalidad por todas las causas a los 30 días, aunque la evidencia sobre la mortalidad a los 120 días fue incierta. Además, los corticoides sistémicos parece que aumentan ligeramente la probabilidad de mejoría clínica a los 28 días. En cuanto a los eventos adversos graves, infecciones nosocomiales y micosis invasivas, no se obtuvo suficiente evidencia para realizar análisis concluyentes. Cuando se compararon diferentes tipos y dosis de corticoides, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad al comparar metilprednisolona y dexametasona. La dexametasona en dosis altas ( $\geq 12$  mg) podría reducir la mortalidad a

los 30 días, pero no se alcanzó una conclusión clara sobre la mortalidad a los 120 días ni sobre la mejoría clínica a los 28 días. En el análisis de subgrupos se observó que los pacientes menores de 70 años podrían beneficiarse más de los corticoides que los mayores de 70 años (Wagner C et al., 2022).

De acuerdo con los datos presentados y el análisis de la bibliografía, podemos concluir que el uso de corticoides sistémicos junto con la atención estándar puede tener un efecto beneficioso en la reducción de la mortalidad a corto plazo en pacientes ingresados en UCI con COVID-19. Sin embargo, los efectos a más largo plazo y los eventos adversos requieren mayor investigación. Además, los resultados pueden variar en diferentes subgrupos de pacientes, lo que enfatiza la importancia de considerar factores de equidad en la toma de decisiones clínicas. A fin de mejorar la comprensión y aplicabilidad de estos hallazgos, futuras investigaciones deberían considerar la inclusión de un rango más amplio de variables relevantes y realizar análisis más detallados para comprender mejor el impacto de los corticoides en pacientes con COVID-19.

## Duración de la primera maniobra de decúbito prono y su asociación con la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave en la enfermedad por SARS-CoV-2

Nuestros datos no demuestran, de forma estadísticamente significativa, que los pacientes que tuvieron una primera maniobra de PDP más prolongada tuvieran una mayor supervivencia a 90 días, no obstante si sugieren explorar más a fondo el impacto del tiempo de PDP en la evolución clínica de los pacientes con C-ARDS. Por otro lado, el número de sesiones de PDP sí mostró una asociación significativa con la mortalidad a los 90 días, los enfermos con una única sesión de PDP presentaron menor riesgo de fallecer.

En nuestro análisis, aunque no se identificaron diferencias en el desarrollo de complicaciones específicas durante la estancia en la UCI que justifiquen la variación observada en las curvas de supervivencia a partir de la segunda semana de seguimiento, es importante considerar que otros factores no evaluados en el estudio podrían estar influyendo en la mortalidad. Estos podrían incluir comorbilidades adicionales, el tratamiento posterior a la UCI, la calidad del cuidado proporcionado o complicaciones a medio plazo no conocidas. Por ejemplo, la organización del trabajo, junto con otros factores, podría haber influido en el momento en que se decidió realizar la intubación y comenzar la ventilación mecánica con estrategias protectoras, así como en la implementación de maniobras como el decúbito prono. De hecho, observamos cómo los pacientes en los que la primera PDP fue más alargada, el empleo de GNAF previo a la ventilación mecánica también fue mayor, pudiendo ser posible que, en algunos casos, se

retrasara la intubación por cuestiones logísticas, aunque sabemos que este retraso puede dar lugar a un peor pronóstico (Girault et al., 2015) (Kang et al., 2015).

La justificación clínica para ampliar la duración de las sesiones de PDP se basa en el principal beneficio de esta posición: homogeneizar el estrés y la tensión aplicada por la ventilación mecánica en los pulmones. La PDP promueve una distribución más uniforme del volumen de ventilación. Distintos estudios han demostrado que la PDP puede mejorar la homogeneización de la presión pleural y la reapertura de unidades alveolares posteriores. Desde el punto de vista organizativo, ampliar la duración de las sesiones de PDP a más de 24 horas puede reducir significativamente la carga de trabajo, el riesgo de complicaciones asociadas con la maniobra de rotación y la exposición viral. Además, podría aumentar la adherencia a la posición prona al concentrar los retornos a la posición supina durante el día, con más personal, mejorando así la seguridad del procedimiento. Sin embargo, ampliar la duración de la PDP no está exenta de problemas como son el mayor riesgo de lesiones por presión, complicaciones relacionadas con el catéter al dificultar su vigilancia e higiene, interrupción de la alimentación enteral por regurgitación, parálisis del plexo braquial, lesiones de nervios periféricos o complicaciones oculares (Walter y Ricard, 2023).

En el análisis efectuado, la categorización de los pacientes por terciles se fundamenta en la mayor sensibilidad a las variaciones en los datos (beneficioso para capturar con mayor detalle las diferencias entre los valores), en la simplificación de la interpretación y la comunicación de los resultados, en su utilidad para analizar o resaltar diferencias en las colas de las distribuciones y la facilidad de comparación entre grupos terciles: un

grupo de duración intermedia, con dos grupos (de mayor y de menor duración) (Fleiss et al, 2003).

En primer lugar, es importante destacar que el fracaso de los primeros estudios para demostrar un beneficio en la supervivencia de la PDP en el SDRA se ha atribuido (al margen de la aplicación de ventilación mecánica protectora) tanto al inicio tardío como a la duración insuficiente (Luciano et al., 2001) (Mancebo et al., 2006) (Taccone et al., 2009). Las recomendaciones de la SEMICYUC para el manejo de los pacientes críticos con COVID-19 en las UCIs, proponían una duración en la maniobra de PDP de, al menos, 16 horas (Vidal-Cortés et al., 2022). Estas recomendaciones se fundamentaban principalmente en un estudio en el que se evidenció un descenso notable en la mortalidad del 41% al 23,6% ( $p=0,001$ ) cuando se aplicaron sesiones de PDP de 17 horas durante 4 días, en pacientes con una Pa/Fi media de  $100\pm 30$  mmHg y ventilación protectora (volumen corriente de 6 ml/kg) (Guérin et al., 2013).

No obstante, durante la pandemia el número de pacientes que requirieron PDP se incrementó, y bien por sobrecarga asistencial o por su mayor gravedad, algunos pacientes se mantuvieron en PDP durante períodos más prolongados (Walter y Ricard, 2023). Esta PDP, que algunos autores denominan PDP extendida, ya había sido descrita pre-pandemia en pequeños estudios pseudo-aleatorizados (Chan et al, 2007) y estudios monocéntricos retrospectivos, donde la heterogeneidad de las muestras, el escaso número de pacientes y las diferentes variaciones en titulación de PEEP, criterios para la finalización de sesiones y seguimiento, no permitían extraer conclusiones en relación a la supervivencia (Romero et al., 2009) (Lee et al., 2021). Aun así, muchos de estos trabajos reportan mejoras

notables en los valores de oxigenación de los pacientes en PDP extendida frente a la duración convencional.

Durante la pandemia, varios centros publicaron su experiencia sobre la implementación de PDP extendida en pacientes C-ARDS en VM. En los estudios más relevantes, destacan por un lado las estrategias organizativas, como el protocolo de "dos noches" con una duración mediana de PDP de 39 horas [rango intercuartílico de 34–42] (Walter et al., 2022). Este protocolo permitió el aumento en la relación Pa/Fi durante la primera sesión de PDP que se asoció con una reducción de la mortalidad en UCI. En otra estrategia de PDP prolongada, esta se mantiene hasta la mejoría clínica, en lugar de alternar entre el PDP y la posición supina (Douglas et al., 2021). Las sesiones de PDP se mantuvieron hasta que los pacientes alcanzaron los siguientes criterios: relación Pa/Fi > 150 con FiO<sub>2</sub> > 0,6 y niveles de PEEP < 10 cm de H<sub>2</sub>O. Este protocolo resultó en sesiones de una duración mediana de 2,95 días en los supervivientes y 3,3 días en los fallecidos, en estos últimos una cuarta parte de las sesiones duraron al menos 6,6 días.

Finalmente, solo un estudio evaluó la asociación causal entre la duración prolongada de la PDP clínicamente dirigida y la mortalidad (Okin D et al., 2023). En este estudio retrospectivo multicéntrico, se incluyeron 263 pacientes. La duración mediana de la PDP en el grupo de duración prolongada fue de 40 horas, y la duración máxima de una sola sesión fue mayor de 10 días. La duración mediana de la PDP en el grupo de duración estándar fue de 17 horas. En el estudio, los pacientes en el grupo de duración prolongada de la PDP experimentaron una tasa de mortalidad a 3 meses más baja que los del grupo de duración estándar (HR: 0,47; IC95% 0,34–0,67; p < 0,001).

En el estudio exclusivo del primer ciclo de PDP, donde se analizan las características, los cambios en la oxigenación y la mecánica pulmonar en pacientes con C-ARDS tratados con PDP, evaluando la respuesta en la primera maniobra; la mortalidad fue significativamente menor en los pacientes cuya oxigenación aumentó después de la posición prona. Como factores independientes asociados con la mortalidad se identificaron: la edad, el aumento porcentual en Pa/Fi después de 24 horas en PDP y el número de ciclos.

Otro estudio realizado en nuestro medio, con el objetivo de describir las características de los pacientes C-ARDS en VM y analizar el efecto del decúbito prono prolongado (>24 h) en comparación con el de menos de 24 h (De Miguel-Balsa et al., 2023). Se observó que el prolongado se asoció con menor tolerancia a la ventilación en decúbito supino, mayor estancia hospitalaria, más días de VM, mayor duración del tratamiento con bloqueo neuromuscular y mayor porcentaje de episodios de obstrucción del tubo orotraqueal.

Basándonos en los resultados de nuestro análisis y la revisión de la literatura, surge la posibilidad de plantear la hipótesis de que prolongar la PDP más allá de las 16 horas, que es la recomendación actual predominante, podría ser beneficioso en términos de supervivencia. Sin embargo, aún queda por determinar qué enfoque es más adecuado para extender esta duración: ¿una duración fija establecida por la organización asistencial o la aplicación de criterios clínicos para determinar el fin de la PDP? Evidentemente, se requieren más investigaciones prospectivas e intervencionistas para sacar conclusiones que sean aceptadas extensamente.

## Análisis de la Energía Mecánica en las primeras 24 horas en pacientes ventilados con insuficiencia respiratoria secundaria a infección por SARS-CoV-2

Nuestro análisis respalda el hallazgo comunicado previamente por nuestro grupo de trabajo (González-Castro et al., 2023), con una evidencia a favor de la hipótesis que un valor de  $PM \geq 17$  J/min se asocia con la mortalidad a 28 días en pacientes que necesitaron ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria secundaria a enfermedad por SARS-CoV-2. Estos hallazgos pueden calificarse como esperables si entendemos que la PM es una variable que incluye todos los componentes que, clásicamente, se han relacionado con la producción de lesión pulmonar asociada o inducida por el respirador (VILI): presiones, volumen, flujo y frecuencia respiratoria. Además, es importante recordar que la teoría reológica prevé que densidades de energía superiores a la resiliencia de un material son las que serían responsables de la producción de VILI. Esta densidad de energía (energía por unidad de superficie) nos invita, en la práctica clínica, a valorar en todo momento la relación entre la PM y el área alveolar expuesta a la energía suministrada (Modesto i Alapont et al., 2019). Por otro lado, la aparición de alteraciones en el pulmón (stress raisers) que podrían desencadenar finalmente VILI, causadas por la aplicación de PM, parece un fenómeno con efecto umbral. En animales de experimentación (módulo de Young o elastancia pulmonar específica ( $5,4 \pm 2,2$  cmH<sub>2</sub>O) se ha establecido en 12 J/min este umbral de potencia energética (Protti et al., 2011) (Cressoni et al., 2016). Estudios clínicos recientes parecen indicar que niveles de PM superiores a 18-20 J/min se asocian a un aumento del riesgo de muerte en pacientes sometidos a ventilación mecánica (Serpa Neto et al., 2018) (Guérin et al., 2016).

En el año 2018, el grupo de investigadores de la Red PROVE (Serpa Neto et al., 2018), a través de un análisis post-hoc de las bases de datos de alta resolución: Medical Information Mart for Intensive Care (MIMIC-III) y la eICU Collaborative Research Database (eICU) (Johnson AE et al., 2016) (Johnson AE et al., 2018); presentaban la primera investigación clínica que probaba la hipótesis de que la PM generada por el ventilador mecánico está asociada con resultados centrados en el paciente. Los autores de dicho trabajo resumían los hallazgos de su investigación en cuatro puntos: (1) la PM en las segundas 24 h de ventilación se asocia de forma independiente con mayor mortalidad hospitalaria de los pacientes en estado crítico que reciben ventilación mecánica durante más de 48 h; (2) una mayor PM se asocia de forma independiente con mayor mortalidad en la UCI, un menor número de días sin ventilador, mayor probabilidad de sobrevivir el día 28 y una estancia más prolongada en la UCI y en el hospital; (3) el impacto de PM es consistente e independiente de la presencia de SDRA o el uso de bloqueo neuromuscular; y (4) incluso con volúmenes corrientes bajos y driving pressure baja, la PM alta se asoció con peores resultados, lo que sugiere que PM agrega información adicional más allá del volumen y la presión.

El análisis de los datos del estudio PRoVENT-COVID (Schuijt et al., 2021), de carácter multicéntrico, con una cohorte de 825 pacientes y con los valores de los parámetros ventilatorios el primer día de exposición a VM, evidenció que la PM se asociaba, de forma independiente, con la mortalidad a 28 días (HR: 1,17 (IC95%: 1,01-1,36); p=0,031), y que el incremento por cuartiles de PM, estratificado por valores de driving pressure aumentaba este riesgo de fallecer a los 28 días (HR: 1,15 (IC95%: 1,01-

1,30);  $p=0,028$ ). Otro estudio (Urmer et al., 2020), con datos de más de 13.000 enfermos registrados y utilizando modelos bayesianos para estimar la fuerza de la asociación con la mortalidad en UCI, no sólo constató la asociación de la PM con la mortalidad (HR: 1,060, intervalo de credibilidad del 95%:1,053-1,066), sino que se comprobó que esta asociación persistía durante la duración de la ventilación mecánica.

Con los datos expuestos, no podemos más que ratificar nuestra opinión de considerar estos resultados como hallazgos esperables, si entendemos que la PM es una variable que incluye todos los componentes que posiblemente pueden causar VILI: presiones, volumen, flujo y frecuencia respiratoria. No obstante, la PM debe normalizarse a la cantidad de superficie pulmonar ventilada; considerando la relación entre la PM y el área alveolar expuesta a la energía suministrada como “intensidad”.

Aunque nuestros datos sugieren que un valor de  $PM \geq 17$  J/min se asocia con la mortalidad a 28 días, hay que considerar que es difícil atribuir la influencia de la PM en un momento determinado a toda la trayectoria de la enfermedad, especialmente considerando que la ventilación mecánica en sí misma es un proceso prolongado y complejo en el que los pacientes pueden experimentar cambios significativos en su estado clínico y pronóstico. Es importante reconocer la complejidad de la enfermedad y que una variable como la PM en las primeras 24 horas puede ser útil, pero no suficiente para explicar completamente el pronóstico de estos pacientes.

## Fortalezas y limitaciones

---

Este estudio presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados.

En primer lugar, su carácter retrospectivo puede limitar la calidad de los datos como consecuencia del infra registro de algunas variables y la variabilidad de registro entre profesionales. Este último aspecto, puede condicionar la ausencia de determinación de algunas variables pronósticas como los niveles de CK o de Dímero D. No obstante, la amplia trayectoria investigadora del SMI del HUMV incide positivamente en la concienciación e implicación de sus profesionales a la hora de registrar adecuadamente la información.

En segundo lugar, su carácter observacional limita el alcance de nuestras conclusiones a la hora de evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, en el caso de las PDP, sus indicaciones se basan en el criterio del médico responsable, sin un protocolo fijo y estandarizado.

En tercer lugar, al tratarse de un proyecto llevado a cabo en un único centro sanitario, el tamaño muestral es limitado lo que puede haber afectado a la potencia de nuestro estudio para identificar asociaciones, especialmente en los análisis estratificados de subgrupos. Además, su carácter unicéntrico puede limitar la capacidad de extrapolar los resultados de nuestra investigación a otros SMI.

Por último, en nuestro estudio no disponemos de información sobre algunas variables potencialmente confusoras o modificadoras del efecto de algunas de las exposiciones evaluadas, lo que nos ha impedido controlarlas en el análisis. Por ejemplo, no contamos con información sobre el estado funcional de los pacientes ni sobre su fragilidad, o, en el

caso de la evaluación del tratamiento con corticoides, sobre la respuesta individual al tratamiento y la presencia de otras terapias o medicamentos concurrentes que podría ser relevante para comprender mejor los resultados obtenidos. En el análisis de la primera maniobra de PDP, no fue recogida la justificación de su suspensión precoz por lo que no se conoce la causa por la que algunos pacientes incluidos en el primer tercil recibieron una duración de PDP insuficiente según el estudio PROSEVA (Guérin C et., 2013).

A pesar de las limitaciones expuestas, nuestro estudio cuenta con fortalezas significativas, como son un diseño metodológico riguroso y la inclusión de un número considerable de participantes, lo que mejora la robustez de los resultados y su aplicabilidad en la práctica clínica. Además, el análisis del subgrupo de pacientes mayores de 70 años con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos, puede tener varias implicaciones a futuro: En primer lugar, puede ayudar a los médicos y profesionales de la salud a comprender mejor cómo afecta el COVID-19 a esta población específica y cuáles son las mejores prácticas de tratamiento en la UCI. Los hallazgos del estudio pueden ayudar a guiar las decisiones de tratamiento y mejorar los resultados para los pacientes mayores con COVID-19. Además, el estudio también puede tener implicaciones para la planificación de políticas de salud pública, ya que puede proporcionar información valiosa sobre las necesidades de atención médica y los recursos necesarios para tratar a una población cada vez más envejecida. Por último, el estudio también puede contribuir al avance de la investigación médica en el campo del COVID-19 y la geriatría, proporcionando datos valiosos que pueden utilizarse para generar nuevas hipótesis y diseñar estudios posteriores más específicos y detallados.



## Conclusiones

---



### Conclusiones:

1.- Nuestro análisis demuestra una gestión altamente adaptable y eficiente de las salas para pacientes COVID-19 en el Servicio de Medicina Intensiva (SMI). Las distintas áreas fueron reacondicionadas y equipadas en tiempos cortos para responder a los desafíos que se planteaban, con necesidades cambiantes, ampliando o reduciendo la capacidad según evolucionaba la pandemia. La rápida reorganización, apertura y cierre gradual de las salas, junto con el descenso en los pacientes críticos no COVID-19, facilitó el ajuste de recursos y el manejo efectivo de la crisis, destacando la flexibilidad y preparación del sistema para futuras emergencias.

2.- El escaso número de contagios del personal sanitario que trabajó en áreas COVID, evidenció la efectividad de las medidas preventivas y de protección realizadas.

3.- La procedencia del paciente en los ingresos en UCI-COVID influyó en su gravedad y pronóstico, especialmente en aquellos provenientes del Servicio de Urgencias, quienes presentaron niveles elevados de biomarcadores como el dímero D y la LDH, indicadores de mayor gravedad. La identificación y el seguimiento de estos marcadores podrían ayudar a guiar decisiones terapéuticas y a estratificar la gravedad, lo que podría optimizar el manejo en fases tempranas.

Los hallazgos sugieren que una observación intensiva en Urgencias, en estrecha coordinación con la UCI, podría evitar demoras en la intervención en pacientes de alto riesgo.

4.- En los pacientes mayores -con una edad superior a los 69 años- la insuficiencia respiratoria aguda fue la causa principal de ingreso, y más de la mitad de estos pacientes requirieron ventilación mecánica. A pesar de una distribución homogénea en términos de vacunación y tratamientos, la mortalidad a los 28 y 60 días fue mayor en los grupos de edad avanzada.

Particularmente relevante fue la asociación con los biomarcadores, como la troponina y el dímero D, asociadas con peor evolución y mayores índices de mortalidad en este grupo de pacientes.

En los pacientes mayores se observó una menor utilización de ventilación mecánica, lo que resalta la necesidad de un enfoque integral que tenga en cuenta los deseos del paciente y los límites terapéuticos.

5.- Los pacientes vacunados frente al COVID-19 con enfermedad grave por SARS-CoV-2 presentan unas tasas de SDRA grave y de ventilación mecánica menores que los pacientes no vacunados. Sin embargo, no se evidencian diferencias significativas en la duración de la ventilación mecánica, ni en la estancia en UCI ni en la mortalidad.

6.- Nuestros datos muestran que un porcentaje considerable de pacientes en la UCI-COVID presentaba obesidad, la cual se asoció con una mayor prevalencia de comorbilidades. Aunque no se encontraron diferencias significativas en los resultados clínicos, como la duración de la ventilación mecánica, la estancia en la UCI y la mortalidad a los 90 días.

7.- En nuestro análisis, observamos que los pacientes tratados con corticoides mostraron una mayor supervivencia a los 28 días en comparación con quienes no los recibieron y tanto la dexametasona a 6 mg/día como la metilprednisolona en dosis bajas redujeron la mortalidad a 28 días.

8.- Mientras que la duración de las maniobras de decúbito prono (PDP) no parece influir, de forma significativa, en la mortalidad a 90 días, el mayor número de sesiones de pronación si se identifica como un factor significativo asociado con un mayor riesgo de mortalidad.

Sin embargo, prolongar las maniobras de decúbito prono más allá de las 16 horas, que es la recomendación actual predominante, podría ser beneficioso en términos de supervivencia.

9.- Aunque nuestros datos indican que un valor de Potencia Mecánica  $\geq 17$  J/min se asocia con una mayor mortalidad a 28 días, es difícil atribuirle un efecto consistente a lo largo de toda la evolución de la enfermedad a la Potencia Mecánica aplicada en un momento específico.

## Bibliografía

---

## BIBLIOGRAFÍA

Agarwal A, Hunt B, Stegemann M, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020; 370: m3379.

Alam M, Sultana M, Nair GB, Siddique AK, Hasan NA, Sack RB, et al. Viable but nonculturable *Vibrio cholerae* O1 in biofilms in the aquatic environment and their role in cholera transmission. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (45): 17801–17806.

AlBalwi MA, Khan A, AIDrees M, Gk U, Manie B, Arabi Y, et al. Evolving sequence mutations in the middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *J Infect Public Health*. 2020; 13 (10): 1.544-1.550.

Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack, DA. (2015). Updated global burden of cholera in endemic countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9 (6): e0003832.

Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2022; 386 (13): 1288-1290.

Álvarez-Macías A, Úbeda-Iglesias A, Macías-Seda J, Gómez-Salgado J. Factors related to mortality of patients with COVID-19 who are admitted to the ICU: Prognostic mortality factors of COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103 (21): e38266.

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020; 26 (4): 450-452.

Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al; mRNA-1273 Study Group. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2427-2438.

Angolotti Cárdenas E. Datos para la historia del cólera en España. *Rev Sanid Hig Pública (Madr)*. 1971; 45 (12): 1199-1220.

Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI): A Narrative Review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med*. 2017; 45: 2089-2098.

## BIBLIOGRAFÍA

Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: 757-767.

Auld SC, Harrington KRV, Adelman MW, Robichaux CJ, Overton EC, Caridi-Scheible M, et al.; Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. Trends in ICU Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Tale of Three Surges. *Crit Care Med.* 2022; 50 (2): 245-255.

Ayalon L. There is nothing new under the sun: ageism and intergenerational tension in the age of the COVID-19 outbreak. *Int Psychogeriatr.* 2020; 32: 1.221-1.224.

Bagshaw SM, Stelfox HT, Johnson JA, McDermid RC, Rolfson DB, Tsuyuki RT, et al. Long-term association between frailty and health-related quality of life among survivors of critical illness: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2015; 43: 973-982.

Barut GT, Halwe NJ, Taddeo A, Kelly JN, Schön J, Ebert N, et al. The spike gene is a major determinant for the SARS-CoV-2 Omicron-BA.1 phenotype. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 5929.

Batlle Solà M, Fernández Fernández R. Potencia mecánica o el poder de no hacer daño. *Med Intensiva.* 2024; 48 (3): 131-132.

Becerra JC, Bildstein LS, Gach JS. Recent insights into the HIV/AIDS pandemic. *Microb Cell* 2016; 3: 451-475.

Beigel JH, Hayden FG. Influenza Therapeutics in Clinical Practice-Challenges and Recent Advances. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021; 11(4): a038463.

Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016; 315: 788-800.

Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1091-1093.

Bernat-Adell MD, Ballester-Arnal R, Abizanda-Campos R. ¿Es el paciente crítico competente para tomar decisiones? Razones psicológicas y psicopatológicas de la alteración cognitiva. *Med Intensiva.* 2012; 36 (6): 416-422.

## BIBLIOGRAFÍA

Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 480.

Blanch L, Annane D, Antonelli M, Chiche JD, Cuñat J, Girardh TD. The future of intensive care medicine. *Med Intensiva.* 2013; 37 (2): 91-98.

Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (8): 920-928.

Borkotoky S, Dey D, Hazarika Z. Interactions of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) and SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD): a structural perspective. *Mol Biol Rep.* 2023 Mar;50(3):2713-2721. doi: 10.1007/s11033-022-08193-4. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36562937; PMCID: PMC9786537.

Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl 4): D49-53

Bramanti B, Dean KR, Walløe L, Chr. Stenseth N. The third plague pandemic in Europe. *Proc R Soc B* 2019; 286: 20182429.

Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: yes. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (2): 250-252

Cabezas C, Coma E, Mora-Fernandez N, Li X, Martinez-Marcos M, Fina F, et al. Associations of BNT162b2 vaccination with SARS-CoV-2 infection and hospital admission and death with covid-19 in nursing homes and healthcare workers in Catalonia: prospective cohort study. *BMJ.* 2021; 374: n1868.

Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. . Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020; 43: 1392–1398.

Cantey PT, Chuk MG, Kohl KS, Herrmann J, Weiss P, Graffunder CM, et al. Public health emergency preparedness: lessons learned about monitoring of interventions from the National Association of County and City Health Official's survey of nonpharmaceutical interventions for pandemic H1N1. *J Public Health Manag Pract.* 2013; 19 (1):70-76.

## BIBLIOGRAFÍA

Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; 63 (8): 1500-1515.

Carvajal C, Giraldo Ramirez ND, De La Hoz Castro AD, Vidal Vargas CG, Pacheco HA, Fernández Sánchez D, González Salazar LV, Romero Ota SS, Vergara Jaimes S, Bolívar Ospina JF, Correa Céspedes J, Narvaez Orozco A, Donado JH, Cadavid CA, De La Rosa G. Association of dead space fraction to mortality in patients with COVID-19-related ARDS: A historical cohort observational study. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2024 Jun 20;S2173-5727(24)00161-9.

Casas J, Antón J, Lumbreras C. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con Covid-19 en España: Resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Revista Clínica Española*. 2020; 220(8): 480-494.

Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023 Aug 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32150360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00546-3

CDC, Covid 19. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>

CDC. 2009 H1N1 Pandemic (H1N1pdm09 virus) [Internet] [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/pandemicresources/2009-h1n1-pandemic.html>. Consultado en agosto de 2024.

CDC. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>. Visitado en julio de 2024.

Ceccato A, Pérez-Arnal R, Motos A, Barbé F, Torres A; CiberesUCICOVID Consortium. One-year mortality after ICU admission due to COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2022 Mar; 48 (3): 366-368.

Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005-1012. <https://doi:10.1056/NEJMoa021322>

Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Hospitalization and Death by Age. [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2022. [cited 2022 Apr 28]. Available from: [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#hospitalizations\\_age](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#hospitalizations_age)

## BIBLIOGRAFÍA

Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed February 28, 2023.

Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII.

<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202023/Informe%20n%C2%BA%20182%20Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%BAa%20a%205%20de%20julio%20de%202023.pdf>

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD); <https://espanol.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> (consultado el 30 de marzo del 2023)

Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021; 2: e13-e22.

Chan MC, Hsu JY, Liu HH, Lee YL, Pong SC, Chang LY, et al. Effects of Prone Position on Inflammatory Markers in Patients with ARDS Due to Community-acquired Pneumonia. *J Formos Med Assoc*. 2007; 106: 708-716.

Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis*. 2002; 34 Suppl 2:S58-S64.

Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses*. 2023; 15 (1): 167.

Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (9): 1156-1163.

Cho YJ, Yi H, Lee JH, Kim DW, Chun J. Genomic evolution of *Vibrio cholerae*. *Curr Opin Microbiol*. 2010; 13 (5): 646-651.

## BIBLIOGRAFÍA

Chowdhury FR, Nur Z, Hassan N, von Seidlein L, Dunachie S. Pandemics, pathogenicity and changing molecular epidemiology of cholera in the era of global warming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017; 16 (1):10.

Chowell G, Abdirizak F, Lee S, Lee J, Jung E, Nishiura H, Viboud C. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med*. 2015; 13: 210.

Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, Miller MA. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*. 2009; 361 (7): 674-679.

CIBERESUCICOVID, ISCIII. <https://www.ciberisciii.es/noticias/la-mortalidad-de-los-pacientes-ingresados-por-covid-19-en-las-uci-espanolas-fue-del-31>. Consultado el 15 de diciembre de 2021.

CIBERESUCICOVID. <https://www.ciberisciii.es/noticias/la-mortalidad-de-los-pacientes-ingresados-por-covid-19-en-las-uci-espanolas-fue-del-31>. Consultado el 18 de septiembre de 2024.

Cohn SK. Epidemiology of the Black Death and successive waves of plague. *Med Hist Suppl* 2008; (27): 74-100.

Conzade R, Grant R, Malik MR, Elkholy A, Elhakim M, Samhouri D, et al. Reported Direct and Indirect Contact with Dromedary Camels among Laboratory-Confirmed MERS-CoV Cases. *Viruses*. 2018; 10 (8): 425.

Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 765-774.

COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021; 47: 60-73.

Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, AminiM, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2016; 124 (5): 1100-1108.

Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181.

## BIBLIOGRAFÍA

Cunha CB, Cunha BA. Great Plagues of the Past and Remaining Questions. *Paleomicrobiology*. 2008; 1–20.

Cutler SJ, Fooks AR, van der Poel WH. Public health threat of new, reemerging, and neglected zoonoses in the industrialized world. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16 (1): 1-7.

Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021; 384(15): 1412-1423.

De Miguel-Balsa E, Blasco-Ruso T, Gómez-Medrano N, Mirabet-Guijarro M, Martínez-Pérez A, Alcalá-López A. Effect of the duration of prone position in ARDS patients during the SARS-CoV-2 pandemic. *Med Intensiva*. 2023; 47: 575-582.

De SN. Enterotoxigenicity of bacteria-free culture-filtrate of *Vibrio cholerae*. *Nature*. 1959; 183 (4674): 1533-1534.

Department of Health. *Comprehensive Critical Care. A review of adult critical care services*. London: Department of Health; 2000.

Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research* 2020; 21: 198.

Douglas IS, Rosenthal CA, Swanson DD, Hiller T, Oakes J, Bach J, et al. Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure\*. *Crit Care Med*. 2021; 49: 490-502.

Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 1967-1976.

Dugan VG, Chen R, Spiro DJ, Sengamalay N, Zaborsky J, Ghedin E, et al. The evolutionary genetics and emergence of avian influenza viruses in wild birds. *PLoS Pathog*. 2008; 4 (5): e1000076.

Easterbrook JD, Kash JC, Sheng ZM, Qi L, Gao J, Kilbourne ED, et al. Immunization with 1976 swine H1N1- or 2009 pandemic H1N1-inactivated vaccines protects mice from a lethal 1918 influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011; 5 (3): 198-205.

## BIBLIOGRAFÍA

Ebrahim SH, Maher AD, Kanagasabai U, et al. MERS-CoV Confirmation among 6,873 suspected persons and relevant Epidemiologic and Clinical Features, Saudi Arabia - 2014 to 2019. *EClinicalMedicine* 2021; 41:101191.

Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med.* 2020; 26 (11): 1.691-1.693.

Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, Papazian L. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA.* 2020; 323 (22): 2.336-2.338.

Endo A, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. *Wellcome Open Research.* 2020; 5: 67. Disponible en: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-67/v3>

Erkens R, Duse D, Wernly B, Flaatten H, Fjølner J, Bruno RR, Wolff G, Artigas A, Kelm M, Beil M, Svirni S, Schaller SJ, Fuest K, Szczeklik W, Piayda K, Elhadi M, Joannidis M, Nedergaard HK, Oeyen S, Moreno R, Leaver S, de Lange DW, Guidet B, Jung C; COVIP study group. Associations of anemia and blood transfusions with mortality in old, critically ill COVID-19 patients - Results from the prospective COVIP Study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2023; 84 (3): 309-320.

Esteban A., De la Cal M.A., Gómez Rubí J.A.: Intensive medicine in Spain. *Intens Care World.* 1993; 10: 95-98.

Faruque SM, Albert MJ, Mekalanos JJ. Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998; 62 (4): 1.301-1.314.

Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al; de la Red de UCI Española para COVID-19. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed).* 2020; 67 (8): 425-437.

Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, et al; VIP1 study group. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients ( $\geq 80$  years). *Intensive Care Med.* 2017; 43: 1.820-1.828.

Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Frontmatter. *Statistical Methods for Rates and Proportions.* Eds. WA Shewart, SS Wilks, JL Fleiss, B. Levin y MC Paik. 2003. <https://doi.org/10.1002/0471445428.fmatter>

## BIBLIOGRAFÍA

- Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, Hens N. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 (17): 2000257.
- Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med.* 2013; 368 (20): 1888-1897.
- Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell.* 2021; 184: 2372-2383.
- Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: The mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (10): 1567-1575.
- Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013; 503 (7477): 535-538.
- Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Dunson DB, Vehtari A, Rubin DB. *Bayesian data analysis* (3rd ed.) CRC Press. 2013. ISBN 1439840954, 9781439840955.
- Gilmour H, Hofmann N. H1N1 vaccination. *Health Rep.* 2010; 21 (4): 63-69.
- Girault C, Béduneau G, Besnier E. Delaying intubation with high-flow nasal cannula therapy: a dilemma between the technique and clinical management! *Intensive Care Med.* 2015; 41: 1514-1515.
- Global HIV & AIDS statistics - 2019 fact sheet [Internet] Joint United Nations Programme on HIV and AIDS [cited 2020 Apr 21]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- Goldhill DR. Medical emergency teams. *Care of the Critically Ill.* 2000; 16 (6): 209-212.
- Gómez Rubí JA, Perales N: Las Unidades Coronarias en España. Punto de vista de la SEMIUC. *Med Intensiva.* 1990; 14: 187-191.
- Gómez Ruiz María del Mar, Santana Cabrera Andrés J, Lago Antón Safira, Marzola Payares Marco, Sánchez-Arcilla Conejo Ignacio. Riesgo de infección por SARS-CoV-2 en trabajadores sanitarios altamente expuestos. *Rev Asoc Esp Espec Med Trab* [Internet]. 2022 [citado 2024 Oct 22]; 31(1): 9-18. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S3020-11602022000100002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S3020-11602022000100002&lng=es). Epub 23-Mayo-2022.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol*. 2021;190(1):161-175.
- Gonzalez C, Musso G, Louzan JR, Dominguez JM, Gomez C, Appendino G, et al. Characteristics and risk factors associated with mortality during the first cycle of prone secondary to ARDS due to SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Intensiva*. 2024; 48 (3): 133-141.
- González-Castro A, Escudero-Acha P, Peñasco Y, Leizaola O, Martínez de Pinillos Sánchez V, García de Lorenzo A. Intensive care during the 2019-coronavirus epidemic. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020; 44: 351-362.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323: 1574-1581.
- Greene WC. A history of AIDS: looking back to see ahead. *Eur J Immunol* 2007; 37 Suppl 1: S94-102.
- Gregg MB, Hinman AR, Craven RB. The Russian flu. Its history and implications for this year's influenza season. *JAMA*. 1978; 240 (21): 2.260-2.263.
- Grennan D. What Is a Pandemic? *JAMA*. 2019; 321 (9): 910.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal* 2020; 55: 2000547.
- Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003; 302 (5643): 276–278.
- Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 2385-2396.
- Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, LoundouA, Forel JM, investigators of the Acurasys and Prosevatrials. Effect of driving pressure on mortality in ARDSpatients during lung protective mechanical ventilation into two randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 384.

## BIBLIOGRAFÍA

Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2159-2168.

Haas LEM, de Lange DW, van Dijk D, van Delden JJM. Should we deny ICU admission to the elderly? Ethical considerations in times of COVID-19. *Crit Care*. 2020; 24: 321.

Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al; SIREN Study Group. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10286): 1725-1735.

Halpern NA, Pastores SM. Critical care medicine in the United States 2000-2005: An analysis of bed numbers, occupancy rates, payer mix, and costs. *Crit Care Med*. 2010; 38 (1): 65-71.

Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet*. 2012 30; 379 (9835): 2.466-2.476.

Hays JN. Epidemics and pandemics: their impacts on human history. Santa Barbara, CA: ABC-CLIO Inc; 2005. ISBN: 9798216080602

Henderson DA, Courtney B, Inglesby TV, Toner E, Nuzzo JB. Public health and medical responses to the 1957-58 influenza pandemic. *Biosecur Bioterror*. 2009; 7 (3): 265–273.

Hohl CM, Rosychuk RJ, Archambault PM, O'Sullivan F, Leeies M, Mercier É, et al; Canadian COVID-19 Emergency Department Rapid Response Network (CCEDRRN) investigators for the Network of Canadian Emergency Researchers and the Canadian Critical Care Trials Group. The CCEDRRN COVID-19 Mortality Score to predict death among nonpalliative patients with COVID-19 presenting to emergency departments: a derivation and validation study. *CMAJ Open*. 2022; 10 (1): E90-E99.

Hotez PJ. COVID-19 vaccines: early success and remaining challenges. *Lancet*. 2021; 397: 1100-1101.

Housworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966. *Am J Epidemiol*. 1974; 100 (1): 40–48.

Hu D, Liu B, Feng L, Ding P, Guo X, Wang M, et al. Origins of the current seventh cholera pandemic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113 (48): E7730–E7739.

## BIBLIOGRAFÍA

Huang L, Zhang X, Zhang X, Wei Z, Zhang L, Xu J, et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. *J Infect.* 2020; 80 (6): e1-e13.

Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (8): e217–e227.

Hui DS. Epidemic and emerging coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome). *Clin Chest Med.* 2017; 38: 71–86.

Hussein HA, Hassan RYA, Chino M, Febbraio F. Point-of-care diagnostics of COVID-19: from current work to future perspectives. *Sensors.* 2020; 20 (15): 4.289.

ICANE. Situación epidemiológica del Coronavirus (Covid 19) en Cantabria. Visión global. <https://www.icane.es/covid19/home-historic/home>

INARC. Report on 2249 patients critically ill with COVID-19 [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.icnarc.org/About/Latest-News/2020/04/04/Report-On2249-Patients-Critically-Ill-With-Covid-19>

INE, 2021.

[https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/stadísticas/docs/TablasSIAE2021/2021\\_INFORME\\_ANUAL\\_L\\_.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/stadísticas/docs/TablasSIAE2021/2021_INFORME_ANUAL_L_.pdf)

Informe anual de la red de laboratorios de secuenciación de SARS-CoV-2 (RELECOV):2022 . [https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/2023-06-28-Informe\\_anual\\_Integracion\\_secuenciacion\\_2022.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/2023-06-28-Informe_anual_Integracion_secuenciacion_2022.pdf)

Informe COVID-19 nº 161. Situación de COVID-19 en España a 30 de diciembre de 2022. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). <https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe-n-161-situacion-actual-de-covid-19-en-espana-a-30-de-diciembre-de-2022-pdf>

Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al; Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018; 391 (10127): 1.285-1.300.

## BIBLIOGRAFÍA

Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1.935-1.944.

Jakob CEM, Borgmann S, Duygu F, Behrends U, Hower M, Merle U, Friedrichs A, Tometten L, Hanses F, Jung N, Rieg S, Wille K, Grüner B, Klinker H, Gersbacher-Runge N, Hellwig K, Eberwein L, Dolff S, Rauschnig D, von Bergwelt-Baildon M, Lanznaster J, Strauß R, Trauth J, de With K, Ruethrich M, Lueck C, Nattermann J, Tschardtke L, Pilgram L, Fuhrmann S, Classen A, Stecher M, Schons M, Spinner C, Vehreschild JJ. First results of the "Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)". *Infection.* 2021; 49 (1): 63-73.

Jalal A, Iwamoto K, Gedik G, Ravaghi H, Kodama C. Health workforce capacity of intensive care units in the Eastern Mediterranean Region. *PLoS One.* 2023; 18 (6): e0286980.

Jia X, Yin C, Lu S, Chen Y, Liu Q, Bai J, et al. Two Things about COVID-19 Might Need Attention. *Preprints.org*; 2020. DOI: 10.20944/preprints202002.0315.v1. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0315/v1>

Johnson AE, Pollard TJ, Shen L, Lehman LW, Feng M, Ghassemi M, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Sci Data.* 2016; 3: 160035.

Johnson AE, Stone DJ, Celi LA, Pollard TJ. The MIMIC Code Repository: enabling reproducibility in critical care research. *J Am Med Inform Assoc.* 2018; 25: 32-39.

Johnson, NP, Mueller, J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull. Hist. Med.* 2002; 76: 105–115.

Junta Directiva de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Medicina intensiva en España. *Med Intensiva* 2011. 35 (2): 92-101.

Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24 (11 Suppl): S223-S227.

Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respir Care.* 2015; 60: 1660-1687.

Kandeil A, Gomaa M, Nageh A, Shehata MM, Kayed AE, Sabir JSM, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels in Africa and Middle East. *Viruses.* 2019; 11 (8): 717.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 623-632
- Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol.* 1989; 63 (11): 4603-4608.
- Keeley AJ, Evans C, Colton H, Ankcorn M, Cope A, State A, et al. Roll-out of SARS-CoV-2 testing for healthcare workers at a large NHS Foundation Trust in the United Kingdom, March 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 (14): 2000433
- Kelly H. The classical definition of a pandemic is not elusive. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 540-541.
- Kharsany ABM, Karim QA. HIV infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: current status, challenges and opportunities. *Open AIDS J* 2016; 10: 34-48.
- Kile JC, Ren R, Liu L, Greene CM, Roguski K, Iuliano AD, et al. Update: Increase in Human Infections with Novel Asian Lineage Avian Influenza A (H7N9) Viruses During the Fifth Epidemic-China, October 1, 2016-August 7, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66 (35): 928-932.
- Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunol.* 2018; 31 (2): 174-183.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348 (20): 1.953-1.966.
- LaCroix AZ, Lipson S, Miles TP, White L. Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of U.S. older people: the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Public Health Rep.* 1989; 104: 350-360.

## BIBLIOGRAFÍA

Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochweg B, Bartoszko J, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ*. 2021; 372: n526.

Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, et al; PRONA-COVID Group. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 128.

Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2 (2): CD010406.

Lau SKP, Luk HKH, Wong ACP, Li KSM, Zhu L, He Z, et al. Possible bat origin of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26 (7): 1.542–1.547.

Lavery AM, Preston LE, Ko JY, Chevinsky JR, DeSisto CL, Pennington AF, et al. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission - United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 1695-1699.

Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, Romero-Corral A, Artham SM, Milani RV. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1374-1380.

Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1925-1932.

Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004; 31: 304-309.

Lee PH, Kuo CT, Hsu CY, Lin SP, Fu PK. Prognostic Factors to Predict ICU Mortality in Patients with Severe ARDS Who Received Early and Prolonged Prone Positioning Therapy. *J Clin Med*. 2021; 10: 2323.

Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005; 310: 676–679.

Li YT, Linster M, Mendenhall IH, Su YCF, Smith GJD. Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks. *Br Med Bull*. 2019; 132 (1): 81-95.

## BIBLIOGRAFÍA

Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: 896-897

Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203 (1): 54-66.

Lindahl JF, Grace D. The consequences of human actions on risks for infectious diseases: a review. *Infect Ecol Epidemiol*. 2015; 5: 30048.

Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology*. 2021: 428–440.

Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020; 80: 14-18.

Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med*. 2020; 12 (7): e12421.

Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet*. 2020; 395 (10227): e47.

Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med*. 2021; 28 (7): taab124.

Lofgren E, Fefferman NH, Naumov YN, Gorski J, Naumova EN. Influenza seasonality: underlying causes and modeling theories. *J Virol*. 2007; 81 (11): 5429-5436.

Long-Don M. The founding philosophy of neurosurgery. In: Nedham JB, editor. *Philosophy of neurological surgery*. Park Ridge, Illinois: Ed. American Association of Neurological Surgeons; 1995. pp. 1-11.

Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302: 1.896-1.902.

## BIBLIOGRAFÍA

Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 704-714.

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395 (10224): 565-574.

Luciano G, Gianni T, Antonio P, Paolo T, Daniele M, Violeta L, et al. Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2001; 345: 568-573.

Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S, et al. Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. *J Infect Dis.* 2018; 218 (9): 1378-1382.

Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021; 26: 107-108.

Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A Multicenter Trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1233-1239.

Markowitz L, Katz M. Measles Vaccine. En: S. A. Plotkin and E. A. Mortimer, Jr. (eds.), *Vaccines*. Philadelphia, Pa: The W. B. Saunders Co.; 1994. P. 229-276.

Martín MC, León C, Cuñat J, del Nogal F. Recursos estructurales de los Servicios de Medicina Intensiva en España. *Med Intensiva.* 2013; 37 (7): 443-451.

Masters PS, Perlman, S (2013) Coronaviridae. En: Knipe DM, Howley P (eds) *Fields Virology*. Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, págs. 825-858

Mather JF, Seip RL, McKay RG, Adamson RT. Impact of COVID-19 vaccine on ICU resource utilization. *American Journal of Emergency Medicine* 2021; 49: 206-208.

Maves RC, Downar J, Dichter JR, Hick JL, Devereaux A, Geiling JA, et al. ACCP Task Force for Mass Critical Care. Triage of Scarce Critical Care Resources in COVID-19 An Implementation Guide for Regional Allocation: An Expert Panel Report of the Task Force for Mass Critical Care and the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2020; 158: 212-225.

## BIBLIOGRAFÍA

McDonald JC. Asian influenza in Great Britain 1957-58. *Proc R Soc Med.* 1958; 51 (12): 1.016-1.018.

McGaughey J, Alderdice F, Fowler R, Kapila A, Mayhew A, Moutray M. Outreach and early warning systems (EWS) for the prevention of intensive care admission and death of critically ill adult patients on general hospital wards. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18: CD005529.

McGloin H, Adam SK, Singer M. Unexpected deaths and referrals to intensive care of patients on general wards. Are some cases potentially avoidable?. *J R Coll Physicians Lond.* 1999; 33: 255-259.

McQuillian P, Pilkington S, Allan A, Taylor B, Short A, Morgan G, et al. Confidential inquiry into the quality of care before admission to intensive care. *BMJ.* 1998; 316: 1853-1858.

Mead PS. Plague in madagascar - a tragic opportunity for improving public health. *N Engl J Med.* 2018; 378 (2): 106-108.

Mehryar HR, Yarahmadi P, Anzali BC. Mortality predictive value of APACHE II Scores in COVID-19 patients in the intensive care unit: a cross-sectional study. *Ann Med Surg (London).* 2023; 85 (6): 2464-2468.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: 1033–1034.

Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1063-1077.

Meslé MMI, Brown J, Mook P, Katz MA, Hagan J, Pastore R, et al; WHO European Respiratory Surveillance Network. Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programmes in the WHO European Region from December, 2020, to March, 2023: a retrospective surveillance study. *Lancet Respir Med.* 2024; 12 (9): 714-727.

Meyer H, Ehmann R, Smith GL. Smallpox in the Post-Eradication Era. *Viruses.* 2020; 12 (2): 138.

Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature.* 2004; 432 (7019): 904-906.

Ministerio de Sanidad, Porcentaje de personas con obesidad, por sexo según comunidad autónoma. 2024. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla10.htm>

## BIBLIOGRAFÍA

Ministerio de Sanidad. COVID-19 en distintos entornos y grupos de personas. Actualización, 2 de agosto de 2021.  
[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20210802\\_GRUPOSPERSONAS.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20210802_GRUPOSPERSONAS.pdf)

Ministerio de Sanidad.

[https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/TablasSIAE2021/2021\\_INFORME\\_ANUAL.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/TablasSIAE2021/2021_INFORME_ANUAL.pdf) (INE 2021, consultado el 14 de junio de 2024)

Ministerio de Sanidad. Parámetros epidemiológicos. 25 de marzo de 2021.

[https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210325\\_Documento\\_EPIDEMIOLOGIA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210325_Documento_EPIDEMIOLOGIA.pdf).

Ministerio de Sanidad. Parámetros epidemiológicos. Actualización, 13 de enero 2022.

[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113\\_EPIDEMIOLOGIA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20220113_EPIDEMIOLOGIA.pdf). Visitado en septiembre de 2024

Ministerio de Sanidad: Actualización nº 672. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 30.06.2023.

[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion\\_672\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion_672_COVID-19.pdf). Visitado en junio de 2024.

Ministerio de Sanidad:

[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/2023-06-27-Informe\\_anual\\_Integracion\\_secuenciacion\\_2021.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/2023-06-27-Informe_anual_Integracion_secuenciacion_2021.pdf). Visitado en junio de 2024.

Modesto i Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. Implicaciones clínicas de la teoría reológica en la prevención de la lesión pulmonar inducida por el ventilador. ¿Es la potencia mecánica la solución? *Med Intensiva*. 2019; 43 (6): 373-381.

Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 765-778.

Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis*. 2007; 195 (7): 1018-1028.

Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004; 430 (6996): 242-249.

## BIBLIOGRAFÍA

Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009; 361 (3): 225-229.

Morens DM, Taubenberger JK, Folkers GK, Fauci AS. Pandemic influenza's 500th anniversary. *Clin Infect Dis.* 2010; 51 (12): 1442-1444.

Morens DM, Taubenberger JK. How low is the risk of influenza A (H5N1) infection? *J Infect Dis.* 2015; 211 (9): 1364-1366.

Morens DM, Taubenberger JK. The mother of all pandemics Is 100 years old (and going strong)! *Am J Public Health.* 2018; 108 (11): 1449-1454.

Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol.* 2006; 4 (12): 900-908.

Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig.* 2019; 57 (4): 376-379.

Muscudere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 1105-1122.

Mutreja A, Kim DW, Thomson NR, Connor TR, Lee JH, Kariuki S, et al. Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. *Nature.* 2011; 477 (7365): 462-465.

Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, Parmar P, Wilson C, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2020; 44: 1832-1837.

Ndayishimiye C, Sowada C, Dyjach P, Stasiak A, Middleton J, Lopes H, Dubas-Jakóbczyk K. Associations between the COVID-19 Pandemic and Hospital Infrastructure Adaptation and Planning-A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (13): 8195.

Nishiura, H. The virulence of pandemic influenza A (H1N1) 2009: an epidemiological perspective on the case-fatality ratio. *Expert Rev. Respir. Med.* 2010; 4 (3): 329-338.

Nunez-Villaveiran T, González-Castro A, Nevado-Losada E, García-de-Lorenzo A, Garro P. All for One and One for All: Voluntary Physicians in the Intensive Medicine Units During the COVID-19 Outbreak in Spain. *Disaster Med Public Health Prep.* 2022; 16 (2): 612-618.

## BIBLIOGRAFÍA

Ogedegbe G, Ravenell J, Adhikari S, Butler M, Cook T, Francois F, Iturrate E, Jean-Louis G, Jones SA, Onakomaiya D, Petrilli CM, Pulgarin C, Regan S, Reynolds H, Seixas A, Volpicelli FM, Horwitz LI. Assessment of Racial/Ethnic Disparities in Hospitalization and Mortality in Patients With COVID-19 in New York City. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2026881. MC7718605.

Okin D, Huang C-Y, Alba GA, Jesudasan SJ, Dandawate NA, Gavralidis A, et al. Prolonged Prone Position Ventilation Is Associated With Reduced Mortality in Intubated COVID-19 Patients. *Chest*. 2023; 163: 533-542.

OMS 2003. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) 17-18 June 2003». WHO. Consultado el 15 de abril de 2021.

OMS, 2003. Cumulative Number of Reported Probable Cases of SARS. Available online at: [https://www.who.int/csr/sars/country/2003\\_07\\_11/en/](https://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/) (accessed December 18, 2020).

OMS, Obesity and overweight. 1 March 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

OMS. Smallpox. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/smallpox>.

OMS. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Visitado en septiembre de 2024.

OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/measles>. Visitada en septiembre de 2024

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2017a). Plaga. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/plague> (consultado el 18 de diciembre de 2020).

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2017b). Perfiles de productos objetivo de la OMS para las vacunas contra el MERS-CoV. <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-mers-cov-vaccines> (consultado el 18 de diciembre de 2020).

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2018b). Infección humana por virus de la gripe aviar A (H7N9) – China: Actualización. <https://www.who.int/csr/don/05-september-2018-ah7n9-china/en> (consultado el 18 de diciembre de 2020).

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2020a). Características antigénicas y genéticas de los virus de la influenza A zoonótica y desarrollo de virus candidatos para la vacuna para la preparación para

## BIBLIOGRAFÍA

una pandemia.

[https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/202009\\_zoonotic\\_vaccinevirusupdate.pdf?ua=1](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/202009_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf?ua=1) (consultado el 18 de diciembre de 2020).

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2020b). Número acumulado de casos humanos confirmados de gripe aviar A (H5N1) notificados a la OMS, 2003-2020.

[https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/2020\\_OCT\\_tableH5N1.pdf](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2020_OCT_tableH5N1.pdf) (consultado el 18 de diciembre de 2020).

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2020c). Actualización de la situación del MERS, enero de 2020. <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html> (consultado el 18 de diciembre de 2020).

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2020e). Panel de la OMS sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Disponible en línea en: <https://covid19.who.int/> (consultado el 18 de diciembre de 2020).

Organización Mundial de la Salud [OMS] (2020f). <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>

Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2020; 108: 154262.

Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med.* 2004; 10 (12 Suppl): S82-87.

Papenburg J, Baz M, Hamelin ME, Rheume C, Carbonneau J, Ouakki M, et al. Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: elevated laboratory-confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. *Clin Infect Dis.* 2010; 51 (9): 1033-1041.

Paravidino VB, Leite TH, Mediano MFF, Sichieri R, Azevedo E Silva G, et al. Association between obesity and COVID-19 mortality and length of stay in intensive care unit patients in Brazil: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 13737.

Park S, Lee Y, Michelow IC, Choe YJ. Global Seasonality of Human Coronaviruses: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7: ofaa443.

## BIBLIOGRAFÍA

Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349 (25): 2431-2441.

Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020; 48 (6): 450-455.

Perez L, Zubieta M, Aguirre ME, Millan I, Aldecoa C, Ugarte S. Early vaccination against COVID-19 is associated with a lower risk of mechanical ventilation and mortality in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 2021; 47: 1177-1179.

Pérez-Nieto OR, Deloya-Tomás E, Lomelí-Terán JM, Pozos-Cortés KP, Monares-Zepeda E, Poblano-Morales MN. Presión de distensión (driving pressure): Principal objetivo para la protección alveolar. *Neumol Cir Torax*. 2018. 77 (3): 222-227.

Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-689.

Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 760-762.

Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis*—etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10 (1): 35-66.

Petersen E, Hui DS, Perlman S, Zumla A. Middle East Respiratory Syndrome - advancing the public health and research agenda on MERS - lessons from the South Korea outbreak. *Int J Infect Dis*. 2015; 36: 54-55.

Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect. Dis*. 2020; 20 (9): e238-e244.

Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966.

Phua J, Kulkarni AP, Mizota T, Hashemian SMR, Lee WY, Permpikul C, et al; Asian Critical Care Clinical Trials (ACCCT) Group. Critical care bed capacity in Asian countries and regions before and

## BIBLIOGRAFÍA

during the COVID-19 pandemic: an observational study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023; 44: 100982.

Piret J, Boivin G. Pandemics Throughout History. *Front Microbiol.* 2021 Jan 15; 11: 631736.

Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Porrot F, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med.* 2021; 27: 917-924.

Prentice MB, Rahalison L. Plague. *Lancet.* 2007; 369 (9568): 1.196-1.207.

Presanis AM, De Angelis D, Hagy A, Reed C, Riley S, Cooper BS, et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *PLoS Med.* 2009; 6 (12): e1000207.

Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Anysafe threshold? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (10): 1354-1362.

Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science.* 2022; 376 (6593): eabn4947.

Quijano Pitman F, Quijano Orbañanos F. Historia de las Unidades de Cuidados Intensivos. Dos antecedentes mexicanos. *Gaceta Médica de México* 1991; 127 (4): 381-384.

R.D. 1277/2003, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios, define y relaciona los centros, servicios y establecimientos sanitarios para los que se deben establecer requisitos de autorización que garanticen su calidad y seguridad.

Radnedge L, Agron PG, Worsham PL, Andersen GL. Genome plasticity in *Yersinia pestis*. *Microbiology (Reading).* 2002; 148 (Pt 6): 1687-1698.

Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol.* 2018; 9: 1963.

RD 127/84, de 11 de enero, por el que se regula la formación médica especializada y la obtención del título de Médico Especialista.

Real Academia Nacional de Medicina de España. <https://www.ranm.es>. Visitada en agosto de 2024

## BIBLIOGRAFÍA

Real Decreto 2015/1978, de 15 de julio, por el que se regula la obtención de títulos de especialidades médicas.

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384 (8): 693-704.

Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96 (4): 1651-1656.

Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2 (11): 909-914.

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*. 2020; 323 (20): 2052-2059.

Ridenhour B, Kowalik JM, Shay DK. El número reproductivo básico (R0): consideraciones para su aplicación en la salud pública. *Am J Public Health*. 2018; 108 (Suppl 6): S455–465.

Rietveld PJ, Snoep JWM, Lamping M, van der Velde F, de Jonge E, van Westerloo DW, et al. Mechanical Power Differs Between Pressure-Controlled Ventilation and Different Volume-Controlled Ventilation Modes. *Crit Care Explor*. 2022; 4 (8): e0741

Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. COVID-19 Vaccination and ICU Outcomes. *Lancet Respir Med*. 2021; 9: e89-e90.

Rodríguez Borregán JC, Ballesteros Sanz MA, Berrazueta Sánchez de Vega A, Blanco Huelga C, Burón Mediavilla FJ, Campos Fernández S, et al. La segunda ola Covid19 en cuidados intensivos. *Rev Med Valdecilla* 2021; 3 (3): 33-40.

Rodríguez Téllez B, Franco Granillo J. Historia de la medicina crítica. *An Med (Mex)* 2015; 60 (2): 156-159.

Romero CM, Cornejo RA, Gálvez LR, Llanos OP, Tobar EA, Berasaín MA, et al. Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: A pilot feasibility study. *J Crit Care*. 2009; 24: 81-88

## BIBLIOGRAFÍA

Rosenbaum L. The Untold Toll - The Pandemic's Effects on Patients without Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2368-2371.

Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, Balsamo F, Garelli S, Giannella M, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183: 389-397.

Rowley AH, Shulman ST, Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J. Clin. Invest.* 2020; 130, 5619–5621.

Ruddy JA, Boyarsky BJ, Werbel WA, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccination and Mortality Among Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.* 2021; 385: 755-763.

Sabir JS, Lam TT, Ahmed MM, Li L, Shen Y, Abo-Aba SE, et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science.* 2016; 351 (6268): 81-84.

Salvatici M, Barbieri B, Cioffi SMG, Morengi E, Leone FP, Maura F, et al. Association between cardiac troponin I and mortality in patients with COVID-19. *Biomarkers.* 2020; 25 (8): 634-640.

Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr.* 2021; 8: 607647.

Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carcò F, Landoni G, et al. Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2020; 323 (22): 2338-2340.

Saunders-Hastings PR, Krewski D. Reviewing the history of pandemic influenza: understanding patterns of emergence and transmission. *Pathogens.* 2016; 5 (4): 66.

Schmid BV, Buntgen U, Easterday WR, Ginzler C, Walloe L, Bramanti B, et al. Climate-driven introduction of the Black Death and successive plague reintroductions into Europe. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112 (10): 3020-3025.

Schuijt MTU, Schultz MJ, Paulus F, Serpa Neto A; PRoVENT–COVID Collaborative Group. Association of intensity of ventilation with 28-day mortality in COVID-19 patients with acute respiratory failure: insights from the PRoVENT-COVID study. *Crit Care.* 2021; 25(1): 283.

## BIBLIOGRAFÍA

- Seifert L, Wiechmann I, Harbeck M, Thomas A, Grupe G, Projahn M, et al. Genotyping *Yersinia pestis* in historical plague: evidence for long-term persistence of *Y. pestis* in Europe from the 14th to the 17th century. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0145194.
- SEMICYUC. Recomendaciones para el manejo de los pacientes críticos con COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos. <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2021/07/Gui%CC%81as-COVID.pdf>
- Serfling RE, Sherman IL, Houseworth WJ. Excess pneumonia-influenza mortality by age and sex in three major influenza A2 epidemics. United States, 1957-58, 1960 and 1963. *Am J Epidemiol*. 1967; 86 (2): 433-441.
- Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amo-rim P, Pereira SM, et al., PROVE Network Investigators. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: An analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018; 44: 1914-1922
- Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet*. 2003; 361 (9368): 1519-1520.
- Shetty AA, Kumar AA. Managing critically ill patients with COVID-19: a perspective from the critical care team. *Indian J Anaesth*. 2020; 64: S91-S96.
- Sikkema RS, Farag E, Islam M, Atta M, Reusken C, Al-Hajri MM, et al. Global status of Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2019; 147: e84.
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28 (7): 1195-1199.
- Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*. 1998; 178 (1): 53-60.
- Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 780872.

## BIBLIOGRAFÍA

- Situación de COVID-19 en España. Informe nº 182. 3 de julio de 2023. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII).  
<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202023/Informe%20n%C2%BA%20182%20Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%205%20de%20julio%20de%202023.pdf>. Visitado en mayo de 2024
- Sjögren L, Stenberg E, Thuccani M, Martikainen J, Rylander C, Wallenius V, et al. Impact of obesity on intensive care outcomes in patients with COVID-19 in Sweden-A cohort study. *PLoS One*. 2021; 16: e0257891.
- Smith GD. Commentary: Behind the Broad Street pump: aetiology, epidemiology and prevention of cholera in mid-19th century Britain. *Int J Epidemiol*. 2002; 31 (5): 920-932.
- Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2021; 50: 279-283.
- Somboonwit C, Menezes LJ, Holt DA, Sinnott JT, Shapshak P. Current views and challenges on clinical cholera. *Bioinformation*. 2017; 13 (12): 405-409.
- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. (2019). From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019; 11 (1): 59.
- Sprockel Díaz JJ, Coral Zuñiga VE, Angarita Gonzalez E, Tabares Rodríguez SC, Carrillo Ayerbe MP, Acuña Cortes IS, et al. Obesity and the obesity paradox in patients with severe COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023; 47 (10): 565-574.
- Sprung CL, Joynt GM, Christian MD, Truog RD, Rello J, Nates JL. Adult ICU Triage During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Who Will Live and Who Will Die? Recommendations to Improve Survival. *Crit Care Med*. 2020; 48: 1196-1202.
- Spyrou MA, Tukhbatova RI, Feldman M, Drath J, Kacki S, Beltran de Heredia J, et al. Historical *Y. pestis* genomes reveal the European Black Death as the source of ancient and modern plague pandemics. *Cell Host Microbe*. 2016; 19 (6): 874-881.
- Staying at home and away from others (social distancing).  
[https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-](https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for)

## BIBLIOGRAFÍA

[vulnerable-people/guidance-on-social-distancing-for-everyone-in-the-uk-and-protecting-older-people-and-vulnerable-adults](#). Último acceso 10 de mayo de 2023

Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16: 341-342.

Stenseth NC, Atshabar BB, Begon M, Belmain SR, Bertherat E, Carniel E, et al. (2008). Plague: past, present, and future. *PLoS Med*. 2008; 5 (1): e3.

Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020; 10: 33.

Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302: 1977-1984.

Taubenberger JK, Morens DM. Influenza: the once and future pandemic. *Public Health Rep*. 2010; 125 Suppl 3 (Suppl 3): 16-26.

Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Amer J Hematol*. 2020; 95: 834-847.

Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail*. 2020; 26 (6): 470-475.

Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021; 385(4): 320-329.

Tognotti E. Lessons from the history of quarantine, from plague to influenza A. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (2): 254-259.

Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313: 677-686.

Tripipitsiriwat A, Suppapueng O, van Meenen DMP, Paulus F, Hollmann MW, Sivakorn C, Schultz MJ; PRoVENT-COVID Investigators. Epidemiology, Ventilation Management and Outcomes of

## BIBLIOGRAFÍA

COPD Patients Receiving Invasive Ventilation for COVID-19-Insights from PROVENT-COVID. *J Clin Med.* 2023; 12 (18): 5783.

UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - 2019 fact sheet [Internet] Joint United Nations Programme on HIV and AIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Visitado en septiembre de 2024

Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. (2005). Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005; 352 (4): 333-340.

Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 905-913.

Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al; Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020; 52: 910-941.

Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P; epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill.* 2009; 14 (33): 19309.

Valleron AJ, Cori A, Valtat S, Meurisse S, Carrat F, Boëlle PY. Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (19): 8.778-8.781.

Valles X, Stenseth NC, Demeure C, Horby P, Mead PS, Cabanillas O, et al. Human plague: an old scourge that needs new answers. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14 (8): e0008251.

Valtat S, Cori A, Carrat F, Valleron AJ. Age distribution of cases and deaths during the 1889 influenza pandemic. *Vaccine.* 2011; 29 Suppl 2: B6-B10.

Viboud C, Grais RF, Lafont BA, Miller MA, Simonsen L; Multinational Influenza Seasonal Mortality Study Group. Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic. *J Infect Dis.* 2005; 192 (2): 233-248.

Viboud C, Miller M, Olson D, Osterholm M, Simonsen L. Preliminary Estimates of Mortality and Years of Life Lost Associated with the 2009 A/H1N1 Pandemic in the US and Comparison with Past Influenza Seasons. *PLoS Curr.* 2010; 2: RRN1153.

## BIBLIOGRAFÍA

Viboud C, Simonsen L, Fuentes R, Flores J, Miller MA, Chowell G. Global Mortality Impact of the 1957-1959 Influenza Pandemic. *J Infect Dis.* 2016; 213 (5): 738-745.

Vidal-Cortés P, Díaz Santos E, Aguilar Alonso E, Amezaga Menéndez R, Ballesteros MÁ, Bodí MA, et al. Recomendaciones para el manejo de los pacientes críticos con COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2022; 46: 81-89.

Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 267-276.

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021; 397 (10277): 881-891

Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K, Metzendorf MI, Fischer AL, Kopp M, Stegemann M, Skoetz N, Fichtner F. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Emergencias.* 2022; 34 (6): 468-470.

Walter T, Ricard JD. Extended prone positioning for intubated ARDS: a review. *Crit Care.* 2023; 27: 264.

Walter T, Zucman N, Mullaert J, Thiry I, Gernez C, Roux D, Ricard JD. Extended prone positioning duration for COVID-19-related ARDS: benefits and detriments. *Crit Care.* 2022; 26 (1): 208.

Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22 (9): 1293-1302.

Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev.* 1992; 56 (1): 152-79.

Webster RG, Sharp GB, Claas EC. Interspecies transmission of influenza viruses. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152 (4 Pt 2): S25-30.

Wei J, Stoesser N, Matthews PC, Khera T, Gethings O, Diamond I, et al; COVID-19 Infection Survey team. Risk of SARS-CoV-2 reinfection during multiple Omicron variant waves in the UK general population. *Nat Commun.* 2024; 15 (1): 1008.

## BIBLIOGRAFÍA

Weil MH, Tang W. From intensive care to critical care medicine: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (11): 1451-1453.

Weinstein RA. Planning for epidemics--the lessons of SARS. *N Engl J Med.* 2004; 350 (23): 2332-2334.

WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324: 1330-1341.

Widdowson MA, Bresee JS, Jernigan DB. The Global Threat of Animal Influenza Viruses of Zoonotic Concern: Then and Now. *J Infect Dis.* 2017; 216 (suppl\_4): S493-S498.

Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782-793.

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: 430-436.

Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Estimaciones del riesgo de letalidad para COVID-19 calculadas utilizando un tiempo de retraso para la mortalidad. *Emerg. Infecta. Dis.* 2020; 26 (6): 1339-1441.

Wojczyk M, Kowalska M. Prevalence of SARS-CoV-2 infection and risk factors in health care workers. *Przegl Epidemiol.* 2020;74(4): 606-619.

Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature.* 2007; 447 (7142): 279-283.

Worobey M, Han GZ, Rambaut A. Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111 (22): 8107-8112.

Wu J, Huang Y, Tu C, Bi C, Chen Z, Luo L, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (16): 2099-2108.

## BIBLIOGRAFÍA

Wu X, Xiao L, Li L. (2020). Avances en la investigación sobre la infección humana por el virus de la gripe aviar H7N9. *Front. Med.* 14: 8–20.

Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 799-806.

Yang R. Plague: recognition, treatment, and prevention. *J Clin Microbiol* 2017; 56: e01519-17.

Yiang GT, Wu YK, Tsai KW, Tzeng IS, Hu WC, Liao MT, et al. Immunothrombosis biomarkers as potential predictive factors of acute respiratory distress syndrome in moderate-to-critical COVID-19: a single-center, retrospective cohort study. *Immunol Lett.* 2023; 254: 30-38.

Zamarrón E, Carpio C, Villamañán E, Álvarez-Sala R, Borobia AM, Gómez-Carrera L, Buño A, Prados MC; en nombre de los grupos de trabajo POSTCOVID@HULP y COVID@HULP. Impact of systemic corticosteroids on length of hospitalization among patients with COVID-19. *Farm Hosp.* 2023 Mar-Apr;47(2):T55-T63.

Zambon MC. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol.* 2001; 11 (4): 227-241.

Zangrillo A, Beretta L, Silvani P, Colombo S, Scandroglio AM, Dell'Acqua A, et al. Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: facing the COVID-19 pandemic emergency. *Crit Care Resusc.* 2020; 22: 91-94.

Zhang L, Tao Y, Shen M, Fairley CK, Guo Y. Can self-imposed prevention measures mitigate the COVID-19 epidemic? *PLoS Med.* 2020; 17 (7): e1003240.

Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Chen YP, Liu WY, George J, Zheng MH. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism.* 2020; 108: 154244.

Zheng Q, Zeng Z, Tang X, Ma L. Impact of an ICU bed capacity optimisation method on the average length of stay and average cost of hospitalisation following implementation of China's open policy with respect to COVID-19: a difference-in-differences analysis based on information management system data from a tertiary hospital in southwest China. *BMJ Open.* 2024; 14 (4): e078069.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.

## BIBLIOGRAFÍA

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382 (8): 727-733.

Zietz BP, Dunkelberg H. The history of the plague and the research on the causative agent *Yersinia pestis*. *Int J Hyg Environ Health.* 2004; 207 (2): 165-178.

# ANEXOS

---



ANEXO 1 Variables analizadas

Tipo de variables	Definición
<i>Variables clínico-demográficas</i>	
1. Fecha de ingreso en UCI	Fecha exacta en la que el paciente es ingresado en la unidad de cuidados intensivos.
2. Edad	Diferencia de edad en años desde la fecha de nacimiento del paciente hasta la fecha de ingreso en la UCI-COVID.
3. Sexo	Clasificación del paciente como hombre o mujer.
4. Estado de vacunación	Indica si el paciente estaba vacunado, presentaba una vacunación incompleta o no estaba vacunado.
<i>Co-morbididades (Variables dicotómicas Sí o No)</i>	
5. Hipertensión arterial (HTA)	Diagnóstico previo registrado en la historia clínica antes del ingreso actual.
6. Obesidad	Índice de masa corporal (IMC) diagnosticado previamente en la historia clínica o descrito al ingreso, con un valor $\geq 30$ .
7. Diabetes mellitus (DM)	Diagnóstico de diabetes en la historia clínica previo al ingreso actual, sin diferenciación entre tipo I o tipo II.
8. Dislipemia (DLP)	Diagnóstico de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia en la historia clínica previo al ingreso actual.
9. Fumador activo / hábito tabáquico previo	Paciente categorizado como fumador activo o exfumador en la historia clínica o recogido durante la anamnesis a paciente o familiares.

10. Consumo abusivo de alcohol (OH)	Diagnóstico en la historia clínica o información suministrada por familiares previo al ingreso actual.
11. Insuficiencia renal crónica (IRC)	Diagnóstico registrado en la historia clínica antes del ingreso actual.
<i>Biomarcadores analizados (Primer valor registrado en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, variables continuas)</i>	
12. Creatina quinasa (CK)	Medido en unidades/litro (U/L), con un rango de referencia normal de 46 - 171.
13. Dímero-D (DD)	Medido en ng/mL, con un rango normal de referencia de 0 - 500.
14. Ferritina	Medido en ng/mL, con un rango de referencia normal de 22 - 322.
15. Interleuquina-6 (IL-6)	Medido en pg/mL, con un rango de referencia normal de valores < 40 pg/mL.
16. Proteína C reactiva (PCR)	Medido en mg/dL, con un rango de normalidad de ≤ 0,5.
17. Troponina I ultrasensible en suero	Medido en ng/L, con un rango de normalidad de ≤ 40.
18. Lactato deshidrogenasa (LDH)	Medido en U/L, con un rango de normalidad de 120 - 246.
19. Cociente presión arterial de O <sub>2</sub> /fracción inspiratoria de O <sub>2</sub> (P/F) al ingreso en UCI	Calculado en el momento de ingreso en UCI, previo a la conexión a ventilación mecánica (VM) y antes de la maniobra de Decúbito Prono (PDP).
<i>Terapias requeridas durante el ingreso en UCI (Variables dicotómicas Sí/No)</i>	
20. Empleo de cánulas nasales de alto flujo (CNAF)	Uso de este tipo de cánulas durante su ingreso en UCI, como parte del manejo de la insuficiencia respiratoria.

21. Ventilación mecánica (VM)	Indica si el paciente fue sometido a ventilación mecánica durante su ingreso en UCI.
22. Empleo de PDP	Uso de la maniobra de Prono Decúbite Prono como medida terapéutica, incluyendo momento de realización, duración y número de sesiones.
23. Uso de corticoides	Indica si se administraron corticoides durante la estancia en UCI.
24. Remdesivir	Uso de este antiviral durante el ingreso en UCI.
25. Plasma	Indica si se administró plasma como tratamiento.
26. Tocilizumab	Uso de este medicamento durante la estancia en UCI.
27. Fármacos inotrópicos y/o vasoactivos	Uso de noradrenalina y/o dobutamina por inestabilidad hemodinámica, según criterio médico.
28. Terapias de reemplazo renal continuo (TRRC)	Uso de TRRC por insuficiencia renal durante el ingreso en UCI.
29. Membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)	Indica si se utilizó ECMO durante la estancia en UCI.
30. Óxido nítrico inhalado	Uso de esta terapia durante la estancia en UCI.
<i>Variables evolutivas</i>	
31. Días de ventilación mecánica	Número total de días que el paciente estuvo en ventilación mecánica.
32. Estancia en UCI	Número total de días que el paciente permaneció en la unidad de cuidados intensivos.
33. Diagnóstico de neumonía y/o traqueobronquitis (NAVVM/TAVM)	Indica si se diagnosticó neumonía y/o traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica.

34. Tromboembolismo pulmonar masivo (TEP)	Indica si se diagnosticó TEP durante el ingreso en UCI.
35. Realización de traqueostomía en el proceso de weaning	Indica si se llevó a cabo una traqueostomía durante el proceso de destete de la ventilación mecánica.

ANEXO 2 Publicaciones: artículos originales y cartas científicas

Publicaciones Originales:

---

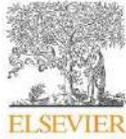


Rodríguez-Borregán JC, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, Huertas Marín C, Dierssen-Soto T, Fernández A, Ferrero-Franco R, González-Castro A. Retrospective study of the effect of vaccination against SARS-CoV-2 in seriously ill patients admitted to an intensive care unit. *Med Clin (Barc)*. 2023 Sep 8;161(5):199-204. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.04.022. Epub 2023 May 9. PMID: 37244858; PMCID: PMC10167265.



	Title20	IMPACT_FACTOR	QUARTILE_RANK	CATEGORY_RANKING	Year
1	MED CLIN-BARCELONA	2,6	70/325	Q1	2023





Original

## Estudio retrospectivo del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresan en una unidad de cuidados intensivos



Juan Carlos Rodríguez-Borregán<sup>a</sup>, Elena Cuenca-Fito<sup>a</sup>, Yhivian Peñasco<sup>a</sup>, Carmen Huertas Marín<sup>a</sup>, Trinidad Dierssen-Soto<sup>b</sup>, Alba Fernández<sup>a</sup>, Raquel Ferrero-Franco<sup>c</sup> y Alejandro González-Castro<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>b</sup> Departamento de Estadística y Salud Pública, Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, Cantabria, España

<sup>c</sup> Servicio Cantabro de Salud, Cantabria, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de marzo de 2023

Aceptado el 9 de abril de 2023

On-line el 9 de mayo de 2023

#### Palabras clave:

Vacunación  
COVID-19  
SARS-CoV-2  
Cuidados intensivos  
Ventilación mecánica  
Mortalidad

### RESUMEN

**Antecedentes y objetivo:** Planteamos nuestro trabajo con el objetivo de comparar las características clínico-epidemiológicas, la estancia en la UCI y la mortalidad de pacientes con COVID-19 que ingresaron en la UCI con vacunación completa, incompleta o sin vacunar.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de cohortes (marzo 2020-marzo 2022). Los pacientes fueron clasificados en pacientes no vacunados, pauta de vacunación completa y pauta de vacunación incompleta. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de la muestra, un análisis multivariable de la supervivencia ajustando un modelo de regresión de Cox y un análisis de supervivencia a 90 días con el método de Kaplan-Meier para la variable de tiempo de muerte.

**Resultados:** Fueron analizados los 894 pacientes: 179 con una pauta de vacunación completa, 32 con una pauta incompleta y 683 no estaban vacunados. Los enfermos vacunados presentaron con menor frecuencia (10 vs. 21% y 18%) un SDRA grave. La curva de supervivencia no presentó diferencias en la probabilidad de sobrevivir a los 90 días entre los grupos estudiados ( $p = 0,898$ ). En el análisis de regresión de COX, únicamente la necesidad de VM durante el ingreso y el valor de LDH (por unidad de medida) en las primeras 24 h de ingreso se asociaron de forma significativa con la mortalidad a los 90 días (HR: 5,78; IC 95%: 1,36-24,48);  $p = 0,01$  y HR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,02;  $p = 0,03$ , respectivamente.

**Conclusiones:** Los pacientes vacunados frente a la COVID-19 con enfermedad grave por SARS-CoV-2 presentan unas tasas de SDRA grave y de VM menores que las de aquellos pacientes no vacunados.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Retrospective study of the effect of vaccination against SARS-CoV-2 in seriously ill patients admitted to an intensive care unit

#### ABSTRACT

**Background and objective:** Our study aims to compare the clinical and epidemiological characteristics, length of stay in the ICU, and mortality rates of COVID-19 patients admitted to the ICU who are fully vaccinated, partially vaccinated, or unvaccinated.

**Patients and methods:** Retrospective cohort study (March 2020-March 2022). Patients were classified into unvaccinated, fully vaccinated, and partially vaccinated groups. We initially performed a descriptive analysis of the sample, a multivariable survival analysis adjusting for a Cox regression model, and a 90-day survival analysis using the Kaplan-Meier method for the death time variable.

#### Keywords:

Vaccination  
COVID-19  
SARS-CoV-2  
Intensive care unit  
Mechanical ventilation  
Mortality

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e409@humv.es (A. González-Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.04.022>

0025-7753/© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Results:** A total of 894 patients were analyzed: 179 with full vaccination, 32 with incomplete vaccination, and 683 were unvaccinated. Vaccinated patients had a lower incidence (10% vs. 21% and 18%) of severe ARDS. The survival curve did not show any differences in the probability of surviving for 90 days among the studied groups ( $p = 0.898$ ). In the Cox regression analysis, only the need for mechanical ventilation during admission and the value of LDH (per unit of measurement) in the first 24 hours of admission were significantly associated with mortality at 90 days (HR: 5.78; 95% CI: 1.36–24.48);  $p = 0.01$  and HR: 1.01; 95% CI: 1.00–1.02;  $p = 0.03$ , respectively.

**Conclusions:** Patients with severe SARS-CoV-2 disease who are vaccinated against COVID-19 have a lower incidence of severe ARDS and mechanical ventilation than unvaccinated patients.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La pandemia de COVID-19 ha causado una crisis sanitaria global sin precedentes<sup>1</sup>. En todo el mundo se han registrado altas tasas de hospitalización y mortalidad debido a la enfermedad. Desde el comienzo de la pandemia se han implementado diversas medidas para prevenir la propagación del virus, incluyendo la vacunación<sup>2</sup>.

La vacunación ha sido reconocida como una medida importante para prevenir la propagación del virus y reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes infectados<sup>3</sup>. Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre la efectividad de la vacuna en prevenir el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la mortalidad en pacientes que ya han recibido la vacuna<sup>4</sup>. Esta incertidumbre se debe en parte a la evolución constante del virus y a la aparición de variantes que pueden ser más resistentes a las vacunas existentes.

El análisis de los pacientes que requirieron ingreso en UCI por la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 puede ayudar a comprender mejor la efectividad de la vacuna en la prevención de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19. Estos análisis también pueden proporcionar información valiosa sobre los grupos de pacientes que pueden requerir una atención especial y una vigilancia más estrecha después de la vacunación<sup>5</sup>.

En este contexto planteamos nuestro trabajo con el objetivo de comparar las características clínico-epidemiológicas, la estancia en la UCI y la mortalidad de pacientes con COVID-19 que ingresaron en la UCI con vacunación completa, incompleta o sin vacunar.

## Método

Estudio retrospectivo de cohortes de todos los casos hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 con ingreso en UCI entre marzo de 2020 y marzo de 2022. Los datos se obtuvieron del registro de la cohorte de pacientes COVID-19 de un servicio de medicina intensiva en un hospital de tercer nivel. Previa aprobación del Comité de Ética en Investigación Local y la obtención (escrita y/o telefónica) del consentimiento informado de los pacientes/representantes legales.

Fueron criterios de inclusión: ser mayor de 18 años, diagnóstico confirmado de enfermedad por de SARS-CoV-2 en las primeras 24 h de ingreso hospitalario y necesidad de ingreso en la UCI. Fueron criterios de exclusión la falta de consentimiento informado y los registros con errores en las recogidas de las variables de análisis.

Se registraron variables clínico-demográficas de los enfermos: fecha de ingreso en UCI, edad en años naturales en el momento de ingreso en UCI, sexo (variable dicotómica hombre o mujer), estado de vacunación, comorbilidades (como variables dicotómicas: sí o no; hipertensión arterial [HTA]: diagnosticada en la historia clínica previo al ingreso actual; obesidad: índice de masa corporal diagnosticado previamente en la historia clínica o descrito  $\geq 30$ ; diabetes mellitus: diagnosticada en la historia clínica previa al ingreso actual [no diferenciación en tipo I o II]; dislipemia: diagnosticada en la historia clínica como hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia

previo al ingreso actual; fumador: diagnosticada en la historia clínica previo al ingreso actual como fumador activo o recogido durante la anamnesis a paciente o familiares); biomarcadores analizados (primer valor) como variables continuas recogidas en las primeras 24 h de ingreso en UCI: creatina cinasa (CK en unidades/litro [U/L], rango de referencia de normalidad: 46–171), dímero D (DD en ng/mL, rango normal de referencia: 0–500), ferritina (en ng/mL, rango de referencia de normalidad: 22–322), interleucina 6 (IL-6, en pg/mL, rango de referencia de normalidad valores  $< 40$  pg/mL), proteína C reactiva (PCR en mg/dL, rango de normalidad:  $\leq 0,5$ ), troponina I ultrasensible en suero (en ng/L, rango de normalidad:  $\leq 40$ ), lactato deshidrogenasa (LDH en unidades/litro [U/L], rango de referencia de normalidad: 120–246); determinación del cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (P/F) como variable continua en el momento de ingreso en UCI; terapias requeridas durante el ingreso en UCI como variables dicotómicas sí/no: cánulas nasales de alto flujo (CNAF), ventilación mecánica (VM), empleo de la posición de decúbito prono como medida terapéutica, empleo de corticoides, remdensivir, plasma y tocilizumab como tratamientos antiviral, empleo de terapias de remplazo renal continuo (TRRC) por insuficiencia renal; y variables evolutivas: días de VM en días como variable continua, estancia en UCI en días como variable continua.

Se realizó el seguimiento de los pacientes durante 90 días desde el momento de ingreso en la UCI o hasta su fallecimiento (hecho que se produjese primero).

Los pacientes fueron clasificados en pacientes no vacunados, pacientes con pauta de vacunación completa y pacientes con pauta de vacunación incompleta. Para ello se siguieron las siguientes directrices<sup>6–11</sup>:

Vacunación completa: se consideró que un paciente había completado la vacunación contra la COVID-19 cuando había recibido todas las dosis necesarias, según el tipo de vacuna que se le haya administrado (incluyendo las dosis de refuerzo cuando correspondía según el calendario vacunal). Así, la vacunación completa se definió como:

- Pfizer-BioNTech: dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de al menos 21 días entre ellas.
- Moderna: dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de al menos 28 días entre ellas.
- AstraZeneca: dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de entre 4 y 12 semanas entre ellas.
- Janssen: una sola dosis de la vacuna.

Vacunación incompleta: se considera que un paciente tenía una vacunación incompleta contra la COVID-19 si no había recibido todas las dosis necesarias según el tipo de vacuna que se le haya administrado. Así, la vacunación incompleta se definió como:

- Pfizer-BioNTech: una sola dosis de la vacuna o dos dosis con un intervalo menor a 21 días entre ellas.

- Moderna: una sola dosis de la vacuna o dos dosis con un intervalo menor a 28 días entre ellas.
- AstraZeneca: una sola dosis de la vacuna o dos dosis con un intervalo menor a 4 semanas o mayor a 12 semanas entre ellas.
- Janssen: no se considera vacunación incompleta, ya que es una vacuna de dosis única.

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de la muestra donde las variables categóricas se presentan como el valor y su porcentaje; y como mediana y sus percentiles 25–75 (p25–75) para las variables cuantitativas continuas. Las comparaciones de porcentajes entre los grupos se realizaron mediante tablas de contingencia y  $\chi^2$ , para el análisis de las variables continuas se utilizó la prueba de Kruskal–Wallis.

Posteriormente se llevó a cabo un análisis multivariable de la supervivencia ajustando un modelo de regresión de Cox (método: *forward*; introducción de variables al modelo si  $p < 0,05$  y exclusión de variables si  $p > 0,2$ ; estado: fallecimiento en UCI a los 90 días; utilizando como covariables: la edad, el sexo, el estado de vacunación, el periodo de tiempo, los biomarcadores analizados, la necesidad de VM y el empleo de corticoides). Para todos los análisis, la significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

Se efectuó un análisis de supervivencia a 90 días con el método de Kaplan–Meier para la variable de tiempo de muerte (*logrank test*).

## Resultados

Durante el periodo analizado ingresaron un total de 911 enfermos en la UCI-COVID-19. Fueron analizados los 894 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Sus principales características se muestran en la *tabla 1*.

Se consideró que 179 pacientes cumplían con una pauta de vacunación completa, 32 con una pauta incompleta y 683 no estaban vacunados. Se evidenció una distribución heterogénea ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos de pacientes y el periodo de tiempo estudiado (oleadas), así como diferencias significativas en la edad media de los pacientes, comorbilidades y biomarcadores analizados (*tabla 2*).

Los enfermos vacunados presentaron con menor frecuencia (10 vs. 21% y 18%) un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave frente a los pacientes no vacunados o con vacunación incom-

**Tabla 1**  
Principales variables de la cohorte analizada

	Total de enfermos n = 894
<i>Periodo de tiempo</i>	
1.ª oleada, n (%)	67 (7,5%)
2.ª oleada, n (%)	161 (18%)
3.ª oleada, n (%)	185 (27%)
4.ª oleada, n (%)	130 (14,5%)
5.ª oleada, n (%)	130 (14,5%)
6.ª oleada, n (%)	221 (24,5%)
<i>Edad (años), mediana (p25–75)</i>	64 (53–72)
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	624 (70%)
<i>HTA, n (%)</i>	392 (44%)
<i>Obesidad, n (%)</i>	146 (16%)
<i>Diabético, n (%)</i>	174 (19%)
<i>Dislipemia, n (%)</i>	197 (22%)
<i>Fumador, n (%)</i>	266 (30%)
<i>Motivo principal de ingreso IRA, n (%)</i>	775 (88%)
<i>PiF al ingreso en UCI, mmHg, mediana (p25–p75)</i>	146 (114–187)
<i>Necesidad de VM, n (%)</i>	571 (64%)
<i>Terapia decábito promo, n (%)</i>	300 (33%)
<i>Empleo de corticoides, n (%)</i>	654 (73%)
<i>Días de VM, mediana (p25–p75)</i>	9 (5–16)
<i>Estancia UCI (días), mediana (p25–p75)</i>	9 (4–17)

PIF: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; CNAF: oxigenoterapia de alto flujo; VM: ventilación mecánica; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

pleta; se encontraron diferencias significativas en el empleo de la VM y diferentes terapias entre los grupos estudiados (*tabla 3*).

No se encontraron diferencias significativas en los días de VM y la estancia en UCI (*tabla 4*). Tampoco se evidenciaron diferencias en las mortalidades a 28 y 60 días. No falleció ningún enfermo analizado entre los 60 y 90 días de seguimiento. La curva de supervivencia no expresó diferencias en la probabilidad de sobrevivir a los 90 días entre los grupos estudiados (*logrank test*  $p = 0,898$ ) (*fig. 1*).

En el análisis de regresión de COX únicamente la necesidad de VM durante el ingreso y el valor de LDH (por unidad de medida) en las primeras 24 h de ingreso se asociaron de forma significativa con la mortalidad a los 90 días (*hazard ratio* [HR]: 5,78; intervalo

**Tabla 2**  
Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos estudiados

	No vacunado, n = 683	Vacunación incompleta, n = 32	Vacunados, n = 179	p
<i>Periodo de tiempo:</i>				
1.ª oleada, n (%)	67 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	< 0,05
2.ª oleada, n (%)	161 (23%)	0 (0%)	0 (0%)	
3.ª oleada, n (%)	184 (27%)	0 (0%)	1 (0,5%)	
4.ª oleada, n (%)	119 (17%)	11 (34%)	0 (0%)	
5.ª oleada, n (%)	73 (11%)	12 (37%)	45 (25%)	
6.ª oleada, n (%)	79 (11%)	9 (28%)	133 (74%)	
<i>Comorbilidades</i>				
<i>Edad (años), mediana (p25–75)</i>	63 (52–72)	61 (53–71)	67 (60–73)	< 0,05
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	470 (69%)	21 (65%)	133 (74%)	0,31
<i>HTA, n (%)</i>	269 (39%)	13 (40%)	110 (61%)	< 0,05
<i>Obesidad, n (%)</i>	112 (16%)	7 (21%)	27 (15%)	0,63
<i>Diabético, n (%)</i>	117 (17%)	5 (15%)	52 (29%)	< 0,05
<i>Dislipemia, n (%)</i>	184 (27%)	7 (22%)	6 (3%)	< 0,05
<i>Fumador, n (%)</i>	168 (24%)	11 (34%)	87 (48%)	< 0,05
<i>Biomarcadores analizados</i>				
<i>CK (mediana p27–75)</i>	110 (55–299)	192 (51–367)	94 (53–219)	0,47
<i>Dímero D, (mediana p27–75)</i>	896 (553–1.730)	650 (511–1.140)	898 (498–1.579)	0,18
<i>Ferritina (mediana p27–75)</i>	932 (475–1.439)	594 (274–1.511)	778 (278–1.271)	0,04
<i>IL-6 (mediana p27–75)</i>	61 (19–135)	52 (15–135)	22 (7–44)	< 0,05
<i>PCR, media (DE)</i>	10 (4–18)	12 (6–13)	10 (3–19)	0,70
<i>Tropoina (mediana p25–75)</i>	12 (5–41)	5 (3–23)	20 (8–53)	0,03
<i>LDH (mediana p27–75)</i>	378 (299–466)	376 (325–467)	339 (250–438)	0,01

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva.

**Tabla 3**  
Análisis comparativo entre grupos de las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI

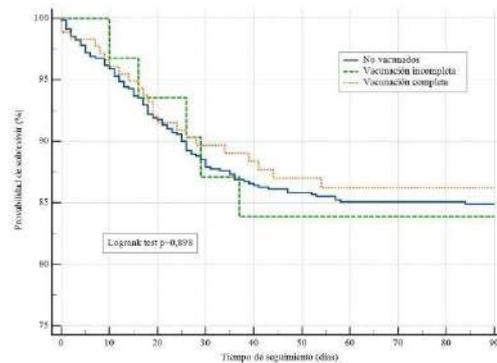
	No vacunado, n = 683	Vacunación incompleta, n = 32	Vacunados, n = 179	p
SDRA leve	80 (12%)	5 (18%)	16 (10%)	< 0,05
SDRA moderado	405 (63%)	17 (61%)	88 (58%)	0,08
SDRA grave	135 (21%)	5 (18%)	16 (10%)	< 0,05
P/F ingreso en UCI, mmHg, mediana (p25-75)	143 (109-180)	155 (113-184)	159 (126-238)	< 0,05
Empleo previo CNAF, n (%)	384 (56%)	16 (50%)	85 (44%)	0,10
Necesidad de VM, n (%)	454 (66%)	19 (59%)	98 (54%)	0,01
Terapia decúbito prono, n (%)	266 (39%)	6 (18%)	28 (16%)	< 0,05
Empleo de remdesivir, n (%)	67 (10%)	2 (6%)	6 (3%)	0,01
Empleo corticoides, n (%)	512 (75%)	26 (81%)	116 (65%)	0,01
Empleo de plasma	177 (26%)	3 (9%)	0 (0%)	< 0,05
Empleo de tocilizumab	154 (22%)	6 (18%)	27 (15%)	0,08

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; CNAF: oxigenoterapia de alto flujo; VM: ventilación mecánica; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo.

**Tabla 4**  
Principales variables evolutivas analizadas entre los diferentes grupos categorizados en virtud del nivel de vacunación

	No vacunado, n = 683	Vacunación incompleta, n = 32	Vacunados, n = 179	p
Días de VM, mediana (p25-p75)	9 (4-16)	9 (7-15)	9 (6-18)	0,30
Estancia UCI (días) mediana (p25-p75)	9 (4-17)	9 (3-16)	7 (3-15)	0,08
Mortalidad 28 días	76 (11%)	3 (9%)	18 (10%)	0,88
Mortalidad 60 días	101 (15%)	5 (16%)	23 (12%)	0,78

VM: ventilación mecánica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.



**Figura 1.** Curva de supervivencia Kaplan-Meier a 90 días categorizada por grupos analizados.

de confianza del 95% [IC 95%]: 1,36-24,48; p = 0,01 y HR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,02; p = 0,03, respectivamente.

### Discusión

Las vacunas frente a la COVID-19 han demostrado ser altamente efectivas en prevenir la enfermedad grave, la hospitalización y la muerte por COVID-19 en estudios clínicos. Sin embargo, ninguna vacuna es 100% efectiva, y algunos pacientes vacunados aún pueden contraer la enfermedad y desarrollar un proceso grave y potencialmente mortal<sup>12</sup>. La duración de la estancia en la UCI y la necesidad de VM son medidas importantes para evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave.

En este contexto presentamos un estudio comparativo de las características y los datos evolutivos más importantes de pacientes que ingresaron en una UCI en un hospital de tercer nivel durante las seis olas de la pandemia reconocidas hasta el momento en España.

En primer lugar, nos gustaría destacar la distribución heterogénea de los pacientes analizados en virtud de las diferentes olas de la pandemia y los diferentes tratamientos que se recibieron en

función de la etapa de la pandemia en la que los pacientes fueron ingresados. Situación que era esperable, ya que el conocimiento y la experiencia médica en el manejo de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos mejoraron a lo largo del tiempo. No obstante, a pesar de ser esperable, consideramos importante considerar la distribución desigual de pacientes vacunados y no vacunados en la UCI en la interpretación de los datos y resultados de todas las investigaciones relacionadas con la COVID-19<sup>13,14</sup>.

En nuestros resultados encontramos una importante disparidad en la edad y las comorbilidades entre los grupos comparados. Estos datos están en consonancia con artículos previos que evidenciaron que, en comparación con los pacientes no vacunados, los pacientes vacunados que requerían cuidados intensivos y VM tenían una edad promedio más avanzada y una mayor prevalencia de comorbilidades como hipertensión y diabetes. Aunque no se encontraron diferencias significativas en la duración de la VM o la estancia hospitalaria entre los dos grupos<sup>15,16</sup>. Está demostrado que las personas mayores y las que tienen ciertas comorbilidades pueden tener una respuesta inmunitaria más débil a la vacuna, lo que puede reducir su protección contra la enfermedad grave. También hay que considerar la posibilidad que la protección de la vacuna puede disminuir con el tiempo, lo que puede ser especialmente relevante para las personas mayores que aun siendo considerada la pauta de vacunación completa, recibieron la vacuna hacía cierto tiempo<sup>17</sup>.

En términos de la duración de la estancia en la UCI y la necesidad de VM en pacientes vacunados y no vacunados con COVID-19 grave, se encuentran resultados heterogéneos en la bibliografía. Un importante estudio retrospectivo que analizó tres grupos de pacientes de edades entre 18 y 65 años, hospitalizados por COVID-19 entre septiembre y diciembre de 2021: no vacunados, parcialmente vacunados y completamente vacunados; en el que se incluyeron un total de 854 pacientes, con una edad media de 47,9 ± 10,6 años y 474 pacientes (55,5%) eran hombres; 230 pacientes (26,9%) estaban completamente vacunados, 97 (11,3%) estaban parcialmente vacunados y 527 (61,7%) no estaban vacunados. De los pacientes completamente vacunados, 67% (n = 153) fueron vacunados con CoronaVac y 33% (n = 77) fueron vacunados con Pfizer-BioNTech. Todos los pacientes (n = 97) con una sola dosis fueron vacunados con Pfizer-BioNTech. Ciento trece (13,2%) pacientes fueron trasladados a la UCI. Cien (11,7%) pacientes fueron intubados y 77 (9%) pacientes fallecieron. La edad avanzada (p = 0,028, IC 95% = 1,00-1,07, OR

= 1,038) y un índice de comorbilidad de Charlson (CCI) más alto ( $p < 0,001$ , IC 95% = 1,20-1,69, OR = 1,425) se asociaron con un aumento de la mortalidad, mientras que estar completamente vacunado ( $p = 0,008$ , IC 95% = 0,23-0,80, OR = 0,435) se asoció con la supervivencia en el análisis multivariante. La vacunación con la dosis completa redujo la necesidad de ingreso a la UCI en 49,7% (IC 95% = 17-70) y la mortalidad en 56,5% (IC 95% = 20-77). Cuando se evaluó el grupo completamente vacunado, se encontró que la muerte se observó con más frecuencia en pacientes con CCI  $> 3$  (19,1 vs. 5,8%,  $p < 0,01$ , OR = 3,7)<sup>18</sup>.

Por otro lado, un estudio realizado en Reino Unido, donde se comparó la duración de la estancia en la UCI y la necesidad de VM en pacientes con COVID-19 grave que habían sido vacunados y no vacunados; los resultados indicaron que, si bien la duración de la estancia en la UCI fue similar entre los dos grupos, como ocurre en nuestro trabajo, los pacientes vacunados tenían una menor probabilidad de requerir VM y una tasa de mortalidad más baja en comparación con los pacientes no vacunados<sup>19</sup>. En el mismo sentido, otro estudio realizado en España encontró resultados similares, con pacientes vacunados con COVID-19 grave que requerían menos VM y tenían una tasa de mortalidad más baja en comparación con los pacientes no vacunados<sup>20</sup>.

Como se ha visto, a pesar de la vacunación contra el COVID-19, algunos pacientes gravemente enfermos pueden seguir requiriendo VM y tener una estancia en la UCI tan prolongada como los pacientes no vacunados. La explicación fisiopatológica de estos hallazgos es compleja, en la que intervienen muchas variables: en primer lugar, la presencia de variantes del virus SARS-CoV-2 que pueden escapar parcialmente de la respuesta inmunitaria inducida por las diferentes vacunas; estas variantes pueden tener una carga viral más alta y desencadenar una respuesta inflamatoria más intensa en el cuerpo, lo que puede prolongar la necesidad de VM y la estancia en la UCI<sup>21,22</sup>. La presencia de comorbilidades en pacientes vacunados que contribuyen a su enfermedad grave (la edad avanzada, la obesidad, la diabetes) y pueden no estar completamente protegidos por la vacuna<sup>23,24</sup>. También es posible que la vacuna no sea efectiva en algunos pacientes con un sistema inmunológico comprometido, como aquellos que reciben terapia inmunosupresora. En estos pacientes, la respuesta inmunitaria puede ser insuficiente para controlar la infección y prevenir la necesidad de VM y la estancia en la UCI<sup>25</sup>.

La finalidad de la vacunación contra el COVID-19 es mejorar el resultado de la enfermedad al reducir la gravedad de la misma y mejorar la respuesta inmune. Los pacientes vacunados con COVID-19 grave pueden experimentar una respuesta inmune más rápida y efectiva que los pacientes no vacunados, lo que reduce la carga viral en el cuerpo y la inflamación sistémica. La respuesta inmunitaria adaptativa generada en los pacientes vacunados reduce la replicación del virus y la liberación de más partículas virales en el cuerpo, lo que disminuye la carga viral y evita el daño tisular en los órganos. La carga viral reducida y la disminución de la inflamación son importantes para prevenir el daño pulmonar, que es la causa principal de la necesidad de VM en pacientes con COVID-19 grave<sup>26,27</sup>.

Nuestro trabajo presenta las limitaciones propias de un análisis retrospectivo de un solo centro. Además es importante tener en cuenta que la definición de vacunación completa e incompleta puede cambiar con el tiempo en diferentes regiones en nuestro ámbito a medida que se actualizan las recomendaciones y protocolos de vacunación. Cada país puede tener sus propias definiciones y pautas de vacunación. Por lo tanto, nuestros resultados pueden no ser extrapolables a otros centros.

## Conclusiones

Los pacientes vacunados frente a la COVID-19 con enfermedad grave por SARS-CoV-2 presentan unas tasas de SDRa grave y de VM menores que las de aquellos pacientes no vacunados. Sin embargo, no se evidencian diferencias ni en los días de VM, los días de UCI y la mortalidad.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00546-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00546-3).
2. Bar-Zeev N, Inglesby T. COVID-19 vaccines: early success and remaining challenges. *Lancet*. 2020;396:868–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31867-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31867-5).
3. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385:1091–3. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2108891>.
4. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness; a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2:e13–22. [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00069-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00069-0).
5. Mosconi G, Fantini M, Righini M, Hachi M, Semprini S, Hu L, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccination in Dialysis Patients: Epidemiological Analysis and Evaluation of the Clinical Progress. *J Clin Med*. 2022;11:4723. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11164723>.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine [consultado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/index.html>.
7. EMA. COVID-19 Vaccine Moderna [consultado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>.
8. EMA. COVID-19 Vaccine AstraZeneca [consultado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-astrazeneca>.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of AstraZeneca COVID-19 Vaccine [consultado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/astrazeneca/index.html>.
10. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen [consultado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of Janssen COVID-19 Vaccine [consultado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/index.html>.
12. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384:1412–23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>.
13. 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. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
14. Fori G, Giannini A, Bottino N, Castelli GP, Cecconi M, Grasselli G, et al. Management of critically ill patients with COVID-19: suggestions and instructions from the coordination of intensive care units of Lombardy. *Minerva Anestesiol*. 2020;86:1234–45. <http://dx.doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14762-X>.
15. Balachandran S, Moni M, Sathyapalan DT, Varghese P, Jose MP, Murugan MR, et al. A comparison of clinical outcomes between vaccinated and vaccine-naïve patients of COVID-19, in four tertiary care hospitals of Kerala, South India. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2022;13:100971. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2022.100971>.
16. Rovida F, Esposito GL, Rissone M, Novelli V, Cutti S, Muzzi A, et al. Characteristics and outcomes of vaccinated and nonvaccinated patients hospitalized in a single Italian hub for COVID-19 during the Delta and Omicron waves in Northern Italy. *Int J Infect Dis*. 2022;122:420–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.028>.

17. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385:320–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107058>.
18. Ozdemir YE, Kizilcay B, Sonmezisik M, Tarhan MS, Borcak D, Sahin Ozdemir M, et al. Evaluation of clinical outcomes of vaccinated and unvaccinated patients with hospitalization for COVID-19. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2022;69:270–6. <http://dx.doi.org/10.1556/030.2022.01860>.
19. Lavery AM, Preston LE, Ko JY, Chevinsky JR, DeSisto CL, Pennington AF, et al. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission - United States March-August 2020. *MIMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1695–9. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6945e2>.
20. Grapsa E, Adamos G, Andrianopoulos I, Tsolaki V, Giannakoulis VG, Karavidas N, et al. Association Between Vaccination Status and Mortality Among Intubated Patients With COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2235219. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.35219>.
21. Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Porrot F, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med*. 2021;27:917–24. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01318-5>.
22. García-Beltrán WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, García ZH, Hauer BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*. 2021;184:2372–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>.
23. Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions; [consultado 28 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
24. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2021;50:279–83. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afaa274>.
25. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021;22:765–78. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8).
26. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020;383:2427–38. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>.
27. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kulkarni M, et al. Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52:910–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.

González-Castro A, Huertas Martín C, Cuenca Fito E, Peñasco Y, Gonzalez C, Rodríguez Borregán JC. Duration of the first prone positioning maneuver and its association with 90-day mortality in patients with acute respiratory failure due to COVID-19: A retrospective study of time terciles. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2024 Aug;48(8):457-466. doi: 10.1016/j.medine.2024.04.009. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38688818.



	Title20	IMPACT_FACTOR	QUARTILE_RANK	CATEGORY_RANKING	Year
1	MED INTENSIVA	2,7	22/54	Q2	2023



+Model

ARTICLE IN PRESS

Medicina Intensiva xxx (xxxx) xxx–xxx



ELSEVIER

medicina *intensiva*

<http://www.medintensiva.org/en/>



ORIGINAL ARTICLE

## Duration of the first prone positioning maneuver and its association with 90-day mortality in patients with acute respiratory failure due to COVID-19: A retrospective study of time tertiles

Alejandro González-Castro<sup>a,b</sup>, Carmen Huertas Martín<sup>a</sup>, Elena Cuenca Fito<sup>a</sup>, Yhivian Peñasco<sup>a</sup>, Camilo Gonzalez<sup>a</sup>, Juan Carlos Rodríguez Borregán<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

<sup>b</sup> Grupo Internacional de Ventilación Mecánica, WeVent

Received 23 February 2024; accepted 11 March 2024

### KEYWORDS

Prone positioning;  
90-day mortality;  
C-ARDS

### Abstract

**Objective:** To investigate the association between the duration of the first prone positioning maneuver (PPM) and 90-day mortality in patients with C-ARDS.

**Design:** Retrospective, observational, and analytical study.

**Setting:** COVID-19 ICU of a tertiary hospital.

**Patients:** Adults over 18 years old, with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 disease requiring PPM.

**Interventions:** Multivariable analysis of 90-day survival.

**Main variables of interest:** Duration of the first PPM, number of PPM sessions, 90-day mortality. **Results:** 271 patients undergoing PPM were analyzed: first tertile ( $n = 111$ ), second tertile ( $n = 95$ ) and third tertile ( $n = 65$ ). The results indicated that the median duration of PDP was 14 h (95% CI: 10–16 h) in the first tertile, 19 h (95% CI: 18–20 h) in the second tertile and 22 h (95% CI: 21–24 h) in the third tertile. Comparison of survival curves using the Logrank test did not reach statistical significance ( $p = 0.11$ ). Cox Regression analysis showed an association between the number of pronation sessions (patients receiving between 2 and 5 sessions (HR = 2.19; 95% CI: 1.07–4.49); and those receiving more than 5 sessions (HR = 6.05; 95% CI: 2.78–13.16) and 90-day mortality.

**Conclusions:** while the duration of PDP does not appear to significantly influence 90-day mortality, the number of pronation sessions is identified as a significant factor associated with an increased risk of mortality.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail address: [jrodriguez.borregan@scsalud.es](mailto:jrodriguez.borregan@scsalud.es) (J.C. Rodríguez Borregán).

2173-5727/© 2024 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

**PALABRAS CLAVE**

Decúbito prono;  
Mortalidad a 90 días;  
C-ARDS

**Duración de la primera maniobra de decúbito prono y su asociación con la mortalidad a 90 días en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19: un estudio retrospectivo de terciles de tiempo**

**Resumen**

**Objetivo:** investigar la asociación entre la duración de la primera maniobra de posición en decúbito prono (PDP) y la mortalidad a 90 días en pacientes con C-ARDS.

**Diseño:** estudio retrospectivo, observacional y analítico.

**Ámbito:** UCI-COVID de hospital terciario.

**Pacientes:** mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de enfermedad por de SARS-CoV-2 que necesitaron de maniobra de PDP.

**Intervenciones:** análisis multivariable de supervivencia a 90 días.

**Variables de interés principales:** duración de la primera PDP, número de sesiones de PDP, mortalidad a 90 días.

**Resultados:** 271 pacientes sometidos a PDP fueron analizados: primer tercil (n = 111), segundo tercil (n = 95) y tercer tercil (n = 65). Los resultados indicaron que la mediana de la duración del PDP fue de 14 horas (IC95%: 10–16 horas) en el primer tercil, 19 horas (IC95%: 18–20 horas) en el segundo tercil y 22 horas (IC95%: 21–24 horas) en el tercer tercil. La comparación de las curvas de supervivencia a través de la prueba de Logrank, no alcanzó significancia estadística (p = 0,11). El análisis de Regresión de Cox evidenció asociación entre el número de sesiones de pronación (los pacientes que recibieron entre 2 y 5 sesiones (HR = 2,19; IC 95%: 1,07–4,49); y aquellos que recibieron más de 5 sesiones (HR = 6,05; IC 95%: 2,78–13,16) y la mortalidad a 90 días.

**Conclusiones:** mientras que la duración del PDP no parece influir de forma significativa en la mortalidad a 90 días, el número de sesiones de pronación se identifica como un factor significativo asociado con un mayor riesgo de mortalidad.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

**Introduction**

Acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 (hereinafter referred to as C-ARDS [COVID-acute respiratory distress syndrome]) has given rise to an unprecedented worldwide health crisis, with high morbidity and mortality, particularly in patients with acute respiratory failure. In this context, prone position maneuvering (PPM) has proven to be a crucial therapeutic measure for improving oxygenation and lung mechanics in critically ill patients.<sup>1–5</sup>

However, despite its widespread use in clinical practice, the optimum duration of the first PPM session in patients with C-ARDS has not been clearly established to date. In addition to this lack of consensus, there is little evidence on the specific impact of the initial duration of PPM upon the long-term clinical outcomes.<sup>6–9</sup>

In this context, it has been suggested that the duration of the first PPM session may significantly influence middle-term mortality among patients with C-ARDS. It has been postulated that an optimum duration of the first session could result in improved oxygenation and an alleviation of pulmonary stress, favoring more effective pulmonary recovery and reducing the incidence of serious respiratory complications, with a consequent decrease in mortality.<sup>10–14</sup>

The present study was carried out to explore the association between the duration of the first PPM session and 90-day mortality among patients with C-ARDS. For this purpose, the patients were divided into time tertiles according

to the duration of the first PPM session, and an analysis was made of the clinical outcomes, focusing particularly on 90-day mortality.

**Material and methods**

A retrospective, observational analytical study was carried out involving the adults admitted to the COVID-19 area with a diagnosis of SARS-CoV-2 infection confirmed by respiratory tract cell polymerase chain reaction (PCR) testing in the Department of Intensive Care Medicine of a tertiary hospital between March 2020 and March 2022. The data were collected from the COVID-19 patient registry in the Department of Intensive Care Medicine. The study was approved by the local Research Ethics Committee (reference code 2020.250), and informed consent to use of the data was obtained from the patients or their legal representatives in writing and/or verbally by telephone. Some data that were not initially collected were later obtained on a retrospective basis.

**Inclusion criteria:** patients over 18 years of age, with a diagnosis of SARS-CoV-2 disease confirmed in the first 24 h of hospital stay; need for admission to the Intensive Care Unit (ICU) due to respiratory failure, with mechanical ventilation (MV); need for PPM as part of the management of respiratory failure. **Exclusion criteria:** data registries containing errors in the study variables; use of PPM in awake patients.

The recorded variables are described in more detail in the supplementary material.

The patients were divided into tertiles according to the duration (in hours) of the first PPM session. The indication of the latter, as well as cessation of the maneuver, was decided by the supervising physician based on the recommendations for the management of critically ill patients with COVID-19 in ICUs of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (*Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias* [SEMICYUC]), which propose a duration of PPM of at least 16 h.<sup>15</sup> Early PPM was defined as those patients placed in the prone position within the first 24 h following admission.

The patients were followed up on for 90 days from the moment of admission to the ICU or until death (whichever occurred first).

We performed a first descriptive analysis of the sample, reporting categorical variables as absolute values and percentages, with calculation of the median and percentiles 25–75 (p25–75) in the case of continuous quantitative variables. The comparison of percentages between groups was carried out based on contingency tables and the chi-square test. The Kruskal-Wallis test was used in the case of continuous variables.

Subsequently, a multivariate survival analysis was performed, with adjustment of a Cox regression model (method: forward stepwise, entering variables in the model if  $p < 0.05$  and excluding them if  $p > 0.2$ ; status: 90-day mortality, selecting the independent variables with  $p < 0.2$  in the bivariate analysis). Associations were expressed using the hazard ratio (HR) with the corresponding 95% confidence interval (95%CI). Harrell's C-index was used to assess concordance in the Cox regression model. Statistical significance was considered for  $p < 0.05$  in all the tests.

The analysis of 90-day survival was based on the Kaplan-Meier method for the variable time of death (log-rank test).

## Results

A total of 911 patients were admitted to the COVID-19 ICU during the study period. With a total of 894 analyzed patients (Table 1), we evaluated the distribution of cases in the course of the different waves of the pandemic, with the sixth wave making the greatest contribution to the number of patients (24.5%). A total of 300 patients (33%) were subjected to some PPM sessions during their ICU stay. After filtering the data, we analyzed a total of 271 patients subjected to PPM. Most of the patients ( $n = 111$ , 41%) were classified into the first tertile of the duration (in hours) of the first PPM session, 95 (35%) in the second tertile, and 65 (24%) in the third tertile (Fig. 1).

The median duration of PPM was 14 h (95%CI: 10–16) in the first tertile, 19 h (95%CI: 18–20) in the second tertile, and 22 h (95%CI: 21–24) in the third tertile.

The comparative analysis of the clinical-epidemiological characteristics, grouped by time tertiles (in hours) of the first PPM session, evidenced uniformity in the presentation of cases in the course of the different waves, with certain variations in biomarkers and vaccination status (Table 2). C-reactive protein (CRP) showed significant variations between groups ( $p = 0.02$ ), and chronic renal failure

Table 1 Main variables of the study cohort.

	Total patients <i>n</i> = 894
<i>Time period of pandemic</i>	
1st wave, <i>n</i> (%)	67 (7.5%)
2nd wave, <i>n</i> (%)	161 (18%)
3rd wave, <i>n</i> (%)	185 (27%)
4th wave, <i>n</i> (%)	130 (14.5%)
5th wave, <i>n</i> (%)	130 (14.5%)
6th wave, <i>n</i> (%)	221 (24.5%)
Age (years), median (p25–75)	64 (53–72)
Male gender, <i>n</i> (%)	624 (70%)
AHT, <i>n</i> (%)	392 (44%)
Obesity, <i>n</i> (%)	146 (16%)
Diabetes, <i>n</i> (%)	174 (19%)
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	197 (22%)
Smoker, <i>n</i> (%)	266 (30%)
SOFA score, median (p25–p75)	5 (4–6)
The main reason for admission ARF, <i>n</i> (%)	775 (88%)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> upon admission to ICU, mmHg, median (p25–p75)	146 (114–187)
Need for IMV, <i>n</i> (%)	571 (64%)
Prone position therapy, <i>n</i> (%)	300 (33%)
Corticosteroid use, <i>n</i> (%)	654 (73%)
Days on MV, median (p25–p75)	9 (5–16)
ICU stay (days), median (p25–p75)	9 (4–17)

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: ratio of arterial oxygen partial pressure to the fraction of inspired oxygen; AHT: arterial hypertension; HFOT: high-flow oxygen therapy; MV: mechanical ventilation; ARF: acute respiratory failure. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

(CRF) was more pronounced in the patients belonging to the first tertile ( $p = 0.04$ ) (Table 2).

There were differences in clinical presentation and treatment strategies according to the tertile involved (Table 3). The ratio of arterial oxygen partial pressure to the fraction of inspired oxygen (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) showed significant variations, with lower values in the first tertile ( $p < 0.05$ ), and there were different patterns in the use of nasal high-flow oxygen therapy (HFOT) in the UCI, with a significant decrease in its use among the patients in which the first PPM session was longest (third tertile) ( $p = 0.05$ ). In turn, the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) showed variability, though without reaching statistical significance ( $p = 0.09$ ). The median number of PPM sessions was 2, with an interquartile range (IQR) of 1–4 sessions in all the groups. In terms of frequency, approximately one-third of the patients underwent a single PPM session. The differences between groups were not statistically significant ( $p = 0.11$ ).

In the analysis of the main evolutive variables between the groups (Table 4), no significant differences were found in terms of either the duration of MV or the duration of ICU stay ( $p = 0.74$  and  $p = 0.88$ , respectively). The diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis/pneumonia (VAT/VAP) tended to be more prevalent in the second tertile (64%) ( $p = 0.08$ ). Other study outcomes, such as the diagno-

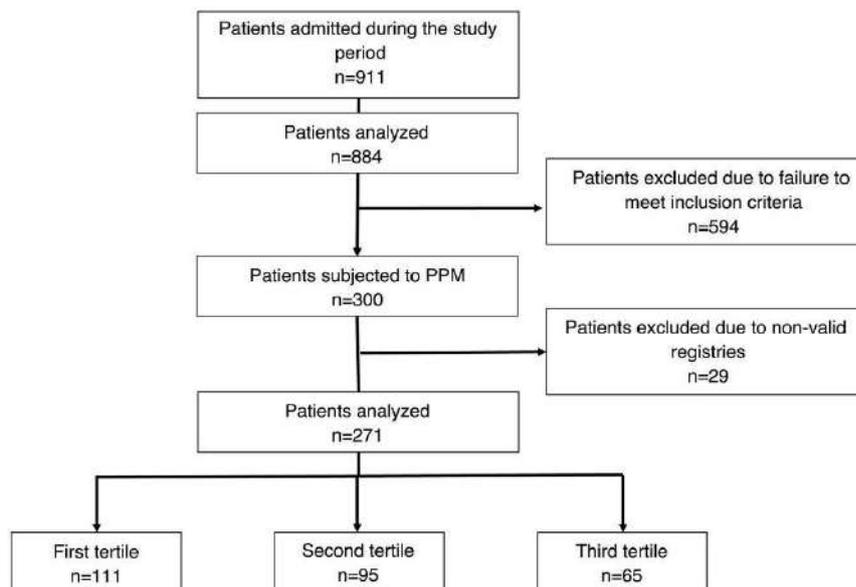


Figure 1 Flow chart of the study.

sis of massive pulmonary thromboembolism (PTE), and the need for tracheostomy, showed no substantial differences.

The survival analysis showed a mean survival of 74 days with a standard error (SE) of 2.687 and a 95%CI of 69–79 days in the first tertile. In the second tertile, the mean survival was slightly lower (71 days, SE 3.191; 95%CI: 64–77 days). In contrast, the third tertile showed the highest mean survival (80 days, SE 3.085; 95%CI: 74–86 days). Based on the Kaplan-Meier method and comparing the survival curves using the log-rank test, no statistical significance was observed ( $p = 0.11$ ), though the patients with the longest duration of the first PPM session tended to present greater survival (Fig. 2).

Lastly, in the Cox regression analysis referred to survival time over the 90 days of follow-up, the model included variables such as patient age, where a one-year increase in age was seen to be associated with a 7.07% increase in 90-day mortality risk (HR = 1.07; 95%CI: 1.03–1.10). In turn, those patients who required ECMO had a 4.42-fold higher mortality risk than those who did not need ECMO (HR = 4.42; 95%CI: 1.52–12.82). The number of PPM sessions was also significantly correlated to 90-day survival: those patients receiving between 2–5 sessions had a 2.19-fold higher mortality risk than those who underwent a single PPM session (HR = 2.19; 95%CI: 1.07–4.49), and those who received > 5 sessions had an even mortality higher risk (6.05-fold) versus the reference group (HR = 6.05; 95%CI: 2.78–13.16). In turn, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> upon admission to the ICU was also significantly correlated to survival: for each unit increase in PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, 90-day survival was seen to increase 0.68% (HR = 1.00; 95%CI: 1.00–1.01). Harrell's C-index was 0.745 (95%CI: 0.68–0.80). The following variables were not included in the model:

gender, CRP level, IL-6, VAT/VAP, CRF, the use of HFOT, the duration of HFOT and the different time tertiles of the first PPM session.

## Discussion

The present study did not show patients with the longest first PPM sessions to have significantly greater 90-day survival, though the results obtained suggest the need to further explore the impact of PPM time upon the clinical course of patients with C-ARDS. On the other hand, the number of PPM sessions was seen to be significantly associated with 90-day mortality, with the lowest mortality risk corresponding to those individuals subjected to a single PPM session.

Although we recorded no differences in specific complications during ICU stay capable of accounting for the observed differences in the survival curves from the second week of follow-up, it is important to consider that other factors not evaluated in the study could have influenced patient mortality, such as additional comorbidities, post-ICU treatment, the quality of the care provided, or unknown middle-term complications. For example, modification of the work structure, along with other factors, could have exerted an arbitrary influence upon the moment in which intubation was decided and mechanical ventilation with protective strategies was started, and on the adoption of maneuvers such as prone positioning. We found that in those cases where the duration of the first PPM session was longer, the use of HFOT before MV was also greater – a situation that can cause delays in intubation, which as we know may result in a poorer prognosis.<sup>16,17</sup>

**Table 2** Comparison of the clinical-epidemiological characteristics of the patients according to time tertiles (hours) of the first PPM session.

	First tertile 14 h (95%CI: 10–16) n = 111	Second tertile 19 h (95%CI: 18–20) n = 95	Third tertile 22 h (95%CI: 21–24) n = 65	p
<b>Time period of pandemic</b>				
1st wave, n (%)	17 (15%)	8 (8%)	12 (18%)	0.36
2nd wave, n (%)	21 (19%)	29 (30%)	14 (21%)	
3rd wave, n (%)	29 (26%)	30 (31%)	15 (23%)	
4th wave, n (%)	17 (15%)	7 (7%)	10 (15%)	
5th wave, n (%)	10 (9%)	9 (9%)	6 (9%)	
6th wave, n (%)	17 (15%)	12 (13%)	8 (12%)	
<b>Comorbidities</b>				
Age (years), median (p25–75)	63 (55–70)	65 (56–72)	65 (53–70)	0.65
Male gender, n (%)	79 (71%)	67 (70%)	47 (72%)	0.97
<b>Vaccination status:</b>				
Complete, n (%)	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	0.63
Incomplete, n (%)	11 (10%)	9 (9%)	4 (6%)	
Not vaccinated, n (%)	96 (86%)	85 (89%)	60 (92%)	
AHT, n (%)	58 (52%)	42 (44%)	26 (40%)	0.25
Obesity, n (%)	24 (22%)	18 (19%)	10 (15%)	0.60
Diabetes, n (%)	19 (17%)	19 (20%)	14 (21%)	0.75
Dyslipidemia, n (%)	39 (35%)	21 (22%)	19 (29%)	0.12
Smoker, n (%)	45 (40%)	30 (31%)	22 (34%)	0.38
OH abuse, n (%)	12 (11%)	6 (6%)	4 (6%)	0.40
CRF, n (%)	10 (9%)	5 (5%)	0 (0%)	0.04
SOFA, median (p25–p75)	5 (4–6)	5 (4–6)	5 (4–6)	0.95
<b>Studied biomarkers</b>				
CK (median p27–75)	125 (55–261)	110 (52–318)	221 (71–371)	0.23
D-dimer (median p27–75)	926 (583–2149)	980 (646–1773)	991 (555–3621)	0.94
Ferritin (median p27–75)	803 (461–1370)	1004 (485–1428)	994 (617.25–1526)	0.55
IL-6 (median p27–75)	103 (35–135)	69 (17–135)	65 (31–108)	0.18
CRP, mean (SD)	16 (7–22)	10 (5–18)	13 (8–24)	0.02
Troponin (median p25–75)	18 (6–48)	13 (7–41)	19 (10–61)	0.77
LDH (median p27–75)	403 (327–505)	402 (322–475)	396 (313–513)	0.67

AHT: arterial hypertension; CRF: chronic renal failure; OH: alcohol. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

The clinical rationale for extending the duration of the PPM sessions is based on the main benefit of this position, which results in more uniform stress and tension applied by mechanical ventilation in the lungs. The prone position favors a more uniform distribution of the ventilation volume. Studies have shown that PPM can improve the homogenization of pleural pressure and reopening of the posterior alveolar units. From the organizational perspective, extending the PPM sessions to over 24 h can significantly reduce the workload, and the risk of complications associated with frequent rotation and viral exposure. In addition, it could increase adherence to the prone position by concentrating the returns to the supine position during the day, thereby improving the safety of the procedure. However, extending the duration of PPM is not without risks, such as an increased risk of pressure sores, more catheter-related incidents, the interruption of enteral nutrition, plexus disorders or paralysis of the brachial plexus, among other conditions.<sup>18</sup>

In our study, the decision to divide the patients into tertiles was based on greater sensitivity to data variation (of advantage in capturing differences between values with greater detail), simplification of the interpretation and reporting of results, usefulness in analyzing or highlighting differences in the distributions, and the facility of comparing groups between tertiles: an intermediate duration group with two comparator groups (from longer to lesser duration).<sup>19</sup>

It is important to underscore that apart from the application of protective mechanical ventilation, the failure of the first studies to demonstrate survival benefit with PPM in ARDS has been attributed to both an insufficient duration of PPM and to a late start of PPM.<sup>20–22</sup> The recommendations of the SEMICYUC for the management of critically ill patients with COVID-19 in the ICU established a duration of PPM of at least 16 h.<sup>15</sup> These recommendations were mainly based on the work of Guerin et al.,<sup>1</sup> who documented a

**Table 3** Comparative analysis between time tertiles (hours) of the first PPM session referred to the main variables associated with acute respiratory failure and therapeutic interventions in the ICU.

	First tertile 14 h (95%CI: 10–16) n = 111	Second tertile 19 h (95%CI: 18–20) n = 95	Third tertile 22 h (95%CI: 21–24) n = 65	p
<b>ARF as the main reason for admission to ICU, n (%)</b>	110 (94%)	94 (98%)	64 (98%)	0.92
<b>Variables and therapeutic interventions related to respiratory failure</b>				
<i>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> upon admission to ICU, mmHg, median (p25–75)</i>	120 (91–144)	142 (106–169)	120 (86–147)	<0.05
<i>Previous use of HFOT in ICU, n (%)</i>	50 (45%)	49 (52%)	21 (32%)	0.05
<i>Hours of HFOT, median (p25–75)</i>	45 (17–72)	46 (14–72)	15 (11–24)	0.02
<i>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> prior to MV, mmHg, median (p25–75)</i>	100 (87–120)	105 (87–135)	100 (80–130)	0.43
<i>Days ICU-PPM, median (p25–75)</i>	1 (1–2)	1 (1–3)	1 (1–2)	0.25
<i>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> prior to PPM, median (p25–75)</i>	124 (97–156)	120 (100–150)	127 (103–150)	0.73
<i>Duration (hours) PPM, median (p25–75)</i>	14 (10–16)	19 (18–20)	22 (21–24)	<0.05
<i>Early prone position, n (%)</i>	78 (70%)	59 (62%)	46 (70%)	0.37
<i>Number of PPM sessions, median (p25–75)</i>	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–4)	0.95
<i>Frequency PPM session, n (%)</i>				
Single session	38 (34%)	33 (35%)	18 (28%)	
2–5 sessions	56 (50%)	52 (55%)	38 (58%)	
>5 sessions	17 (15%)	10 (10%)	9 (14%)	
<b>Initial ventilatory parameters</b>				
<i>Tidal volume (ml), median (p25–75)</i>	470 (450–485)	475 (450–490)	480 (450–500)	0.55
<i>BR (rpm), median (p25–75)</i>	18 (16–20)	18 (16–18)	18 (16–20)	0.65
<i>PEEP, cmH<sub>2</sub>O, median (p25–75)</i>	10 (10–12)	10 (8–12)	12 (10–13)	0.24
<i>Pplateau, cmH<sub>2</sub>O, median (p25–75)</i>	22 (20–26)	23 (21–25)	22 (21–25)	0.69
<i>DP, cmH<sub>2</sub>O, median (p25–75)</i>	10 (9–14)	11 (9–14)	11 (8–14)	0.74
<i>Mechanical power, J/min, median (p25–75)</i>	17 (15–21)	18 (14–20)	18 (16–20)	0.44
<b>Therapies used for SARS-CoV-2</b>				
<i>Remdesivir, n (%)</i>	9 (8%)	12 (13%)	6 (9%)	0.54
<i>Corticosteroids, n (%)</i>	92 (83%)	84 (88%)	57 (88%)	0.47
<i>Tocilizumab, n (%)</i>	32 (29%)	27 (28%)	18 (28%)	0.99
<i>Plasma, n (%)</i>	32 (29%)	28 (29%)	16 (25%)	0.78
<b>Therapies used during ICU stay</b>				
<i>Vasoactive drugs, n (%)</i>	71 (64%)	56 (59%)	36 (55%)	0.51
<i>CRRT, n (%)</i>	7 (6%)	5 (5%)	5 (8%)	0.97
<i>ECMO, n (%)</i>	5 (4%)	1 (1%)	0 (0%)	0.09
<i>iNO, n (%)</i>	10 (9%)	12 (13%)	8 (12%)	0.67

ARDS: acute respiratory distress syndrome; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: ratio of arterial oxygen partial pressure to the fraction of inspired oxygen; HFOT: high-flow oxygen therapy; MV: mechanical ventilation; CRRT: continuous renal replacement therapy; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; iNO: inhaled nitric oxide; BR: breathing rate; DP: driving pressure.

marked decrease in mortality from 41% to 23.6% ( $p = 0.001$ ) on applying PPM sessions (4 days) lasting 17 h in patients with a mean PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> of  $100 \pm 30$  mmHg and protective ventilation (tidal volume 6 ml/kg).

However, the number of patients requiring PPM increased during the pandemic, and as a consequence of care overload or of increased severity of the disease, some patients remained on PPM for longer periods<sup>18</sup> – what some authors refer to as extended PPM. However, extended PPM had already been described before the pandemic in small pseudorandomized studies<sup>23</sup> and retrospective single-center studies in which sample heterogeneity, the few patients

involved, and the differences in positive end-expiratory pressure (PEEP) as criteria for ending the sessions and follow-up, did not allow conclusions to be drawn in relation to patient survival.<sup>24–26</sup> Nevertheless, many of these studies reported marked improvements in oxygenation among patients with extended PPM versus the more conventional maneuvers.

During the pandemic, several centers published their experience with extended PPM in patients with C-ARDS subjected to mechanical ventilation. The most relevant studies highlight the importance of the organizational strategies employed, such as the “two nights” protocol, with a

Model

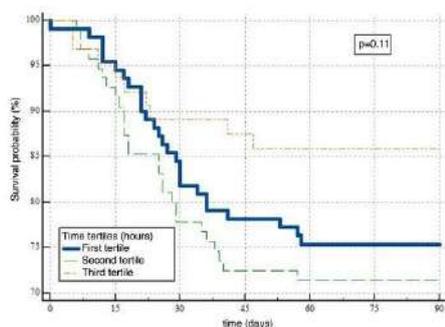
ARTICLE IN PRESS

Medicina Intensiva xxx (xxxx) xxx–xxx

**Table 4** Main evolutive variables analyzed between the different groups according to time tertile (hours) of the first PPM session.

	First tertile 14 h (95%CI: 10–16) n = 111	Second tertile 19 h (95%CI: 18–20) n = 95	Third tertile 22 h (95%CI: 21–24) n = 65	p
Days on MV, median (p25–p75)	14 (7–24)	13 (8–25)	12 (8–19)	0.74
ICU stay (days), median (p25–p75)	17 (10–27)	17 (10–30)	15 (10–27)	0.88
Diagnosis of VAT/VAP, n (%)	62 (56%)	61 (64%)	30 (46%)	0.08
Diagnosis of massive PTE, n (%)	7 (6%)	4 (4%)	3 (5%)	0.77
Need for tracheostomy, n (%)	22 (20%)	20 (21%)	11 (17%)	0.81
90-day mortality	27 (24%)	27 (28%)	9 (14%)	0.10

MV: mechanical ventilation; ICU: Intensive Care Unit; VAT/VAP: ventilator-associated tracheobronchitis/pneumonia; PTE: pulmonary thromboembolism.



**Figure 2** Kaplan-Meier 90-day survival curve according to groups.

median PPM duration of 39 h (interquartile range 34–42). This protocol allowed an increase in PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> during the first PPM session that was associated with a decrease in mortality in the ICU. On the other hand, clinical strategies were also established: once PPM was started, it was maintained until clinical improvement was achieved. The alternation between PPM and the supine position was suppressed entirely. This strategy was first described on a large scale in C-ARDS by Douglas et al.<sup>27</sup> The PPM sessions were maintained until the patients met the following criteria: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 150 with FiO<sub>2</sub> > 60% and PEEP < 10 cmH<sub>2</sub>O. This protocol resulted in sessions with a median duration of 2.95 days among the survivors and 3.3 days among the non-survivors. In one-quarter of the latter cases, the sessions lasted at least 6.6 days.

Lastly, a single study explored the causal relationship between the clinically guided duration of PPM and mortality.<sup>28</sup> This was a retrospective multicenter study involving a total of 263 patients. The median duration of PPM in the extended PPM group was 40 h, and the maximum duration of a single session was over 10 days. The median duration of PPM in the standard duration PPM group was 17 h. The patients in the extended PPM group had a lower three-month mortality rate than the patients in the standard duration group (HR: 0.47; 95%CI: 0.34–0.67; p < 0.001).

In a study exclusively focused on the first PPM cycle, González et al.<sup>29</sup> analyzed the characteristics, changes in oxygenation and lung mechanics of patients with C-ARDS subjected to PPM, with evaluation of the response to the first maneuver. The mortality rate was seen to be significantly lower in those individuals presenting an increase in oxygenation after PPM. Patient age, the percentage increase in PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> after 24 h of PPM and the number of cycles were identified as independent factors related to mortality.

In our setting, Miguel Balsa et al.<sup>30</sup> described the characteristics of patients with C-ARDS subjected to invasive mechanical ventilation (IMV), and analyzed the effect of prolonged PPM (over 24 h) versus PPM for less than 24 h. Extended PPM was seen to be associated with less tolerance of ventilation in the supine position, longer hospital stay, more days of IMV, a longer duration of neuromuscular block treatment, and a greater number of orotracheal tube obstruction episodes.

Based on the results of our analysis and the literature review, it might be postulated that extending PPM beyond 16 h – which is currently the predominant recommendation – could prove feasible in terms of survival. However, the best approach for extending this duration remains to be defined: a fixed duration established by the care organization, or the application of clinical criteria to decide the end of PPM? Further prospective and interventional investigations are clearly needed to evaluate these aspects more in-depth.

In addition to the limitations inherent to its retrospective nature, our study has the limitation of indicating PPM based on the criterion of the supervising physician, without a fixed and standardized protocol. Nevertheless, no significant differences were observed in the variables related to the time of indication, which suggests that variability in medical decision-making had no statistically significant impact on the results obtained. The lack of data referred to oxygenation and lung mechanics justifying the suspension of the maneuvers also partly limited the study. On the other hand, some of the variables not entered into the model could strongly correlate to other predictive variables already included. Another limitation that needs to be mentioned is the percentage loss of patients during follow-up. We found that approximately 10% of the patients subjected to prone positioning (29 out of 300) were lost during the

study, and it is not possible to establish whether these losses were random or were influenced by specific factors such as the severity of the disease or the particular moment during the pandemic. The possibility of bias in the selection of the lost patients could have implications for the interpretation of our results and the generalization of the findings obtained. In addition, mention must be made of the effect of imprecision of the estimations, given the sample size involved. We acknowledge that because of the nature of the study and the size of the sample, there may be limitations in the precision of our results. Lastly, it is important to note that the justification for early suspension of the first PPM session was not documented: such justification was not possible, since some patients included in the first tertile received an insufficient duration of PPM according to the PROSEVA study.<sup>1</sup>

### Conflict of interest

All the authors declare that they have no conflicts of interest.

### Authors' contributions

All the signing authors meet the requirements of authorship and all of them declare that they have no conflicts of interest. The study complies with the principles of Good Clinical Practice. All author rights are transferred to the journal *MEDICINA INTENSIVA* in the event that the article is accepted for publication:

Alejandro González-Castro: Conception, development and writing of the manuscript.  
Elena Cuenca-Fito: Data compilation.  
Yhiviana Peñasco: Development, correction.  
Carmen Huertas: Filtering of database.  
Camilo Gonzalez: Writing and correction.  
Juan Carlos Rodríguez-Borregán: Writing and correction.  
The present study has received no financial support.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.medine.2024.04.009>.

### References

- Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159–68, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>.
- Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: A single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27:375–8, <http://dx.doi.org/10.1111/acem.13994>.
- Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carcò F, Landoni G, et al. Respiratory parameters in patients With COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA*. 2020;323:2338, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.7861>.

- Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of prone positioning in non-intubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA*. 2020;323:2336, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8255>.
- Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): A prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:765–74, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30268-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30268-X).
- Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020;10:33, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00650-2>.
- Kallet RH. A comprehensive review of prone position in ARDS. *Respir Care*. 2015;60:1660–87, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04271>.
- Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: A multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24:28, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2738-5>.
- Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgrò S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30:1390–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.07.008>.
- Zangrillo A, Beretta L, Silvani P, Colombo S, Scandroglio AM, Dell'Acqua A, et al. Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: Facing the COVID-19 pandemic emergency. *Crit Care Resusc*. 2020;22:91–4, <http://dx.doi.org/10.51893/2020.2.pov1>.
- PRONA-COVID Group, Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: A multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care*. 2021;25:128, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03552-2>.
- Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: A multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020;24:597, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03314-6>.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:S280–8, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-343OT>.
- Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: Why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. 2020;46:2385–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>.
- Vidal-Cortés P, Diaz Santos E, Aguilar Alonso E, Amezaga Menéndez R, Ballesteros MÁ, Bodi MA, et al. Recomendaciones para el manejo de los pacientes críticos con COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2022;46:81–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2021.08.011>.
- Girault C, Béduneau G, Besnier E. Delaying intubation with high-flow nasal cannula therapy: A dilemma between the technique and clinical management! *Intensive Care Med*. 2015;41:1514–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3863-5>.
- Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41:623–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3693-5>.
- Walter T, Ricard J-D. Extended prone positioning for intubated ARDS: a review. *Crit Care*. 2023;27:264, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-023-04526-2>.

19. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Wiley; 2003, <http://dx.doi.org/10.1002/0471445428>.
20. Luciano G, Gianni T, Antonio P, Paolo T, Daniele M, Violeta L, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;345:568–73, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010043>.
21. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1233–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200503-353OC>.
22. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Miletto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1977–84, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1614>.
23. Chan M-C, Hsu J-Y, Liu H-H, Lee Y-L, Pong S-C, Chang L-Y, et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. *J Formos Med Assoc*. 2007;106:708–16, [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646\(08\)60032-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646(08)60032-7).
24. Romero CM, Cornejo RA, Gálvez LR, Llanos OP, Tobar EA, Berasain MA, et al. Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: A pilot feasibility study. *J Crit Care*. 2009;24:81–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.02.005>.
25. Lee K, Kim M-Y, Yoo J-W, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y. Clinical meaning of early oxygenation improvement in severe acute respiratory distress syndrome under prolonged prone positioning. *Korean J Intern Med*. 2010;25:58, <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2010.25.1.58>.
26. Lee P-H, Kuo C-T, Hsu C-Y, Lin S-P, Fu P-K. Prognostic factors to predict ICU mortality in patients with severe ARDS who received early and prolonged prone positioning therapy. *J Clin Med*. 2021;10:2323, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10112323>.
27. Douglas IS, Rosenthal CA, Swanson DD, Hiller T, Oakes J, Bach J, et al. Safety and outcomes of prolonged usual care prone position mechanical ventilation to treat acute coronavirus disease 2019 hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med*. 2021;49:490–502, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004818>.
28. Okin D, Huang C-Y, Alba GA, Jesudasan SJ, Dandawate NA, Gavralidis A, et al. Prolonged prone position ventilation is associated with reduced mortality in intubated COVID-19 patients. *Chest*. 2023;163:533–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.034>.
29. Gonzalez C, Musso G, Louzan JR, Dominguez JM, Gomez C, Appendino G, et al. Characteristics and risk factors associated with mortality during the first cycle of prone secondary to ARDS due to SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Intensiva Engl Ed*. 2024;48:133–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2023.07.011>.
30. De Miguel-Balsa E, Blasco-Ruso T, Gómez-Medrano N, Mirabet-Guijarro M, Martínez-Pérez A, Alcalá-López A. Effect of the duration of prone position in ARDS patients during the SARS-CoV-2 pandemic. *Med Intensiva Engl Ed*. 2023;47:575–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2023.03.011>.



González-Castro A, Fernandez A, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, Ceña J, Rodríguez Borregán JC. Association between different corticosteroid regimens used in severe SARS-CoV-2 infection and short-term mortality: retrospective cohort study. Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed). 2024 May;71(5):379-386. doi: 10.1016/j.redare.2024.02.012. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38395302.







## Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



### ORIGINAL ARTICLE

## Association between different corticosteroid regimens used in severe SARS-CoV-2 infection and short-term mortality: retrospective cohort study

A. González-Castro\*, A. Fernandez, E. Cuenca-Fito, Y. Peñasco, J. Ceña, J.C. Rodríguez Borregán

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, Spain

Received 22 December 2022; accepted 4 September 2023

#### KEYWORDS

Dexamethasone;  
Methylprednisolone;  
SARS-CoV-2;  
Covid;  
28-day mortality

#### Abstract

**Introduction:** During the SARS-CoV-2 pandemic, several corticosteroid regimens have been used in the treatment of the disease, with disparate results according to drug and regimen used. For this reason, we wanted to analyze differences in early mortality derived from the use of different regimens of dexamethasone and methylprednisolone in SARS-CoV-2 infection in critically ill patients requiring admission to an ICU.

**Method:** Observational, analytical and retrospective study, in an intensive care unit of a third-level university hospital, (March 2020 and June 2021). Adult patients (>18 years old) who were admitted consecutively for proven SARS-CoV-2 infection were included. The association with mortality in ICU at 28 days, different corticosteroid regimens used, was analyzed using a Cox proportional risk regression model.

**Results:** Data from a cohort of 539 patients were studied. Patient age (RR: 1.06; 95% CI: 1.02–1.10;  $P < 0.01$ ) showed a significant association with 28-day mortality in the ICU. In the comparison of the different corticosteroid regimens analyzed, taking as a reference those patients who did not receive corticosteroid treatment, the dose of dexamethasone of 6 mg/day showed a clear trend towards statistical significance as a protector of mortality at 28 days in the ICU (RR: 0.40, 95% CI: 0.15–1.02,  $p = 0.05$ ). The dose of dexamethasone of 6 mg/day and low doses of methylprednisolone show a similar association with survival at 28 days (OR: 1.19; 95% CI: 0.63–2.26).

**Conclusions:** The use of corticosteroids has been associated with better mortality outcomes in severe cases of SARS-CoV-2 infection. However, the therapeutic benefits of corticosteroids are not limited to dexamethasone alone.

© 2024 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Corresponding author.  
E-mail address: e409@humv.es (A. González-Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.redare.2024.02.012>

2341-1929/© 2024 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article as: A. González-Castro, A. Fernandez, E. Cuenca-Fito et al., Association between different corticosteroid regimens used in severe SARS-CoV-2 infection and short-term mortality: retrospective cohort study, Revista Española de Anestesiología y Reanimación, <https://doi.org/10.1016/j.redare.2024.02.012>

**PALABRAS CLAVE**

Dexametasona;  
Metilprednisolona;  
SARS-CoV-2;  
COVID-19;  
Mortalidad a corto  
plazo

**Asociación entre diferentes pautas de corticoides empleadas en la infección grave por SARS-CoV-2 y la mortalidad a corto plazo: estudio de cohortes retrospectivo**

**Resumen**

**Introducción:** Durante la pandemia por SARS-CoV-2, varias pautas de corticoides han sido utilizadas en el tratamiento de la enfermedad, con resultados dispares según fármaco y pauta utilizada. Por este motivo hemos querido analizar diferencias en la mortalidad temprana derivadas del empleo de diferentes pautas de dexametasona y metilprednisolona en infección por SARS-CoV-2 en pacientes graves que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

**Método:** Estudio observacional, analítico y retrospectivo llevado a cabo en una unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario de tercer nivel, entre marzo de 2020 y junio de 2021. Se incluyeron pacientes adultos (>18 años) que ingresaron de forma consecutiva debido a una infección confirmada por el virus SARS-CoV-2. Se evaluó la asociación entre diferentes pautas de corticoides utilizadas y la mortalidad en la UCI a los 28 días mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados:** Cohorte de 539 pacientes donde la edad de los pacientes mostró una asociación significativa con la mortalidad a los 28 días en la UCI (RR: 1,06; IC 95%: 1,02-1,10;  $p < 0,01$ ). Al analizar las diferentes pautas de corticoides utilizadas, se identificó una posible tendencia en la asociación entre la dosis de dexametasona de 6 mg/día y una menor mortalidad a los 28 días en la UCI, con un RR de 0,40 (IC 95%: 0,15-1,02;  $p = 0,05$ ). Por otro lado, las dosis de dexametasona mayores a 6 mg/día y las dosis bajas de metilprednisolona mostraron una tendencia a reducir la mortalidad, aunque no alcanzaron significación estadística (RR: 0,54; IC 95%: 0,21-1,37;  $p = 0,19$  y RR: 0,51; IC 95%: 0,20-1,27;  $p = 0,15$ , respectivamente).

**Conclusiones:** El estudio sugiere que la edad y la dosis de dexametasona de 6 mg/día podrían ser factores importantes en la mortalidad a los 28 días en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en UCI.

© 2024 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Introduction**

Since the onset of the SARS-CoV-2 pandemic, glucocorticoids have been considered a potential treatment for the disease, based on experience of their use in acute respiratory distress syndrome (ARDS),<sup>1</sup> influenza infection,<sup>2</sup> and other similar coronavirus infections such as severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) or Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV).<sup>3,4</sup> Their potent anti-inflammatory action has been proposed as the basis for their beneficial effect, especially in the hyperinflammatory state ("cytokine storm").<sup>5</sup>

In this context, following the publication of the RECOVERY trial results, it was shown that the use of corticosteroids, specifically dexamethasone at a dose of 6 mg per day, resulted in a significant 11% reduction in patient mortality. As a result of these findings, the World Health Organisation (WHO) announced that corticosteroids be considered the gold standard treatment for severe cases of SARS-CoV-2.<sup>6,7</sup>

However, methylprednisolone has a higher lung tissue-to-plasma ratio in experimental animals compared to dexamethasone, which may indicate a different action on lung injury.<sup>8</sup>

In light of the need for a better understanding of the effects of corticosteroids in critically ill patients with COVID-19, to provide information on the efficacy and safety of

different corticosteroids in the management of critically ill patients with COVID-19, the aim of this study is to analyse the impact of dexamethasone and methylprednisolone therapy on short-term survival (28 days) of patients requiring intensive care unit (ICU) admission due to SARS-CoV-2 infection.

**Method**

Retrospective, observational, and analytical study which included adult patients admitted to the COVID area with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection by polymerase chain reaction (PCR) in respiratory tract cells from the intensive care unit between March 2020 and June 2021.

Data were obtained from the patient cohort of the COVID patient registry of the intensive care medicine department, approved by the local research ethics committee (2020.250), and with patient/representative consent (written and/or telephonic).

The clinical-demographic variables of the patients were recorded: date of admission to the ICU, age in calendar years at the time of admission to the ICU, sex (dichotomous variable male or female), reason for the main clinical admission being acute respiratory failure (as dichotomous variable yes/no); comorbidities (as dichotomous variables yes/no; hypertension (HTN): diagnosed in the clinical his-

tory prior to the current admission; obesity: body mass index previously diagnosed in the clinical history or described as  $\geq 30$ ; diabetes mellitus: diagnosed in the clinical history prior to the current admission (no differentiation into type I or II); dyslipidaemia: diagnosed in the clinical history as hypercholesterolaemia and/or hypertriglyceridaemia prior to the current admission; smoker: diagnosed in the clinical history prior to the current admission as active smoker or collected during history taking from patient or relatives; biomarkers analysed (first value) as continuous variables collected in the in the first 24 h from admission to ICU: creatine kinase (CK in units/litre [U/L], reference range of normality: 46–171), D-dimer (DD in ng/m, normal reference range: 0–500); determination of arterial oxygen pressure/inspiratory oxygen fraction (P/F) ratio as a continuous variable at ICU admission; therapies required during ICU admission as dichotomous variables yes/no: high-flow nasal cannula (HFNC), mechanical ventilation (MV), anticoagulation dose with prophylactic characteristics according to patient weight, use of antibiotherapy for prophylactic purposes, use of prone position as a therapeutic measure, use of corticosteroids as antiviral treatment, need for vasoactive and/or inotropic drugs due to septic shock, use of continuous renal replacement therapy (CRRT) due to renal failure, and evolutionary variables: days of mechanical ventilation in days as continuous variable, development of pulmonary thromboembolism (PTE) confirmed by computed tomography (CT) as dichotomous variable yes/no, development of ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia (VAT and VAP) as dichotomous variable yes/no, need for tracheostomy (according to clinical criteria) due to prolongation of MV as dichotomous variable yes/no, ICU stay in days as continuous variable.

Patients were categorised into 4 groups, 1) patients who did not receive corticosteroid treatment during their stay in the ICU, 2) patients treated with dexamethasone 6 mg daily for up to 10 days,<sup>6</sup> 3) patients who received dexamethasone in doses higher than 6 mg daily,<sup>9</sup> and 4) patients managed with low doses of methylprednisolone (40–80 mg daily) for a period of 3 to 5 days.<sup>10,11</sup>

We performed a descriptive analysis of the sample: for continuous variables, the Shapiro–Wilk test was used as a test of normality. Continuous variables with a normal distribution are described as mean and standard deviation (SD), while continuous variables with a non-normal distribution are expressed as median and their 25–75 percentiles (p25–75). Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's exact test were used to compare between groups to compare proportions, and the Kruskal–Wallis test to compare continuous variables.

A Cox proportional hazards regression model was used in the study of risk factors for 28-day ICU mortality, entering variables with a value of  $p < .1$  in the bivariate analysis against 28-day mortality. Results are shown by the risk ratio (RR) and its 95% confidence interval (95% CI) for Cox regression.

Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method and comparisons were made using the long-rank test.

Statistical software MedCalc®, version 19.5.3 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) was used for calculations and statistical analyses.

## Results

Over the study period, 565 patients were admitted to the ICU with a diagnosis of SARS-CoV-2 infection or high suspicion of SARS-CoV-2. Twenty-six patients were excluded because SARS-CoV-2 infection could not be microbiologically confirmed. The main baseline and clinical-epidemiological characteristics of the remaining 539 patients are shown in Table 1.

As shown in Table 2, age showed a significant difference between the corticosteroid treatment groups ( $p = .03$ ), and no significant differences were found in the main comorbidities, except for obesity ( $p < .01$ ). Regarding laboratory data on ICU admission, significant differences were observed in creatine kinase ( $p < .01$ ) and D-dimer ( $p < .01$ ) values between treatment groups. With regard to adjuvant antiviral treatments and therapies during ICU admission, significant differences were observed. Plasma use was more frequent in the group treated with dexamethasone at a dose of 6 mg/day ( $p < .01$ ), while the need for invasive mechanical ventilation (IMV) was higher in the group treated with methylprednisolone ( $p < .01$ ). ICU stay in days showed a significant difference between treatment groups ( $p < .01$ ). In addition, 28-day ICU mortality was significantly lower in the groups treated with dexamethasone at a dose of 6 mg/day ( $p = .01$ ) and methylprednisolone ( $p < .01$ ) compared to the group that did not receive corticosteroid treatment.

For the dexamethasone dose of 6 mg/day, an RR of .40 (95% CI .15–1.02,  $p = .05$ ) was found, suggesting an association with lower short-term mortality. For a dexamethasone dose greater than 6 mg/day, the RR was .54 (95% CI: .21–1.37;  $p = .19$ ), indicating a trend towards a beneficial effect, although it was not statistically significant. For the methylprednisolone dose (40–80 mg/day), an RR of .51 (95% CI: .20–1.27;  $p = .15$ ) was obtained, which was not statistically significant either. Regarding patient characteristics, age showed a significant association with short-term mortality in the ICU (RR: 1.06; 95% CI: 1.02–1.10;  $p < .01$ ). For each year of life, a slight increase in mortality risk was observed. However, the presence of obesity did not show a significant association with mortality (RR: 1.66; 95% CI: .76–3.62;  $p = .19$ ) (Table 3).

In the survival analysis, comparison using Kaplan–Meier curves at 28 days follow-up, showed a difference between groups as seen in Fig. 1 (long-rank test:  $p \leq .01$ ).

## Discussion

In our analysis, 1) patients who received corticosteroid treatment had a longer survival at 28 days compared to patients who did not receive corticosteroid treatment, and 2) both dexamethasone at a dose of 6 mg/day and low-dose methylprednisolone appear to be effective in the treatment of severe SARS-CoV-2 disease requiring ICU admission, in terms of 28-day mortality.

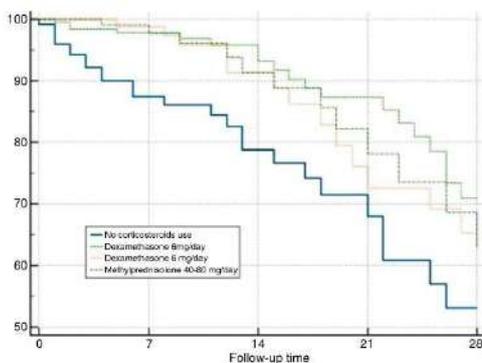
However, in our analysis it should be considered that the group of patients not treated with corticosteroids show significantly higher severity criteria (lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio, higher CK, and DD) on admission to the ICU.

There is heterogeneity in the use of glucocorticoids and their effect on mortality in acute lung injury induced by viral

**Table 1** Baseline clinical-epidemiological characteristics of patients admitted with confirmed SARS-CoV-2 pneumonia.

Variables	n = 539
Age (mean [SD])	63 (14)
Sex	
Males (n [%])	368 (68.3%)
Main comorbidities	
HTN (n [%])	274 (50.8%)
DM (n [%])	117 (21.7%)
Obesity (n [%])	113 (21.0%)
Dyslipidaemia (n [%])	188 (34.9%)
Smoker (n [%])	170 (31.5%)
SOFA score on admission to ICU (mean [SD])	4 (3)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> on admission to ICU (median [q25–75])	139 (103–180)
Laboratory data on admission to ICU	
Creatine kinase (median [q25–75])	109 (54–302)
D-dimer (median [q25–75])	917 (553–1883)
Treatment used during ICU stay	
Tocilizumab and corticosteroid combination immunomodulatory therapy (n [%])	395 (73.3%)
Use of prone positioning (n [%])	233 (57.2%)
Use of HFNC on admission to ICU (n [%])	292 (58.8%)
Need for IMV (n [%])	370 (70.1%)
Need for vasopressors (n [%])	242 (44.9%)
Use of ECMO (n [%])	5 (.9%)
Use of iNO therapy (n [%])	32 (5.9%)
Need for RRT (n [%])	25 (4.6%)
Hyperimmune plasma treatment	180 (33.4%)
Treatment with remdesivir	64 (11.9%)
Stay in ICU in days (median [q25–75])	9 (5–18)
Mortality in ICU at 28 days (n [%])	70 (13.1%)

DM, diabetes mellitus; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; HT, hypertension; HFNC, high-flow nasal cannula; ICU, intensive care unit; IMV, invasive mechanical ventilation; iNO, inhaled nitric oxide; RRT, renal replacement techniques; SD, standard deviation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score.



**Figure 1** Survival analysis (Kaplan–Meier) referring to survival at 28 days in the 4 groups established. Survival curves at 28 days for patients categorised into 4 groups: 1) patients who did not receive corticosteroid treatment during their ICU stay; 2) patients treated with dexamethasone 6 mg daily for up to 10 days; 3) patients who received dexamethasone in doses higher than 6 mg daily, and 4) patients managed with low doses of methylprednisolone (40–80 mg daily) for a period of 3 to 5 days.

diseases.<sup>12–16</sup> High doses of glucocorticoids may delay viral clearance and increase mortality and the risk of secondary infections.<sup>17,18</sup> However, in patients with severe SARS-CoV-2 disease, short-duration glucocorticoid regimens have proven beneficial and safe, and do not behave as an independent risk factor for prolonged viral RNA shedding.<sup>19,20</sup>

After publication of the RECOVERY trial,<sup>6</sup> dexamethasone became the standard treatment for the most severely ill patients. The study showed that the use of dexamethasone resulted in lower mortality among patients undergoing mechanical ventilation or receiving high concentrations of oxygen, but not among those not receiving respiratory support.

The effect of corticosteroids as a whole was studied using data from a prospective meta-analysis that pooled data from 7 randomised clinical trials (RCTs). In their results, the odds ratio (OR) for association with mortality was .64 (95% CI .50–.82,  $p < .001$ ) for dexamethasone compared to usual care or placebo (3 trials, 1282 patients, and 527 deaths), while it was .69 (95% CI .43–1.12;  $p = .13$ ) for hydrocortisone (3 trials, 374 patients, and 94 deaths) and .91 (95% CI .29–2.87;  $p = .87$ ) for hydrocortisone and methylprednisolone respectively (1 trial, 47 patients and 26 deaths).<sup>21</sup>

A subsequent comprehensive analysis of 11 RCTs with 8019 hospitalised participants with COVID-19 evaluated the efficacy of systemic corticosteroids together with standard

**Table 2** Main basic clinical differences between the four groups analysed in the study.

Variables	No corticosteroid use	Dexamethasone 6 mg/day	Dexamethasone >6 mg/day	Methylprednisolone 40–80 mg/day	p-Value*
	N = 123	N = 196	N = 91	N = 129	
Age (median [p25–75])	66 (54–73)	64 (54–71)	69 (57–74)	68 (58–74)	.03
Sex					
Males (n [%])	79 (64%)	129 (66%)	64 (70%)	96 (74%)	.27
Main comorbidities					
HTN (n [%])	57 (46%)	106 (54%)	39 (43%)	72 (56%)	.14
DM (n [%])	28 (23%)	47 (24%)	15 (16%)	27 (21%)	.53
Obesity (n [%])	12 (10%)	50 (25%)	14 (15%)	37 (29%)	<.01
Dyslipidaemia (n [%])	40 (32%)	70 (36%)	34 (37%)	44 (34%)	.88
Smoker (n [%])	33 (27%)	63 (32%)	28 (31%)	46 (36%)	.50
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> on admission to ICU (median [q25–75])	112 (89–184)	146 (117–180)	138 (99–177)	145 (116–187)	.02
Laboratory data on admission to ICU					
Creatine kinase (median [q25–75])	308 (92–705)	101 (56–215)	72 (43–193)	81 (47–187)	<.01
D-dimer (median [q25–75])	4,545(1,567–19,000)	743 (522–1,148)	899 (543–1,734)	780 (478–1,310)	<.01
Adjuvant antiviral treatments					
Remdesivir n (%)	12 (10%)	28 (14%)	8 (9%)	16 (12%)	.47
Plasma	13 (10%)	86 (44%)	30 (33%)	51 (39%)	<.01
Immunomodulatory treatment with tocilizumab (n [%])	14 (11%)	33 (17%)	17 (19%)	32 (25%)	.04
Treatment during admission to ICU					
Use of HFNC on admission to ICU (n [%])	32 (26%)	137 (70%)	44 (48%)	79 (61%)	<.01
Need for IMV (n [%])	84 (68%)	135 (69%)	76 (83%)	75 (58%)	<.01
Prone positioning (n [%])	61 (49%)	74 (38%)	51 (56%)	47 (36%)	<.01
Need for vasopressors (n [%])	56 (45%)	87 (44%)	37 (41%)	62 (48%)	.72
Use of ECMO (n [%])	2 (2%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	.32
Use of INO therapy (n [%])	7 (6%)	15 (8%)	6 (6%)	4 (3%)	.39
Need for RRT (n [%])	12 (10%)	7 (3%)	1 (1%)	5 (4%)	.02
VAP (n [%])	11 (9%)	40 (20%)	24 (26%)	14 (11%)	<.01
VAT (n [%])	13 (10%)	18 (9%)	12 (13%)	17 (13%)	.71
Stay in ICU in days (median [p25–75])	8 (3–16)	9 (5–18)	11 (8–19)	8 (4–15)	<.01
Mortality in ICU at 28 days (n [%])	26 (21%)	19 (10%)	13 (14%)	12 (9%)	.01

DM, Diabetes Mellitus; ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation; HFNC, High-flow nasal cannula; HTN, Hypertension; ICU, Intensive Care Unit; IMV, Invasive mechanical ventilation; INO, inhaled nitric oxide; RRT, Renal replacement techniques; VAT/VAP, Ventilator-associated tracheobronchitis/ pneumonia.  
\* p-Value for comparison between the 4 categorised groups.

**Table 3** Data from the Cox proportional hazards regression model in the study of risk factors for 28-day ICU mortality, introducing variables with a p-value of <.1 in the bivariate analysis against 28-day mortality.

Variables	RR	95% CI	p-Value
Dexamethasone dose of 6 mg/day <sup>a</sup>	.40	.15–1.02	.05
Dexamethasone dose of >6 mg/day <sup>a</sup>	.54	.21–1.37	.19
Methylprednisolone dose of (40–80 mg/day) <sup>a</sup>	.51	.20–1.27	.15
Age (per year of life)	1.06	1.02–1.10	<.01
Presenting obesity	1.66	.76–3.62	.19
Creatine kinase value	1.00	.99–1.00	.15
D-dimer value on admission	1.00	1.00–1.00	.94
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> on admission to ICU	.99	.99–1.00	.88
Use of tocilizumab	.64	.30–1.37	.25
Use of hyperimmune plasma	.69	.33–1.42	.32
Prone positioning therapy	.74	.37–1.46	.39
Use of RRT	.85	.28–2.51	.77
Onset of VAP	1.02	.51–2.03	.95
Use of HFNC on admission to ICU	.80	.42–1.52	.50
Need for IMV during admission	.70	.28–1.75	.43

95% CI, 95% Confidence Interval; HFNC, High-flow nasal cannula; ICU, Intensive Care Unit; IMV, Invasive mechanical ventilation; RR, Relative risk; RRT, Renal replacement techniques; VAP, Ventilator-associated pneumonia.

<sup>a</sup> Compared to reference group of patients not treated with corticosteroids.

care compared to standard care alone, or standard care plus placebo. We found that systemic corticosteroids together with standard care probably slightly reduce all-cause mortality up to 30 days, although the evidence on mortality up to 120 days was unclear. In addition, systemic corticosteroids appear to slightly increase the likelihood of clinical improvement at 28 days. For serious adverse events, nosocomial infections and invasive mycoses, there was insufficient evidence for conclusive analyses. When comparing different types and doses of corticosteroids, we found that methylprednisolone compared to dexamethasone showed no significant difference in mortality. High-dose dexamethasone (12 mg or more) could reduce mortality up to 30 days, but no clear conclusion was found on mortality up to 120 days and clinical improvement at 28 days. Subgroup analyses were performed to explore equity in the effects of corticosteroids. It was observed that patients under 70 years might benefit more from corticosteroids compared to those aged over 70 years.<sup>22</sup>

The limitations of our study are those inherent to retrospective studies: under-reporting and variability among professionals. In this regard, the lack of any variable (especially analytical tests) or a more specific categorisation of some of them (for example, CK or DD values) that could influence the final results should be considered a limitation of the study. In addition, these data are analysed from a single centre, with the difficulty in external validation of the conclusions that this always entails. Another relevant limitation of this study is the absence of an explicit consideration of the possible impact of the timing of patient admission in relation to mortality outcomes.

In this study, certain variables relevant to corticosteroid treatment in patients hospitalised with COVID-19 were identified and analysed. However, it is possible that other variables not considered in this analysis may have had an impact on the results. Some potential additional variables that could have had an influence include differences in

patient comorbidities, disease duration and severity, individual response to corticosteroids, and the presence of other concurrent therapies or medications. In addition, genetic characteristics and access to care may also play a role in the variability of outcomes.

In order to improve the understanding and applicability of these findings, future research should consider including a wider range of relevant variables and conducting more detailed analyses to better understand the impact of corticosteroids in patients with COVID-19.

Based on the data presented and the analysis of the literature, we can conclude that the use of systemic corticosteroids in conjunction with standard care may have a beneficial effect in reducing short-term mortality in patients hospitalised with COVID-19. However, longer-term effects and adverse events require further investigation. In addition, outcomes may vary in different patient subgroups, emphasising the importance of considering equity factors in clinical decision-making.

### Key concepts

- During the COVID pandemic, no standard/uniform corticosteroid regimen was established for the treatment of severely ill patients.
- Dexamethasone and methylprednisolone were the most commonly used corticosteroids in different regimens.
- Patients who received corticosteroid treatment had longer survival at 28 days compared to patients who did not receive corticosteroid treatment
- A possible efficacy of both dexamethasone at a dose of 6 mg/day and low-dose methylprednisolone in the treatment of severe SARS-CoV-2 disease requiring ICU admission is suggested in relation to 28-day mortality.

## Funding

No funding was received for this manuscript.

## Conflict of interests

The authors have no conflict of interests to declare.

## References

1. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:267-76, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
2. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010406.pub3>. CD010406.
3. Hui DS. Epidemic and emerging coronaviruses (severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome). *Clin Chest Med*. 2017;38:71-86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.007>.
4. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31:304-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>.
5. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
6. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, RECOVERY Collaborative Group, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
7. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochwerg B, Bartoszko J, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ*. 2021;372:n526, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n526>.
8. Annane D, Pastores SM, Arit W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a multispecialty task force of the society of critical care medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med*. 2017;45:2089-98, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002724>.
9. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Coalition COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1307-16, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
10. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:57, <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-0158-2>.
11. Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH, Cook DJ, Bhatnagar N, Meade M. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2010;25:420-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.08.009>.
12. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:677-86, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.88>.
13. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302:1896-902, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1583>.
14. Li H, Yang SG, Gu L, Zhang Y, Yan XX, Liang ZA, et al. National Influenza A(H1N1)pdm09 Clinical Investigation Group of China. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11:345-54, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12456>.
15. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009;361:1935-44, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906695>.
16. Huang SF, Fung CP, Perng DW, Wang FD. Effects of corticosteroid and neuraminidase inhibitors on survival in patients with respiratory distress induced by influenza virus. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50:586-94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.016>.
17. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:757-67, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>.
18. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31:304-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>.
19. Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest*. 2006;129:1441-52, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.6.1441>.
20. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71:799-806, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa351>.
21. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-41, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
22. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Metzendorf M-I, Fischer A-L, Stegemann M, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: equity-related analyses and update on evidence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;(11), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014963.pub2>. Art. No.: CD014963.



González-Castro A, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, Fernandez A, Huertas Marín C, Dierssen-Soto T, Ferrero-Franco R, Rodríguez-Borregán JC. Análisis de las características de los pacientes mayores que ingresaron en una unidad de cuidados intensivos durante las 6 olas de la pandemia por SARS-CoV-2: implicaciones para la atención médica. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2023 Jul-Aug;58(4):101377. doi: 10.1016/j.regg.2023.101377. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37451199; PMCID: PMC10281214.







ORIGINAL

## Análisis de las características de los pacientes mayores que ingresaron en una unidad de cuidados intensivos durante las 6 olas de la pandemia por SARS-CoV-2: implicaciones para la atención médica



Alejandro González-Castro<sup>a</sup>, Elena Cuenca-Fito<sup>a</sup>, Yhivian Peñasco<sup>a</sup>, Alba Fernandez<sup>a</sup>, Carmen Huertas Marín<sup>a</sup>, Trinidad Dierssen-Soto<sup>b</sup>, Raquel Ferrero-Franco<sup>c</sup> y Juan Carlos Rodríguez-Borregán<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>b</sup> Departamento de Estadística y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria, España

<sup>c</sup> DUE Servicio Cántabro de Salud, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de marzo de 2023

Aceptado el 18 de mayo de 2023

On-line el 20 de junio de 2023

Palabras clave:

COVID-19

SARS-CoV-2

Viejos

Oleadas

Pandemia

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características de los enfermos adultos graves de mayor edad, durante las 6 olas de la pandemia COVID-19.

**Método:** Estudio retrospectivo, observacional y analítico sobre pacientes mayores de 70 años con ingreso en la UCI (marzo-2020/marzo-2022). Los pacientes se categorizaron en 3 grupos en función de la edad: 70-74 años, 75-79 años y > 80 años. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo y comparativo de la muestra, y un análisis de supervivencia a los 28, 60 y 90 días con el método de Kaplan-Meier. El análisis multivariable de la supervivencia se realizó ajustando un modelo de Cox.

**Resultados:** De 301 enfermos, el menor número de ingresos se produjo durante la primera ola (20 [6%]), frente a la que fue la ola con mayor número de ingresos: la sexta ola (76 [25%]). Las curvas de supervivencia a los 28, a los 60 días y a los 90 días evidenciaron una mayor probabilidad de sobrevivir en los grupos de menor edad ( $p < 0,01$  y  $p = 0,01$ , respectivamente). La troponina al ingreso (por unidad, ng/l), evidenció una asociación significativa con la mortalidad a 28 y 60 días (HR: 1,00; IC 95%: 1,00-1,01;  $p < 0,05$ ). Tomando como referencia la 1.ª oleada de la pandemia, el ingreso en 3.ª oleada se comportó como un factor de protección frente a la mortalidad a los 28 y 60 días de seguimiento (HR: 0,18; IC 95%: 0,02-0,64;  $p < 0,05$ ; HR: 0,13; IC 95%: 0,02-0,64;  $p < 0,05$ , respectivamente).

**Conclusiones:** El momento de ingreso y biomarcadores, como la troponina, se constituyen en marcadores pronósticos independientes de la edad en la población añosa.

© 2023 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Analysis of characteristics of elderly patients admitted to an intensive care unit during six waves of the SARS-CoV-2 pandemic: Implications for medical care

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the characteristics of seriously ill elderly patients during the six waves of the COVID-19 pandemic.

**Method:** Retrospective, observational and analytical study of patients over 70 years of age admitted to the ICU (March-2020 to March-2022). Patients were categorized into three groups based on age: 70-74 years; 75-79 years; and >80 years. A descriptive and comparative analysis of the sample was initially performed; and a 28-, 60- and 90-day survival analysis using the Kaplan-Meier method. Multivariate survival analysis was performed by fitting a Cox model.

**Results:** Of 301 patients, the lowest number of admissions occurred during the first wave (20 (6%)), compared to the wave with the highest number of admissions: the sixth wave (76 (25%)). The survival curves at 28 days, 60 days and 90 days showed a higher probability of survival in the younger age groups

Keywords:

COVID-19

SARS-CoV-2

Elderly

Waves

Pandemic

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juancarlos.rborregan@scsalud.es (J.C. Rodríguez-Borregán).

<https://doi.org/10.1016/j.regg.2023.101377>

0211-139X/© 2023 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

( $P < .01$  and  $P = .01$ , respectively). Troponin at admission (per unit, ng/l) showed a significant association with 28- and 60-day mortality (HR: 1.00; 95% CI: 1.00-1.01;  $P < .05$ ). Taking the 1st wave of the pandemic as a reference, admission in the 3rd wave behaved as a protective factor against mortality at 28 and 60 days of follow-up (HR: 0.18; 95% CI: 0.02-0.64;  $P < .05$ ; HR: 0.13; 95% CI: 0.02-0.64;  $P < .05$ , respectively). **Conclusions:** The time of admission and biomarkers, such as troponin, constitute prognostic markers independent of age in the elderly population.

© 2023 SEGG. Published by Elsevier España, S.LU. All rights reserved.

## Introducción

La pandemia de COVID-19 ha planteado desafíos significativos para los sistemas de salud de todo el mundo, especialmente para aquellos en los que los recursos son limitados. A medida que aumenta la demanda de atención médica y la presión sobre los sistemas de salud, ha habido un renovado interés en la asignación justa y equitativa de los recursos de salud<sup>1</sup>. La mayoría de artículos y directrices publicadas se presentaban sin una conexión firme con las autoridades sanitarias y, por lo general, reflejaban solo la opinión de una organización y/o autores individuales<sup>2-4</sup>.

La pandemia de COVID-19 ha puesto en relieve la necesidad de tomar decisiones difíciles sobre la asignación de recursos de salud, especialmente en el caso de pacientes mayores con comorbilidades, quienes tienen un mayor riesgo de muerte por esta enfermedad<sup>5</sup>, aumentando también el periodo de hospitalización y recuperación, con una progresión más rápida de la enfermedad, y la necesidad de ventilación mecánica y el ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>6,7</sup>.

No obstante, la evaluación de la edad biológica como único factor para la asignación de recursos en situaciones de crisis puede presentar limitaciones y ser discriminatoria. En este sentido, es importante considerar otros factores de riesgo como la fragilidad, el estado funcional y las comorbilidades, a la hora de tomar decisiones en la asignación de recursos de cuidados intensivos. De hecho, se ha demostrado que la edad cronológica no es necesariamente un predictor confiable de la fragilidad o del pronóstico de supervivencia en pacientes críticos<sup>8</sup>. Es necesario tener en cuenta que la evaluación geriátrica integral, que incluye la medición de la fragilidad, ha demostrado ser una herramienta útil para predecir el pronóstico de los pacientes mayores ingresados en la UCI<sup>9</sup>.

En este contexto, se definió como el objetivo principal de nuestro trabajo analizar las características y la evolución de los pacientes mayores de 70 años que ingresaron en una UCI-COVID de referencia durante las 6 olas de la pandemia por SARS-CoV-2. Específicamente, examinar la mortalidad y el periodo de hospitalización de estos pacientes, así como la necesidad de ventilación mecánica y el ingreso en las UCI. Fueron objetivos secundarios evaluar la aplicación de indicadores sólidos disponibles en el momento de la admisión, más allá de la edad del paciente.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo de cohortes, observacional y analítico, que incluyó los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 y mayores de 70 años que ingresaron en la UCI entre marzo de 2020 y marzo de 2022. Los datos se obtuvieron del registro (consecutivo) de la cohorte de pacientes COVID-19 de un servicio de medicina intensiva en un hospital de tercer nivel; previa aprobación del Comité de Ética en Investigación local y la obtención (escrita y/o telefónica) del consentimiento informado de los pacientes/representantes legales.

Las principales variables recogidas se muestran en el [material suplementario](#). Se efectuó el seguimiento de los pacientes hasta los

90 días desde el ingreso en la UCI o su fallecimiento (aquél que ocurriese primero).

La evolución temporal de la pandemia de COVID-19 se dividió en 6 periodos atendiendo a las fechas descritas en el informe de Situación de COVID-19 en España emitido por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Los pacientes se categorizaron en 4 grupos en función de la edad en el momento del ingreso en la UCI: Grupo 1: 70-74 años, Grupo 2: 75-79 años de edad y Grupo 3: edad superior a los 80 años.

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de la muestra. Para las variables continuas se aplicó el test de Shapiro-Wilk como prueba de normalidad. Las variables continuas con distribución normal se describen como media y su desviación estándar (DE), mientras que las variables continuas con una distribución no normal se expresan como mediana y sus percentiles 25-75 (p25-p75). Las variables categóricas se presentan como el valor y su porcentaje. Las comparaciones de porcentajes entre los grupos se realizaron mediante el análisis de la varianza (ANOVA), para el análisis de las variables continuas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Se efectuó un análisis de supervivencia a los 28, 60 y 90 días —entendiendo el fallecimiento por cualquier causa— con el método de Kaplan-Meier para la variable de tiempo de muerte (*log rank test*). Para evitar los factores de confusión, el análisis multivariable de la supervivencia se realizó ajustando un modelo de Cox (método: Forward; introducción de variables al modelo si  $p < 0,2$  y exclusión de variables si  $p > 0,5$ ; estado: fallecimiento en la UCI a los 28, 60 y 90 días; utilizando como covariables aquellas variables que mostraron en el análisis bivariante diferencias con un valor de  $p < 0,2$ ). Se efectuó un primer análisis con la variable edad categorizada por los grupos definidos previamente y un segundo análisis tomando la edad como variable continua. Para todos los análisis, la significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## Resultados

En el periodo analizado, ingresaron un total de 911 enfermos en la UCI con enfermedad por SARS-CoV-2. Fueron excluidos 62 enfermos por importantes deficiencias en el registro de los datos. El análisis de los datos se efectuó sobre un total de 301 enfermos con edad igual o superior a los 70 años.

Los resultados indican que la mayoría de los pacientes eran varones mayores de 75 años, y que la hipertensión arterial era la comorbilidad más común en este grupo. También se observó que más de la mitad de los pacientes (67%) necesitaron ventilación mecánica invasiva (VMI), y que la terapia de decúbito prono y el uso de corticoides fueron comunes en el tratamiento de estos pacientes. Además, la insuficiencia respiratoria aguda fue la razón principal de ingreso en la UCI (85%), y la mediana de P/F al ingreso fue de 138 mmHg. Las principales características de la cohorte de enfermos estudiada se muestran en la [tabla 1](#).

En el análisis comparativo de las características clínico-epidemiológicas entre los 3 grupos, se evidencia ([tabla 2](#)) que el grupo de edad de 70-74 años tuvo la mayor cantidad de pacientes hospitalizados en todas las oleadas, mientras que el grupo de edad

2

**Tabla 1**  
Principales variables de la cohorte analizada

	Total de enfermos n=301
<b>Periodo de tiempo</b>	
1.ª oleada	20 (6%)
2.ª oleada	74 (24%)
3.ª oleada	70 (23%)
4.ª oleada	29 (9%)
5.ª oleada	26 (8%)
6.ª oleada	76 (25%)
Edad (años), media (DE)	75 (4)
Sexo masculino, n (%)	221 (73%)
HTA, n (%)	198 (65%)
Obesidad, n (%)	37 (12%)
Diabético, n (%)	80 (26%)
Dislipemia, n (%)	91 (30%)
Fumador, n (%)	106 (35%)
SOFA al ingreso en la UCI, mediana (p25-p75)	3 (2-4)
Motivo principal del ingreso Insuficiencia respiratoria aguda	256 (85%)
P/F al ingreso en la UCI, mmHg, mediana (p25-p75)	138 (108-190)
Necesidad de VMI, n (%)	202 (67%)
Terapia decubito prono, n (%)	95 (31%)
Emplejo de corticoides, n (%)	215 (71%)
Días de VM, mediana (p25-p75)	10 (6-20)
Estrancia en la UCI (días), mediana (p25-p75)	10 (5-21)

CNAF: oxigenoterapia de alto flujo; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica; VMI: ventilación mecánica invasiva.

mayor de 80 años tuvo la menor cantidad de pacientes en general, pero tuvo un aumento en la segunda oleada. La diferencia en la distribución de pacientes entre grupos de edad no fue estadísticamente significativa ( $p=0,09$ ). No hubo diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia entre los 3 grupos de edad. Sin embargo, la proporción de fumadores disminuyó significativamente a medida que aumentaba la edad ( $p=0,03$ ). El grupo de edad de 70-74 años

tuvo la mayor proporción de pacientes vacunados completos (18%), mientras que el grupo mayor de 80 años tuvo la proporción más alta de pacientes no vacunados (71%). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la distribución de vacunación entre los tres grupos de edad ( $p=0,60$ ). No hubo diferencias significativas en los niveles de creatina quinasa (CK), dímero D, ferritina, interleucina 6 (IL-6), proteína C-reactiva (PCR) y lactato deshidrogenasa (LDH) entre los 3 grupos de edad. La troponina tuvo una tendencia a ser más alta en el grupo mayor de 80 años, pero no alcanzó significación estadística ( $p=0,14$ ).

En la tabla 3, se puede apreciar que no se encontraron diferencias en las variables relacionadas con la insuficiencia respiratoria aguda y las acciones terapéuticas llevadas a cabo durante el ingreso en la UCI. La mortalidad por cualquier causa a los 28 y 60 días fue mayor entre los grupos de mayor edad ( $p < 0,05$  y  $p = 0,02$ , respectivamente). No se registró ningún fallecimiento entre el día 60 y el día 90 de seguimiento.

Las curvas de supervivencia a los 28 días, a los 60 días y a los 90 días (fig. 1) evidenciaron una mayor probabilidad de sobrevivir en los grupos de menor edad ( $p < 0,01$ ;  $p = 0,01$  y  $p = 0,01$ , respectivamente).

El análisis de regresión de Cox (tabla 4), tomando como referencia el grupo de pacientes entre 70 y 74 años, no evidenció una mayor asociación con la mortalidad ni a los 28 ni a los 60 días, para el grupo de enfermos entre 75 y 79 años, ni para el grupo de pacientes mayores de 80 años (al no producirse fallecimiento en el periodo entre el día 60 y 90, el análisis a los 60 días es equivalente con un análisis a 90 días). El valor de troponina (por unidad, ng/l) al ingreso en la UCI se erigió como la única variable asociada a mortalidad a los 28 días (HR: 1,003; IC 95%: 1,001-1,005;  $p > 0,05$ ) y a mortalidad a los 60 días (HR: 1,003; IC 95%: 1,001-1,004;  $p > 0,05$ ). Tomando como referencia la 1.ª oleada de la pandemia, el ingreso en la 3.ª oleada se comportó como un factor de protección frente a mortalidad a los 60 días de seguimiento (HR: 0,13; IC 95%: 0,02-0,64;  $p < 0,05$ ). Estos resultados, prácticamente se superponen en el análisis de regresión de Cox (tabla 4), tomando la edad como variable continua.

**Tabla 2**  
Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos estudiados

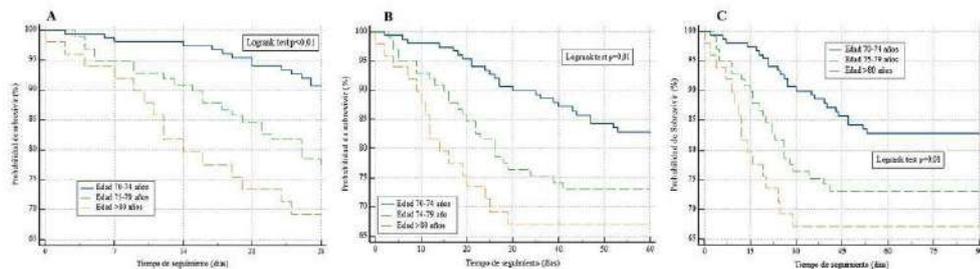
	Grupo edad 70-74 años n=153	Grupo edad 75-79 años n=99	Grupo edad >80 años n=49	Valor de p
<b>Periodo de tiempo</b>				
1.ª oleada	12 (7%)	8 (8%)	0 (0%)	0,09
2.ª oleada	29 (19%)	30 (30%)	15 (31%)	
3.ª oleada	41 (26%)	19 (19%)	10 (20%)	
4.ª oleada	13 (8%)	15 (15%)	7 (14%)	
5.ª oleada	17 (11%)	4 (4%)	5 (10%)	
6.ª oleada	41 (26%)	23 (23%)	12 (24%)	
Edad (años), media (DE)	72 (71-73)	77 (76-78)	82 (81-83)	<0,05
Sexo masculino, n (%)	120 (78%)	64 (64%)	37 (74%)	0,05
HTA, n (%)	93 (60%)	72 (72%)	33 (66%)	0,14
Obesidad, n (%)	20 (13%)	11 (11%)	6 (12%)	0,89
Diabético, n (%)	40 (26%)	26 (26%)	14 (28%)	0,94
Dislipemia, n (%)	48 (31%)	30 (30%)	13 (26%)	0,81
Fumador, n (%)	62 (40%)	34 (34%)	10 (20%)	0,03
SOFA al ingreso en la UCI, mediana (p25-p75)	3 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-4)	0,92
<b>Vacunación</b>				
No vacunado	109 (71%)	73 (73%)	34 (68%)	0,60
Vacunación incompleta	16 (10%)	13 (13%)	4 (8%)	
Vacunación completa	28 (18%)	13 (13%)	11 (22%)	
<b>Biomarcadores analizados</b>				
CK, (mediana p27-p75)	87,94 (51-218)	84 (47-202)	69 (47-230)	0,62
Dímero D, (mediana p27-p75)	986 (587-1.775)	1.272 (732-2.188)	1.096 (743-2.785)	0,15
Ferritina, (mediana p27-p75)	1137 (489-1.522)	644 (368-1.430)	794 (388-1.413)	0,19
IL-6, (mediana p27-p75)	105 (21-135)	52 (29-123)	66 (25-132)	0,36
PCR, media (DE)	13 (10)	13 (10)	13 (10)	0,89
Troponina, (mediana p25-p75)	23 (8-51)	18 (8-40)	26 (13-152)	0,14
LDH, (mediana p27-p75)	377 (311-448)	362 (283-427)	335 (270-417)	0,28

CK: creatina quinasa; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IL-6: Interleucina-6; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment; UCI: unidad de cuidados intensivos.

**Tabla 3**  
Análisis comparativo entre grupos de las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en la UCI

	Grupo edad 70-74 años n=153	Grupo edad 75-79 años n=99	Grupo edad >80 años n=49	Valor de p
Motivo de ingreso por IRA	131 (86%)	83 (83%)	42 (84%)	0,89
P/F ingreso en la UCI, mmHg, mediana (p25-p75)	144 (109-191)	136 (108-190)	134 (102-172)	0,49
Empleo previo CNAF, n (%)	85 (55%)	46 (46%)	25 (50%)	0,36
Necesidad de VM, n (%)	99 (64%)	72 (72%)	31 (62%)	0,34
Anticoagulación profiláctica, n (%)	106 (69%)	66 (66%)	26 (52%)	0,20
Antibioterapia empírica, n (%)	33 (21%)	19 (19%)	14 (28%)	0,65
Terapia decúbito prono, n (%)	49 (32%)	33 (33%)	13 (26%)	0,69
Empleo de remdesivir, n (%)	11 (7%)	6 (6%)	2 (4%)	0,73
Empleo de corticoides, n (%)	111 (72%)	67 (67%)	37 (74%)	0,55
Empleo de plasma	27	23	6	0,25
Empleo de tocilizumab	27	23	11	0,51
Necesidad de vasopresores/inotrópicos durante el ingreso en la UCI, n (%)	69 (45%)	53 (53%)	23 (46%)	0,73
Empleo de TRRC, n (%)	13 (8%)	3 (3%)	2 (4%)	0,36
Días de VM, mediana (p25-p75)	19 (20)	13 (12)	10 (7)	0,29
Desarrollo TEP	7 (4%)	4 (4%)	0 (0%)	0,54
Sobreinfecciones	73 (47%)	51 (51%)	21 (42%)	0,73
Traqueotomía, n (%)	27 (17%)	18 (18%)	5 (10%)	0,59
Estancia en la UCI (días)	10 (4-22)	9 (5-21)	10 (4-15)	0,65
Mediana (p25-p75)				
Mortalidad 28 días	14 (9%)	22 (22%)	15 (30%)	< 0,05
Mortalidad 60 días	25 (16%)	26 (26%)	16 (32%)	0,02

CNAF: oxigenoterapia de alto flujo; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; TEP: tromboembolismo pulmonar; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.



**Figura 1.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los grupos etarios categorizados. Análisis comparativo *logrank* test. A) Seguimiento a 28 días; B) Seguimiento a 60 días; C) Seguimiento a 90 días.

### Discusión

Este estudio examinó a una cohorte de pacientes mayores hospitalizados en la UCI debido a COVID-19, con un enfoque en la distribución de pacientes por edad, la razón principal de ingreso, el tratamiento y la mortalidad. Aunque la distribución de pacientes por edad no fue estadísticamente significativa, el grupo de edad de 70-74 años tuvo la mayor cantidad de pacientes hospitalizados en todas las oleadas, mientras que el grupo de edad mayor de 80 años tuvo la menor cantidad de pacientes en general, con un aumento en la segunda oleada. Los resultados mostraron que la insuficiencia respiratoria aguda fue la razón principal de ingreso en la UCI, y más de la mitad de los pacientes requirieron VM. No hubo diferencias significativas en la distribución de vacunación y terapias utilizadas entre los grupos de edad, pero la mortalidad a los 28 y 60 días fue mayor entre los grupos de mayor edad. El valor de troponina al ingreso en la UCI se identificó como la única variable asociada con la mortalidad a los 28 y 60 días.

Una valoración de los hallazgos descritos en la literatura, en los pacientes de más edad de nuestro entorno, nos lleva a los resultados del análisis *post hoc* del estudio PROVENT-COVID<sup>10</sup> (una cohorte de 5.090 pacientes críticamente enfermos ingresados en 55 UCI de España por COVID-19 grave); donde destacó que los pacientes

mayores de 70 años tenían una tasa de mortalidad intrahospitalaria significativamente mayor que los pacientes más jóvenes y aquellos que recibieron VM presentaron peores resultados que aquellos que recibieron ventilación no invasiva. Los factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria en pacientes mayores de 70 años incluyeron edad creciente, ingreso previo en los últimos 30 días, enfermedad cardiovascular crónica y enfermedad renal crónica como variables de línea de base, y recuento de plaquetas e IMV como variables relacionadas con la UCI, mientras que la terapia con corticosteroides confirió un efecto beneficioso sobre la mortalidad intrahospitalaria.

En el mismo sentido, el estudio LEOSS<sup>11</sup> (Registro de 840 pacientes de Austria, Bélgica, Bosnia y Herzegovina, Alemania, Italia, Letonia, España, Suiza, Turquía y el Reino Unido, entre el 23 de marzo de 2020 y el 12 de octubre de 2020) investigó cómo los factores inherentes del paciente, la edad y la carga de comorbilidad, afectaron la estrategia de tratamiento y el resultado logrado. El análisis retrospectivo de los datos de los pacientes de cuidados intensivos inscritos en la cohorte Lean European Open Survey sobre pacientes infectados por SARS-CoV2 (LEOSS) encontró que la edad del paciente y la carga de comorbilidad influyeron en la tasa de mortalidad y el uso de la terapia de ventilación. Se evidenció que la edad avanzada y la multimorbilidad se asociaron con el uso

# Desafíos en la atención de pacientes graves con COVID-19 en un servicio de Medicina Intensiva de un hospital de tercer nivel durante la pandemia

Disponible para Anonimato (ver nota) en Medwave de Valdehija. Fundación de Ciencias de la Salud. Copyright 2024. Este artículo es propiedad de Medwave. Todos los derechos reservados.

**Tabla 4**  
Análisis multivariable de la supervivencia a 28 y 60 días

	Mortalidad 28 días						Mortalidad 60 días					
	Regresión de Cox (edad variable categórica)			Regresión de Cox (edad variable continua)			Regresión de Cox (edad variable categórica)			Regresión de Cox (edad variable continua)		
	HR	IC 95%	Valor de p	HR	IC 95%	Valor de p	HR	IC 95%	Valor de p	HR	IC 95%	Valor de p
Grupo de edad	Referencia						Referencia					
70-74 años	0,74	0,18-2,97	0,67				0,84	0,31-2,29	0,74			
Grupo de edad												
75-79 años												
Grupo de edad ≥ 80 años	0,78	0,10-5,57	0,80				0,87	0,21-3,60	0,85			
Edad, por años				0,93	0,78-1,11	0,48				0,97	0,86-1,10	0,71
Ferritina (por unidad)	0,99	0,99-1,00	0,27	0,99	0,99-1,00	0,25	0,99	0,99-1,00	0,25	0,99	0,99-1,00	0,23
Dímero D (por unidad)	0,99	0,99-1,00	0,15	0,99	0,99-1,00	0,09	1,00	0,99-1,00	<0,05	1,00	0,99-1,00	<0,05
Troponina (por unidad)	1,01	1,00-1,01	<0,05	1,00	1,00-1,01	<0,05	1,00	1,00-1,01	<0,05	1,00	1,00-1,01	<0,05
1ª oleada	Referencia						Referencia					
2ª oleada	0,47	0,07-2,90	0,41	0,47	0,08-2,78	0,40	0,27	0,07-1,01	0,05	0,27	0,07-1,00	0,05
3ª oleada	0,20	0,02-1,63	0,13	0,18	0,02-1,55	0,12	0,13	0,02-0,64	<0,05	0,13	0,02-0,64	<0,05
4ª oleada	0,40	0,03-4,89	0,47	0,46	0,03-5,54	0,54	0,30	0,05-1,66	0,17	0,31	0,05-1,74	0,18
5ª oleada	1,06	0,07-14,30	0,96	1,04	0,07-14,36	0,97	1,17	0,18-7,43	0,86	1,19	0,19-7,40	0,84
6ª oleada	0,35	0,04-3,14	0,35	0,37	0,04-3,22	0,37	0,29	0,08-1,28	0,19	0,30	0,07-1,29	0,10
Sexo, varón	2,71	0,51-14,21	0,23	2,65	0,51-13,78	0,24	3,07	0,81-11,60	0,09	3,06	0,81-11,54	0,09
Dco. de HTA	0,63	0,16-2,43	0,50	0,60	0,15-2,29	0,45	0,83	0,30-2,30	0,73	0,82	0,30-2,27	0,71
Hábito tabáquico	0,85	0,21-3,44	0,82	0,83	0,20-3,34	0,80	1,13	0,42-3,06	0,80	1,12	0,42-3,02	0,81

Modelo de regresión de Cox; primera columna análisis con la variable edad categorizada por los grupos definidos previamente y segunda columna para el análisis tomando la edad como variable continua. HR, hazard ratio; HTA: hipertensión arterial; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

restrictivo de terapias de ventilación invasiva, particularmente la ECMO. El riesgo de muerte generalmente aumentó con la edad avanzada y la acumulación de carga de comorbilidad.

Por último, el análisis que el impacto de la edad y la fragilidad, a nivel mundial, tuvo en la supervivencia en pacientes ancianos de cuidados intensivos con COVID-19, se puede valorar a través de los datos del estudio COVIP<sup>12</sup> (estudio prospectivo multicéntrico de pacientes con COVID-19  $\geq 70$  años ingresados en la UCI, desde el 19 de marzo hasta el 26 de mayo de 2020, en 138 UCI en 28 países por todo el mundo). El estudio presenta 3 hallazgos importantes: En primer lugar, la fragilidad es una herramienta útil para estratificar el riesgo de muerte a uno y 3 meses después de la admisión en la UCI, y ofrece una información pronóstica adicional importante a la edad en pacientes mayores de 70 años. En segundo lugar, los pacientes con un nivel de fragilidad  $\geq 5$  tienen un resultado similar en términos de mortalidad en todos los grupos de edad  $\geq 70$  años. En tercer lugar, la fragilidad también se asoció con un menor uso de la ventilación mecánica y una mayor tasa de limitación del tratamiento. La edad se asoció frecuentemente con una mayor tasa de hospitalización, ingreso en la UCI y mortalidad en pacientes con COVID-19.

De acuerdo con la evidencia disponible, los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo aparentemente mayor de presentar resultados adversos en comparación con los pacientes más jóvenes: los ancianos parecen tener un mayor riesgo de muerte junto con un menor nivel de autonomía<sup>13,14</sup>, la presentación clínica es frecuentemente atípica —por lo tanto, el diagnóstico a menudo se retrasa—, la cuarentena y las medidas preventivas de salud no siempre han sido ideales, y la asociación de comorbilidades frecuentes, una disfunción de la respuesta inmune y una reducción en la expresión del receptor de células humanas de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) podría explicar la alta susceptibilidad a la infección y el alto costo pagado por los ancianos durante esta pandemia<sup>15</sup>.

Con relación al papel de la troponina I cardíaca ultrasensible en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ya ha sido estudiado previamente en la literatura<sup>16</sup>. Diferentes estudios han puesto de manifiesto la asociación de este biomarcador —en valores umbrales ( $>40$  ng/l) o elevación en un curso evolutivo— con peores resultados clínicos y la mortalidad<sup>17,18</sup>. Se han propuesto varias hipótesis sobre el mecanismo del daño cardíaco entre pacientes afectados por COVID-19. Una de la hipótesis más abalada, se basa en el papel de la proteína Spike del SARS-CoV-2, la cual presenta una fuerte afinidad con el receptor ACE2, que se expresa altamente en el corazón. En consecuencia, un daño miocárdico inducido por COVID-19 podría estar mediado por ACE2 y la expresión y distribución de este receptor podría ser un determinante clave para la entrada y la progresión del virus<sup>19,20</sup>.

La pandemia por COVID-19 irrumpió en los servicios de salud mundiales provocando una interrupción en el normal funcionamiento de los sistemas sanitarios, afectando negativamente a los resultados de los pacientes con y sin COVID<sup>21,22</sup>. Al comienzo de la pandemia, mientras que el curso temporal de la enfermedad y los factores de riesgo de mortalidad (entre ellos la fragilidad o la edad) no se entendían completamente, creemos que —más allá de las características individuales de los pacientes y el empleo de tratamientos de uso compasivo<sup>23</sup>— la organización de la UCI jugó un papel clave para explicar la variabilidad de los resultados<sup>24</sup>. No obstante el hecho que los pacientes adultos de mayor edad se beneficiasen menos de las terapias de ventilación mecánica, implica la necesidad de un enfoque holístico de las decisiones terapéuticas, teniendo en cuenta los deseos del paciente; destacando la necesidad de investigaciones integrales sobre las decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico y la inclusión de directivas anticipadas como un punto de datos obligatorio en las bases de datos de cuidados críticos.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones importantes, como el hecho de que se haya llevado a cabo en un único centro, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones. Además, el estudio no recopiló información sobre el estado funcional de los pacientes ni sobre la fragilidad, lo que podría ser relevante para comprender mejor los resultados del tratamiento. También es importante tener en cuenta que los protocolos y directrices de tratamiento para COVID-19 estaban en constante evolución durante el período de reclutamiento, lo que podría haber afectado los resultados.

Sin embargo, hay que destacar que el estudio cuenta con una cohorte amplia de pacientes en la UCI, lo que permite un análisis detallado de los resultados y una mayor precisión estadística. Esto es una fortaleza importante del estudio y puede proporcionar información valiosa sobre la atención de pacientes de edad avanzada con COVID-19 en la UCI. Un estudio de estas características, que involucra una cohorte amplia de pacientes mayores de 70 años con COVID-19 en UCI, puede tener varias implicaciones a futuro: En primer lugar, puede ayudar a los médicos y profesionales de la salud a comprender mejor cómo afecta el COVID-19 a esta población específica y cuáles son las mejores prácticas de tratamiento en la UCI. Los hallazgos del estudio pueden ayudar a guiar las decisiones de tratamiento y mejorar los resultados para los pacientes mayores con COVID-19. Además, el estudio también puede tener implicaciones para la planificación de políticas de salud pública, ya que puede proporcionar información valiosa sobre las necesidades de atención médica y los recursos necesarios para tratar a una población cada vez más envejecida. Por último, el estudio también puede contribuir al avance de la investigación médica en el campo del COVID-19 y la geriatría, proporcionando datos valiosos que pueden utilizarse para generar nuevas hipótesis y diseñar estudios posteriores más específicos y detallados.

#### Financiación

El trabajo presentado no ha tenido ninguna fuente de financiación.

#### Autorías

Alejandro González-Castro: Concepción y diseño del manuscrito. Interpretación de los datos.

Carmen Huertas Marín y Elena Cuenca Fito: Recogida de datos. Trinidad Dierssen-Soto: Análisis.

Yhivian Peñasco y Juan Carlos Rodríguez-Borregán: Redacción, revisión y aprobación del manuscrito remitido.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con la realización de este trabajo.

#### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.regg.2023.101377

#### Bibliografía

1. Ayalon L. There is nothing new under the sun: Ageism and intergenerational tension in the age of the COVID-19 outbreak. *Int Psychogeriatr*. 2020;32:1221–4.
2. Sprung CL, Joynt GM, Christian MD, Truog RD, Rello J, Nates JL. Adult ICU Triage During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Who Will Live and Who Will Die? Recommendations to Improve Survival. *Crit Care Med*. 2020;48:1196–202.
3. Maves RC, Downar J, Dichter JR, Hick JL, Devereaux A, Geiling JA, et al. ACCP Task Force for Mass Critical Care. Triage of Scarce Critical Care Resources in COVID-19: An Implementation Guide for Regional Allocation: An Expert Panel Report of the

- Task Force for Mass Critical Care and the American College of Chest Physicians. *Chest*. 2020;15:212–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.063>.
- Haas IEM, de Lange DW, van Dijk D, van Delden JIM. Should we deny ICU admission to the elderly? Ethical considerations in times of COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:321. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03050-x>.
  - Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Hospitalization and Death by Age. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2022. [accessed 28 Apr 2022] Available from: [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#hospitalizations\\_age](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#hospitalizations_age)
  - Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80:14–8.
  - Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, et al., VIP1 study group. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients ( $\geq 80$  years). *Intensive Care Med*. 2017;43:1820–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4940-8>.
  - Bagshaw SM, Steffox HT, Johnson JA, McDermid RC, Rolison DB, Tsuyuki RT, et al. Long-term association between frailty and health-related quality of life among survivors of critical illness: A prospective multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2015;43:973–82. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000860>.
  - Muscudere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43:1105–22. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4867-0>.
  - Cilloniz C, Moros A, Pericàs JM, Castañeda TG, Gabarrús A, Ferrer R, et al. CIBERESUCICOVID Project (COV20/00110 ISCIII). Risk factors associated with mortality among elderly patients with COVID-19: Data from 55 intensive care units in Spain. *Pulmonology*. 2023;17. S2531-0437(23)00038-7.
  - De Hesselde ML, Borgmann S, Rieg S, Vehreschild JJ, Rasch S, Köll CEM, et al., On Behalf Of The Leoss Study Group. Age and Comorbidity Burden of Patients Critically Ill with COVID-19 Affect Both Access to and Outcome of Ventilation Therapy in Intensive Care Units. *J Clin Med*. 2023;12:2469. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12072469>.
  - Jung C, Flaatten H, Følner J, Bruno RR, Wernly B, Artigas A, et al., COVIP study group. The impact of frailty on survival in elderly intensive care patients with COVID-19: The COVIP study. *Crit Care*. 2021;25:149. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03551-3>.
  - Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323:1612–4. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
  - Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052–9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
  - Zangrillo A, Gattinoni L. Learning from mistakes during the pandemic: The Lombardy lesson. *Intensive Care Med*. 2020;46:1622–3.
  - Salvatici M, Barbieri B, Cioffi SMG, Morengi E, Leone FP, Maura F, et al. Association between cardiac troponin I and mortality in patients with COVID-19. *Biomarkers*. 2020;25:634–40. <http://dx.doi.org/10.1080/1544750X.2020.1831609>.
  - Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802–10. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
  - Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–81.
  - Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail*. 2020;26:470–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>.
  - Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14:185–92. <http://dx.doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
  - Pitrowsky MT, Quintairo A, Salluh JIF. ICU organization and disparities in clinical trajectories and outcomes during the pandemic. *Intensive Care Med*. 2022;48:1120–1. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06728-8>.
  - Salluh JIF, Kurtz P, Bastos LSL, Quintairo A, Zampieri FG, Bozza FA. The resilient intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2022;12:37. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-022-01011-x>.
  - Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020;323:1897–8.
  - Neuraz A, Guérin C, Payet C, Polazzi S, Aubrun F, Daillier F, et al. Patient Mortality Is Associated With Staff Resources and Workload in the ICU: A Multicenter Observational Study. *Crit Care Med*. 2015;43:1587–94.



Alejandro González-Castroa, MD, PhD.; Carmen Huertas Marína, MD.; Elena Cuenca-Fitoa, MD.; Trinidad Dierssen-Sotob, MD; Raquel Ferrero Francoc, RN; Yhivian Peñascoa, MD., PhD.; Juan Carlos Rodríguez-Borregána, MD.. Asociación entre obesidad y la mortalidad, y el período de hospitalización por COVID-19 grave durante las seis olas de la pandemia. *Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana* (2024) 14.2.4: 4428-4431. <https://www.doi.org/10.53435/funj.00986>



## Association between obesity and mortality, and hospitalization period in severe COVID-19 during the six waves of the pandemic

Alejandro González-Castro<sup>a</sup>, MD, PhD.; Carmen Huertas Marín<sup>a</sup>, MD.; Elena Cuenca-Fito<sup>a</sup>, MD.; Trinidad Dierssen-Soto<sup>b</sup>, MD; Raquel Ferrero Franco<sup>c</sup>, RN; Yhivian Peñascoa, MD., PhD.; Juan Carlos Rodríguez-Borregán<sup>a</sup>, MD.

<sup>a</sup> Intensive Care Unit. Marqués de Valdecilla University Hospital. Santander. Spain.

<sup>b</sup> Department of Statistics and Public Health. Faculty of Medicine, University of Cantabria. Spain.

<sup>c</sup> Cantabrian Health Service. Spain.

E-mail:

DOI: <https://www.doi.org/10.53435/funj.00986>

Received: 23-February-2024

Accepted: May-2024

Online publication: N<sup>o</sup> June 2024

### Abstract

**Introduction:** There is evidence both in favor of and against the association between obesity and outcomes in severe COVID-19. **Methods:** Retrospective cohort study of all hospitalized cases with SARS-CoV-2 infection admitted to the ICU between March 2020 and March 2022. Multivariable survival analysis was conducted by adjusting a Cox regression model, and a 90-day survival analysis using the Kaplan-Meier method for the time-to-death variable (Log-rank test). **Results:** A total of 894 patients were analyzed, of which 16.33% were categorized as obese (BMI>30). The use of Remdesivir, corticosteroids, and plasma was significantly higher in the obese patient group ( $p<0.05$  in all cases). In

the Cox regression analysis, only age (per year of life) and D-dimer value (per unit of measurement) within the first 24 hours of admission were significantly associated with 90-day mortality (HR: 1.05; 95% CI: 1.03-1.07;  $p<0.05$  and HR: 1.01; 95% CI: 1.00-1.01;  $p<0.05$ , respectively). **Conclusions:** Our data do not show an association between obesity and the risk of death in ICU patients due to COVID-19.

### Keywords:

- Obesity, COVID-19
- Mortality
- Intensive care
- Mechanical ventilation

### Introduction:

The COVID-19 pandemic has affected millions of people worldwide and has underscored the importance of identifying risk factors that may influence the severity of the disease. Among these factors, obesity is a complex phenomenon with a bifacial profile regarding its impact on patients' clinical outcomes. On one hand, it has been identified as a significant predictor of adverse outcomes in hospitalized and ICU patients with COVID-19, associated with an increased risk of ICU admission and higher mortality (1); significantly increasing the risk of severe COVID-19 illness in a defined population of hospitalized patients (2); and demonstrating a higher risk of requiring intensive care, mechanical ventilation, and mortality in patients with COVID-19 (3). In this context, it has been proposed that chronic inflammation and metabolic dysfunction associated

with obesity could contribute to the increased susceptibility and severity of COVID-19 in obese patients (4).

On the other hand, the term "obesity paradox" has been coined to the apparent contradiction between obesity and better survival in certain populations with chronic diseases, such as heart failure, chronic kidney disease, and chronic obstructive pulmonary disease (5,6,7,8). The explanation for this paradox is not clear, and several hypotheses have been proposed, such as the presence of energy reserves in adipose tissue that may provide a benefit during illness, the potential cardiovascular protection provided by visceral fat, or the possibility that obesity acts as a "protective effect" due to the influence of unmeasured confounding factors (5).

The main objective of our study was to analyze the characteristics and outcomes of obese patients admitted to a reference COVID-19 ICU at a tertiary hospital during



the six waves of the SARS-CoV-2 pandemic. Specifically, we aimed to examine the mortality rate and hospitalization period of these patients, as well as the need for therapies, mechanical ventilation, and admission to intensive care units.

### Material and Methods

A retrospective cohort study of all hospitalized cases for SARS-CoV-2 infection with ICU admission between March 2020 and March 2022 was conducted. Data were obtained from the COVID-19 patient cohort registry of an intensive care medicine service at a tertiary hospital. Approval from the local Research Ethics Committee and obtaining written and/or telephone informed consent from patients/legal representatives were obtained.

Inclusion criteria were: being over 18 years old, confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 disease within the first 24 hours of hospital admission, and the need for ICU admission. Exclusion criteria were lack of informed consent and records with errors in the collection of analysis variables.

Clinical-demographic variables of patients were recorded: date of ICU admission, age in natural years at the time of ICU admission, sex (dichotomous variable male or female), vaccination status; comorbidities (as dichotomous variables: Yes or No; Arterial hypertension (HTA): diagnosed in the medical history prior to the current admission; Obesity: body mass index previously diagnosed in the medical history or described at admission  $\geq 30$ ; Diabetes mellitus (DM): diagnosed in the medical history prior to the current admission (no differentiation between type I or II); Dyslipidemia (DLP): diagnosed in the medical history as hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia prior to the current admission; Smoker: diagnosed in the medical history prior to the current admission as active smoker or collected during patient or family anamnesis); analyzed biomarkers (first value) as continuous variables collected in the first 24 hours of ICU admission: creatine kinase (CK in units/liter (U/L), normal reference range: 46 - 171), D-dimer (DD in ng/mL, normal reference range: 0 - 500), ferritin (in ng/mL, normal reference range: 22 - 322), interleukin-6 (IL-6, in pg/ml, normal reference range: values  $< 40$  pg/ml), C-reactive protein (CRP in mg/dL, normal range:  $\leq 0.5$ ), ultra-sensitive troponin I in serum (in ng/L, normal range:  $\leq 40$ ), lactate dehydrogenase (LDH

in units/liter (U/L), normal reference range: 120-246); determination of the arterial oxygen pressure / fraction of inspired oxygen ratio (P/F) as a continuous variable at the time of ICU admission; therapies required during ICU admission as dichotomous variables yes/no: high-flow nasal cannulas (HFNC), mechanical ventilation (MV), use of prone positioning as a therapeutic measure, use of corticosteroids, remdesivir, plasma, and tocilizumab as antiviral treatments, use of continuous renal replacement therapy (CRRT) for renal failure; and evolutionary variables: days of mechanical ventilation in days as a continuous variable, ICU stay in days as a continuous variable.

Patients were followed up for 90 days from the time of ICU admission or until death (whichever occurred first).

An initial descriptive analysis of the sample was performed, where categorical variables are presented as value and percentage; and as median and their 25-75 percentiles (p25-75) for continuous quantitative variables. Percentage comparisons between groups were made using contingency tables and chi-square test, and Kruskal-Wallis test was used for the analysis of continuous variables.

Subsequently, a multivariable survival analysis was carried out by adjusting a Cox regression model (method: Forward; introduction of variables into the model if  $p < 0.05$  and exclusion of variables if  $p > 0.2$ ; outcome: death at 90 days; significant independent variables in the bivariate analysis were selected). The measure of association is expressed using the Hazard Ratio (HR) accompanied by its respective 95% Confidence Interval (CI95%). Harrell's C-index value was used as a measure of concordance in the Cox regression model. For all analyses, statistical significance was established at  $p < 0.05$ .

A 90-day survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method for the death time variable (Log-rank test).

### Results

During the analyzed period, a total of 911 patients were admitted to the COVID-19 ICU. The analysis included 894 patients who met the inclusion criteria. Their main characteristics are shown in Table 1.

Alejandro González-Castro, MD, PhD.; Carmen Huertas Marín, MD.; Elena Cuenca-Fito, MD.; Trinidad Dierssen-Soto, MD.; Raquel Ferrero Franco, RN; Yhivian Peñascoa, MD., PhD.; Juan Carlos Rodríguez-Borregán, MD. / *Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana* (2024) 14.2.4: 4428-4431

4442

	Total number of patients n=894
<b>Time period</b>	
1st wave	87 (7.7%)
2nd wave	161 (18%)
3rd wave	185 (20.7%)
4th wave	130 (14.5%)
5th wave	130 (14.5%)
6th wave	221 (24%)
<b>Average age (years) (SD)</b>	61 (14.6)
<b>Male sex n (%)</b>	624 (69.8%)
<b>Hypertension, n(%)</b>	392 (43.8%)
<b>Obesity, n(%)</b>	148 (16.3%)
<b>Diabetic, n (%)</b>	174 (19.5%)
<b>Dyslipidemia, n (%)</b>	197 (22%)
<b>Smoker, n (%)</b>	266 (29.7%)
<b>Admission origin, n (%)</b>	
Emergency/Urgent care	101 (11.9%)
Hospitalization ward	548 (64.5%)
Transfer from another center	200 (23.5%)
<b>Main reason for admission</b>	
Acute respiratory failure	775 (87.7%)
<b>P/F ratio upon ICU admission (mmHg) (p25-p75)</b>	146 (11.4-187.2)
<b>Need for mechanical ventilation n (%)</b>	
Prone positioning therapy n (%)	300 (33.5%)
Use of corticosteroids n (%)	654 (73.1%)
<b>Days on mechanical ventilation median (p25-p75)</b>	9 (5-16)
<b>CU stay (days) median (p25-p75)</b>	9 (4-17)
<b>90-day mortality, n(%)</b>	130 (14.5%)

P/F: ratio of arterial oxygen pressure to inspired oxygen fraction, HFOT: high-flow oxygen therapy, MV: mechanical ventilation.

**Table 1: Main variables of the analyzed cohort**

16.33% of the analyzed patients were categorized as obese (BMI>30). Obese patients had a higher proportion of cases during the second and third waves of the pandemic compared to non-obese patients ( $p<0.05$ ), as reflected in Table 2. Obese patients, significantly ( $p<0.05$ ), presented a higher rate of HTA, DM, DLP, and smoking than patients categorized as non-obese (Table 2).

When analyzing the reasons for admission, a statistically significant difference was found between the groups: 86.6% of non-obese patients were admitted due to acute respiratory failure (ARF), while 93.1% of obese patients were admitted for the same reason ( $p<0.05$ ). Regarding the therapies used, several statistically significant differences were found: the use of Remdesivir, corticosteroids, and plasma was significantly higher in the obese patient group ( $p<0.05$  in all cases), while the use of prone positioning therapy did not show a statistically significant difference between the groups ( $p=0.46$ ). The median duration of MV and ICU stay was higher in obese patients than in non-obese patients (Table 2).

In the bivariate analysis (Table 3), it was found that obese patients had a significantly higher risk of death (HR=1.72; CI95%: 1.27-2.32;  $p<0.001$ ) compared to non-obese patients. Other variables associated with an increased risk of mortality were older age, male sex, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, higher levels of biomarkers such as CK, D-dimer, ferritin, IL-6, CRP, and LDH, lower values of P/F ratio, and the need for mechanical ventilation, remdesivir, corticosteroids, plasma, and CRRT. The significant independent variables selected in the multivariable survival analysis were: obesity, older age, male sex, arterial hypertension, higher levels of D-dimer, CRP, and LDH, lower values of P/F ratio, and the need for mechanical ventilation, remdesivir, and CRRT. The Cox regression model had good concordance (C-index=0.799).



Alejandro González-Castro, MD, PhD.; Carmen Huertas Marín, MD.; Elena Cuenca-Fito, MD.; Trinidad Dierssen-Soto, MD; Raquel Ferrero Franco, RN; Yhivian Peñascoa, MD., PhD.; Juan Carlos Rodríguez-Borregán, MD. / *Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana* (2024) 14.2.4: 4428-4431

4443

	Non-obese patients group	Grupo de padentes obesos n=146	p
<b>Time period:</b> 1st wave 2nd wave 3rd wave 4th wave 5th wave 6th wave	n=748	Obese patients group	<0,05
<b>Admission origin</b> Emergency/urgent care Hospitalization ward Transfer from another center	n=146	p	0,48
<b>Comorbidities</b>			
<b>Average age (years) (SD)</b>	61 (15)	60 (13)	0,34
<b>Male sex n (%)</b>	537 (71.8%)	87 (59.6%)	<0,05
<b>Hypertension n (%)</b>	303 (40.5%)	89 (60.9%)	<0,05
<b>Diabetic n (%)</b>	129 (17.2%)	45 (30.8%)	<0,05
<b>Dyslipidemia n (%)</b>	149 (19.9%)	48 (32.8%)	<0,05
<b>Smoker n (%)</b>	213 (28.4%)	53 (36.3%)	0,05
<b>Analyzed biomarkers</b>			
<b>CK, (mediana p27-75)</b>	108.5 (53-291.250)	103 (56.25-250.25)	0.44
<b>D-Dimer, (median p27-75)</b>	940 (585.5-1798.7)	706 (461-1197.7)	0.07
<b>Ferritin, (median p27-75)</b>	932 (463-1420)	915 (302-1365)	0.27
<b>IL-6 (median p27-75)</b>	49.38 (16.72-135)	63 (15.26-125)	0.11
<b>CRP, average (DE)</b>	10.45 (4.5-18.35)	9.05 (3.92-17.2)	0.25
<b>Troponin, (median p25-75)</b>	14 (5-45)	13 (6-35.75)	0.25
<b>LDH (median p27-75)</b>	377 (296-469)	359.5 (265.25-444.75)	0.56

Table 2: Comparison of clinical-epidemiological characteristics of patients categorized by studied groups



Alejandro González-Castro, MD, PhD.; Carmen Huertas Marín, MD.; Elena Cuenca-Fito, MD.; Trinidad Dierssen-Soto, MD; Raquel Ferrero Franco, RN; Yhivian Peñasco, MD., PhD.; Juan Carlos Rodríguez-Borregán, MD. / *Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana* (2024) 14.2.4: 4428-4431

4444

	Non-obese patients group n=748	Obese patients group n=146	P
Reason for admission: Acute respiratory failure (ARF)	640 (86.6%)	135 (93.1%)	<0.05
P/F ratio upon ICU admission (mmHg) median (p25-75)	146 (114-191)	142 (115-176.5)	0.06
Previous use of HFOT n (%)	403 (53.8%)	82 (56.1%)	0.61
Need for mechanical ventilation n (%)	475 (63.5%)	96 (65.7%)	0.60
Development of ARDS			
No ARDS	53 (7.7%)	4 (2.8%)	0.14
Mild ARDS	85 (12.4%)	16 (11.5%)	
Moderate ARDS	415 (60.5%)	95 (68.3%)	
Severe ARDS	132 (19.2%)	24 (17.2%)	
Development of PE n (%)	32 (4.3%)	8 (5.4%)	0.54
<b>Therapies used</b>			
Prophylactic anticoagulation n (%)	520 (71.8%)	105 (72.9%)	0.79
Empirical antibiotic therapy n (%)	544 (75.2%)	114 (79.1%)	0.40
Prone positioning therapy n (%)	242 (32.3%)	58 (39.7%)	0.08
Use of Remdesivir n (%)	56 (7.4%)	19 (13%)	<0.05
Use of corticosteroids n (%)	535 (71.5%)	119 (81.5%)	<0.05
Use of plasma n (%)	140 (18.7%)	40 (27.4%)	<0.05
Use of Tocilizumab n (%)	148 (19.7%)	39 (26.7%)	0.06
Need for vasopressors/inotropes during ICU stay n (%)	318 (43%)	69 (47.2%)	0.45
Use of CRRT n (%)	37 (5.1%)	9 (6.2%)	0.78
Performance of tracheotomy n (%)	80 (11%)	21 (14.5%)	0.23

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo

**Table 3: Comparative analysis between groups of main variables associated with acute respiratory failure and therapeutic actions in ICU**

The Kaplan-Meier analysis showed a significant difference probability of survival during the first 90 days after ICU admission (p<0.001), as shown in Table 4.

	Non-obese patients group n=748	Grupo de pacientes obesos n=146	P
Days on mechanical ventilation median (p25-75)	9 (4-16)	9 (5-17)	0.75
ICU stay (days) median (p25-75)	17 (11-27)	17 (12-28)	
Hospital stay (days) median (p25-75)	17 (11-27)	17 (12-28)	0.43
90-day mortality	120 (16.6%)	19 (13.3%)	0.32

MV: mechanical ventilation; ICU: intensive care unit.

**Table 4: Main evolutionary variables analyzed between different groups categorized by obesity**



## Discussion

Obesity is a common comorbidity in patients with severe COVID-19, and our study confirms its association with adverse outcomes in this population. Obese patients presented with a higher risk of mortality compared to non-obese patients, even after adjusting for other potential confounding factors. This finding is consistent with previous studies that have reported obesity as an independent risk factor for poor outcomes in COVID-19 patients (1,2,3).

The reasons underlying the increased mortality risk in obese patients are likely multifactorial. Obesity is associated with chronic inflammation, impaired immune response, and metabolic dysfunction, all of which could contribute to the pathogenesis of severe COVID-19 (4). Additionally, obesity is often accompanied by other comorbidities such as hypertension, diabetes, and cardiovascular disease, which further exacerbate the risk of adverse outcomes in COVID-19 patients.

Our study also found differences in the clinical characteristics and management of obese and non-obese patients with severe COVID-19. Obese patients were more likely to present with hypertension, diabetes, dyslipidemia, and smoking history, highlighting the clustering of comorbidities in this population. They also required more intensive therapies, including mechanical ventilation, remdesivir, and corticosteroids, reflecting the severity of their illness.

Despite these challenges, our study has several limitations that should be acknowledged. First, it is a retrospective observational study, and therefore, we cannot establish causality between obesity and mortality in COVID-19 patients. Second, the sample size of obese patients was relatively small, which may limit the generalizability of our findings. Third, we did not have data on obesity severity or specific measures of adiposity, which could provide further insights into the association between obesity and COVID-19 outcomes.

In conclusion, our study demonstrates that obesity is associated with an increased risk of mortality in patients with severe COVID-19. Clinicians should be aware of this risk factor and prioritize aggressive management strategies in obese patients to improve outcomes. Further research is needed to better understand the underlying mechanisms and develop targeted interventions for this vulnerable population.

## Bibliografía

1. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, Parmar P, Wilson C, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44: 1832-1837. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0648-x>.
2. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; 63: 1500-1515. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
3. Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 780872. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780872>.
4. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16: 341-342. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>.
5. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1925-1932. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.068>
6. Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, Romero-Corral A, Artham SM, Milani RV. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1374-1380. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.047>
7. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>
8. Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 704-14. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00128-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00128-X)
9. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, Balsamo F, Garelli S, Giannella M, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol*. 2020; 183: 389-397. <https://doi.org/10.1530/EJB-20-0541>

Alejandro González-Castro, MD, PhD.; Carmen Huertas Marín, MD.; Elena Cuenca-Fito, MD.; Trinidad Dierssen-Soto, MD; Raquel Ferrero Franco, RN; Yhivian Peñascoa, MD., PhD.; Juan Carlos Rodríguez-Borregán, MD. / *Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana* (2024) 14.2.4: 4428-4431

4446

10. Sjögren L, Stenberg E, Thuccani M, Martikainen J, Rylander C, Wallenius V, et al. Impact of obesity on intensive care outcomes in patients with COVID-19 in Sweden-A cohort study. *PLoS One*. 2021; 16: e0257891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257891>
11. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021; 47: 60-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>
12. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: 896-897 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
13. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020; 28: 1195-1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chemyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
15. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2020; 108: 154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
16. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020; 43: 1392-1398. <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>
17. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Letter to the Editor: obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2020; 108: 154244. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244>
18. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Version 2. *Diabetologia* 2020; 63: 1500-1515. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
19. Staying at home and away from others (social distancing). <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-vulnerable-people/guidance-on-social-distancing-for-everyone-in-the-uk-and-protecting-older-people-and-vulnerable-adults>. Último acceso 10 de mayo de 2023.
20. 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. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
21. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal* 2020; 55: 2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
23. LaCroix A.Z., Lipson S., Miles T.P., White L. Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of U.S. older people: the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Public Health Rep*. 1989; 104: 350-360.
24. Sprockel Díaz JJ, Coral Zuñiga VE, Angarita Gonzalez E, Tabares Rodríguez SC, Carrillo Ayerbe MP, Acuña Cortes IS, et al. Obesity and the obesity paradox in patients with severe COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023; 24: S2173-5727(23)00029-2. <https://doi.org/10.1016/j.medicine.2023.03.009>
25. Paravidino VB, Leite TH, Mediano MFF, Sichiery R, Azevedo E Silva G, et al. Association between obesity and COVID-19 mortality and length of stay in intensive care unit patients in Brazil: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2022; 12: 13737. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17197-w>

©2024 seco-seedo. Published by bmi-journal.  
All rights reserved

[www.bmi-journal.com](http://www.bmi-journal.com) (ISSN: 2250-737X)



Under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivative 4.0 Spain license



*González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez-Rodriguez A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. Mechanical power greater than 17 joules/min in patients with respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. Med Intensiva (Engl Ed). 2023 Feb;47(2):115-117. doi: 10.1016/j.medine.2022.05.015. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36543650; PMCID: PMC9606038.*

Desafíos en la atención de pacientes graves con COVID-19 en un servicio de Medicina Intensiva de un hospital de tercer nivel durante la pandemia



	Title20	IMPACT_FACTOR	QUARTILE_RANK	CATEGORY_RANKING	Year
1	MED INTENSIVA	2,7	22/54	Q2	2023



6. Leichter SW, Banerjee D, Schrader R, Torres B, Jayaraman S, Rodas E, et al. Blunt cerebrovascular injury: The case for universal screening. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89:880–6, <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000002824>.
7. Ku JC, Priola SM, Mathieu F, Taslimi S, Pasarikovski CR, Zeiler FA, et al. Antithrombotic choice in blunt cerebrovascular injuries: Experience at a tertiary trauma center, systematic review, and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;91:e1–12, <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000003194>.
8. Shahan CP, Magnotti LJ, McBeth PB, Weinberg JA, Croce MA, Fabian TC. Early antithrombotic therapy is safe and effective in patients with blunt cerebrovascular injury and solid organ injury or traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81:173–7, <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000001058>.
9. Cothren CC, Biffl WL, Moore EE, Kashuk JL, Johnson JL. Treatment for blunt cerebrovascular injuries: Equivalence of anticoagulation and antiplatelet agents. *Arch Surg.* 2009;144:685, <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2009.111>.
10. Scott WW, Sharp S, Figueroa SA, Eastman AL, Hatchette CV, Madden CJ, et al. Clinical and radiographic outcomes following traumatic grade 3 and 4 carotid artery

injuries: A 10-year retrospective analysis from a level 1 trauma center—The Parkland Carotid and Vertebral Artery Injury Survey. *J Neurosurg.* 2015;122:610–5, <http://dx.doi.org/10.3171/2014.10.JNS14875>.

G. Morales Varas\*, F. Morán Gallego, A. Pedrosa Guerrero, V. Merlo González, M. Márquez Doblas y L. Marina Martínez

Unidad de Cuidados Intensivos, Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [guillermo.moralesvaras@gmail.com](mailto:guillermo.moralesvaras@gmail.com) (G. Morales Varas).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.02.012> 0210-5691/ © 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### Poder mecánico mayor de 17 julios/min en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a infección por SARS-CoV-2



### Mechanical power greater than 17 joules/min in patients with respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection

Sr. Editor:

En ventilación mecánica (VM), la configuración de los parámetros ventilatorios es clave para la protección pulmonar. Se

utiliza el término potencia mecánica (MP, del inglés *mechanical power*) para definir la cantidad de energía que se transmite desde el ventilador al parénquima pulmonar en cada ciclo respiratorio<sup>1</sup>. La bibliografía más reciente evidencia que en pacientes con VM por insuficiencia respiratoria secundaria a infección por SARS-CoV-2, un umbral de MP de 17 J/min podría asociarse a un aumento del riesgo de muerte<sup>2</sup>.

En este contexto, hemos querido analizar la asociación de MP con la supervivencia a corto plazo (28 días) de los enfermos ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) por SARS-CoV-2. Para ello, utilizando los datos de nuestro registro de enfermos COVID desarrollado con la aceptación del Comité de Ética de Investigación local y la concesión del consentimiento de los pacientes/representantes

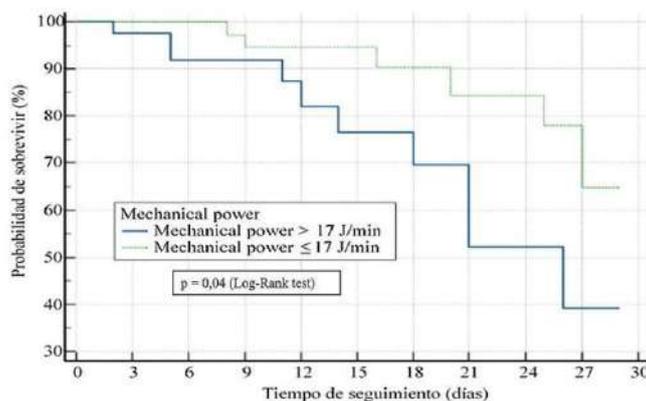


Figura 1 Análisis de supervivencia -a 28 días- de Kaplan-Meier para valores de Mechanical Power mayor de 17 julios/min y para valores menores o iguales a 17 julios/minuto.

CARTA CIENTÍFICA

**Tabla 1** Descripción de las principales diferencias de las variables entre los enfermos que recibieron un MP  $\leq$  17 J/min y los que recibieron un MP  $>$  17 J/min

Variables	Pacientes con MP $\leq$ 17 J/min n = 41	Pacientes con MP $>$ 17 J/min n = 38	p
Edad (años), media (DE)	63 (38)	65 (42)	0,35
Sexo, n (%)			
Hombres	26 (63)	32 (84)	0,96
Principales comorbilidades, n (%)			
HTA	20 (49)	23 (71)	0,75
DM	4 (10)	10 (26)	0,10
Obesidad	6 (15)	11 (29)	0,24
Dislipidemia	18 (44)	16 (42)	0,23
Fumador	16 (39)	12 (31)	0,23
SOFA score, media (DE)	3 (3)	4 (3)	0,45
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ingreso en UCI, media (DE)	127 (40)	131 (39)	0,82
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> previo VM, media (DE)	99 (39)	105 (39)	0,93
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> $>$ 170 previo VM, n (%)	3 (7)	1 (3)	0,27
Datos de laboratorio, media (DE)			
Creatina cinasa, media (DE)	88 (29)	181 (40)	0,33
Dímero D (ng/mL), media (DE)	1.052 (400)	1.346 (410)	0,03
Tratamiento empleado durante estancia en UCI, n (%)			
Tratamiento combinado inmunomodulador tocilizumab-corticoide	11 (27)	5 (13)	0,13
Decúbito prono	25 (61)	25 (65)	0,66
Empleo de HFNO al ingreso en UCI	20 (49)	18 (47)	0,29
Necesidad de vasopresores	21 (51)	25 (66)	0,60
Empleo de terapia con iNO	3 (7)	1 (16)	0,27
Necesidad de TRR	0 (0)	2 (5)	-
Terapias antivirales, n (%)			
Plasma	12 (29)	12 (31)	0,82
Remdesivir	2 (5)	5 (13)	0,28
Principales parámetros ventilatorios (primer día de VM), media (DE)			
Volumen tidal	465 (36)	480 (48)	0,13
Frecuencia respiratoria inicial	16 (4)	18 (5)	$<$ 0,01
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	10 (3)	12 (4)	0,05
Ppico (cmH <sub>2</sub> O)	27 (3)	32 (6)	$<$ 0,01
Compliancia (mL/cmH <sub>2</sub> O)	42 (13)	40 (18)	0,22
Estancia en UCI (días), media (DE)	11 (9)	16 (15)	$<$ 0,01

DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; HFNO: oxígeno nasal de alto flujo; HTA: hipertensión arterial; iNO: óxido nítrico inhalado; MP: potencia mecánica; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score; PEEP: presión positiva al final de la espiración; TRR: técnicas de reemplazo renal; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica.

(escrito y/o telefónico), realizamos un análisis retrospectivo de todos los casos ingresados en nuestra UCI entre marzo de 2020 y julio de 2021, y ventilados mecánicamente por SDRa debido a infección por SARS-CoV-2. El muestreo fue consecutivo y la muestra se dividió en 2 cohortes atendiendo al valor de MP dentro de las primeras 24 h después de la intubación endotraqueal: MP  $\leq$  17 J/min y MP  $>$  17 J/min. La medición del MP se llevó a cabo con la fórmula simplificada propuesta por Gattinoni et al.<sup>3</sup>.

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de la muestra y posteriormente un análisis de supervivencia a 28 días con el método de Kaplan-Meier para la variable de tiempo de muerte (Log-rank test). Para evitar los factores de confusión, el análisis multivariable de la supervivencia se realizó ajustando un modelo de Cox (método: *forward*; introducción de variables al modelo si  $p <$  0,2 y exclusión de variables si

$p >$  0,5; estado: fallecimiento en UCI a los 28 días; se utilizan como covariables: la edad, la PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> previa a la intubación y el valor de la compliancia pulmonar). Para todos los análisis, la significación estadística se estableció en  $p <$  0,05.

De los 565 pacientes que ingresaron en la UCI-COVID en el periodo de estudio, se analizaron finalmente aquellos con infección por SARS-CoV-2 probada, que recibieron VM controlada y se les midieron las variables necesarias para el cálculo del MP en posición supina, después de sedación y parálisis muscular, dentro de las 24 h de iniciada la VM.

En la tabla 1 se muestran las principales diferencias entre los 79 pacientes analizados, categorizados según su MP.

Las medianas de los tiempos de supervivencia de ambas cohortes fueron de 16 días (p25-75: 3-27) para la cohorte de enfermos con MP  $\leq$  17 J/min, frente a 11 días (p25-75: 2-18) en la cohorte de enfermos con MP  $>$  17 J/min ( $p = 0,02$ ).

El grupo de pacientes con un valor de MP > 17 J/min se asoció de manera significativa con una mayor probabilidad de fallecer a los 28 días (OR: 2,91; IC95% 1,04-8,09;  $p=0,04$ ) (fig. 1).

En el análisis de regresión de Cox, valores > 17 J/min de MP en las primeras 24 h de inicio de la VM se asociaron de manera independiente con la mortalidad (HR: 2,70; IC95% 1,31-6,47;  $p=0,02$ ).

Nuestros resultados están en consonancia con estudios recientes que demostraron el efecto adverso de la exposición a valores de MP más elevados en pacientes críticos que recibieron VM por insuficiencia respiratoria por infección por SARS-CoV-2 o un motivo diferente<sup>2,4</sup>.

Estos hallazgos pueden calificarse como esperables si entendemos que la MP es una variable que incluye todos los componentes que clásicamente se han relacionado con la producción de VILI: presiones, volumen, flujo, frecuencia respiratoria. Además, es importante recordar que la teoría reológica prevé que densidades de energía superiores a la resiliencia de un material son las que serían responsables de la producción de VILI. Esta densidad de energía (energía por unidad de superficie) nos invita, en la práctica clínica, a valorar en todo momento la relación entre la MP y el área alveolar expuesta a la energía suministrada<sup>5,6</sup>.

Por otro lado, la aparición de alteraciones en el pulmón (*stress raisers*) que podrían desencadenar finalmente VILI, causadas por la aplicación de MP, parece un fenómeno con efecto umbral. En animales de experimentación (módulo de Young o elasticidad pulmonar específica<sup>7</sup>  $5,4 \pm 2,2$  cmH<sub>2</sub>O) se ha establecido en 12 J/min este umbral de potencia energética<sup>1</sup>. En humanos<sup>8</sup> (módulo de Young  $13,4 \pm 4,1$  cmH<sub>2</sub>O), estudios clínicos recientes parecen indicar que niveles de MP superiores a los 18-20 J/min se asocian a un aumento del riesgo de muerte en pacientes sometidos a VM<sup>9,10</sup>.

Reconocer que la MP puede reflejar una conjunción de parámetros que pueden predisponer a VILI es un paso importante hacia la optimización de la VM en pacientes críticos.

## Bibliografía

1. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2016;124:1100–8, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001056>.
2. Schuijt MTU, Schultz MJ, Paulus F, Serpa Neto A, PROVENT-COVID Collaborative Group. Association of intensity of ventilation with 28-day mortality in COVID-19 patients with acute respiratory failure: Insights from the PROVENT-COVID study. *Crit Care*. 2021;25:283, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03710-6>.
3. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: The mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42:1567–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4505-2>.
4. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: A registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:905–13, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30325-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30325-8).
5. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? *Intensive Care Med Exp*. 2019;7 Suppl 1:38, <http://dx.doi.org/10.1186/s40635-019-0243-4>.
6. Modesto I, Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. Clinical implications of the rheological theory in the prevention of ventilator-induced lung injury. Is mechanical power the solution? *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019;43:373–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2018.06.005>.
7. Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1354–62, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201010-1757OC>.
8. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:346–55, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200710-1589OC>.
9. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al., PROVE Network Investigators. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: An analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018;44:1914–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5375-6>.
10. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM, investigators of the Acurasys and Proseva trials. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20:384, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1556-2>.

A. González-Castro\*, E. Cuenca Fito,  
A. Fernández-Rodríguez, P. Escudero Acha,  
J.C. Rodríguez Borregán  
e Y. Peñasco

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla, Santander, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: e409@humv.es (A. González-Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.05.002>  
0210-5691/ © 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los  
derechos reservados.



González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. Combined therapy of tocilizumab and corticosteroids in severe SARS-CoV-2 disease. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022 May;46(5):285-287. doi:10.1016/j.medine.2022.02.013. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35256321; PMCID: PMC8866085.



	Title20	IMPACT_FACTOR	QUARTILE_RANK	CATEGORY_RANKING	Year
1	MED INTENSIVA	3	23/35	Q3	2022



L. Bermúdez Barrezueta<sup>a</sup>, M. Brezmes Raposo,  
I. Sanz Fernández, P. López Casillas, C. Villa Francisco,  
A. Pino Vázquez

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales,  
Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de  
Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>a</sup> Corresponding author.  
E-mail address: bermudezlorena@hotmail.com  
(L. Bermúdez Barrezueta).

2173-5727/ © 2022 Published by Elsevier España, S.L.U.

## Combined therapy of tocilizumab and corticosteroids in severe SARS-CoV-2 disease<sup>☆</sup>



### Terapia combinada de tocilizumab y corticoides en la enfermedad grave por SARS-CoV-2

Dear Editor,

Diseases due to SARS-CoV-2 is characterized by cytokine storm mediated by the overproduction of proinflammatory cytokines that can be expressed with a higher level of interleukin 6 (IL-6). On the other hand, infection can cause pneumonia, and eventually progress into acute respiratory distress syndrome being one of the leading causes of death in these patients.<sup>1,2</sup>

The basis of treatment of critically ill patients with pneumonia due to SARS-CoV-2 is symptomatic and supportive: only the use of corticoids has proven capable of reducing mortality<sup>3</sup> while the effects of tocilizumab as a recombinant humanized monoclonal antibody antagonizing the IL-6 receptor have been confirmed.<sup>4</sup>

During this pandemic a great number of patients have received a great variety of therapies in all sorts of combinations. Some of these combinations—based on the premises described before—have been the combined use of tocilizumab and corticoids.

We wanted to analyze the impact that a combined therapy of tocilizumab and corticoids in this context has on the short-term survival (28 days) of patients admitted to an intensive care unit (ICU) due to SARS-CoV-2. Therefore, we conducted a retrospective study that included cases hospitalized due to SARS-CoV-2 infection admitted from March 10, 2020 through December 5, 2020. Patients were categorized into 4 groups based on the different combinations used: group A: did not receive corticoids or tocilizumab; group B: received combined therapy with corticoids and tocilizumab; group C: received tocilizumab only; group D: received corticoids only.

Tocilizumab was used in patients with disease progression with a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio <300, and D-dimer levels >1500 ng/mL (or in gradual increase) or IL-6 levels >40 pg/mL or elevated ferritin levels. The dose administered in patients of >75 kg of weight was a single dose of 600 mg, and in patients of <74 kg of weight, the dose administered was 1 single dose of 400 mg. Five patients received a second dose of tocilizumab, 6 patients received 3 doses of tocilizumab, and 2 patients received 4 doses of tocilizumab.

The use of corticoids was registered as a binary variable (Yes or No) if patients received, at least, 40 mg of methylprednisolone or its equivalence for, at least, 3 days to treat inflammation associated with viral pneumonia.

A descriptive analysis of the sample was initially conducted and then followed by Cox regression and a 28-day survival analysis using the Kaplan-Meier method for the variable of time of death. Survival curves were compared using the log-rank test.

In the study period a total of 254 patients were admitted. A total of 46 patients were excluded from the study due to lack of data or no confirmation of the presence of SARS-CoV-2. A total of 208 patients were analyzed. The main characteristics of the 4 groups of patients are shown on Table 1.

Using Cox regression analysis (method: intro; state: dead at ICU; covariates used: age, sex, patients' comorbidities, therapies involved in the management of these patients, the SOFA score, the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio at admission, and the analytical values and ventilatory support therapies). The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio at the ICU admission behaved as a protector factor against mortality (HR, 0.98; 95%CI, 0.97–0.99; P = .01). Out of all the therapies analyzed, the combined use of corticoids and tocilizumab was associated with a better survival rate at the ICU setting (HR, 9.623; 95%CI, 2.39–38.69; P = .001). No significant differences were seen with the remaining variables analyzed.

In the 28-day survival analysis, the group on a combined therapy of tocilizumab and corticoids had more chances of survival after 28 days (OR, 2.83; 95%CI, 1.24–6.44) compared to the nonuse of tocilizumab and corticoids. This significant difference was not observed compared to the other 2 groups analyzed: OR, 1.26; 95%CI, 0.54–2.94 vs therapy with tocilizumab; OR, 1.31; 95%CI, 0.57–3.01 vs corticoid therapy (Fig. 1).

Currently, the most consistent and recent studies that assessed tocilizumab in monotherapy against COVID-19 revealed no beneficial effects whatsoever.<sup>5–7</sup> This data proves that blocking one single cytokine is not enough to have a significant clinical impact in these patients.

Similarly, it could be interpreted that one single fixed dose of steroids regardless of disease severity, the cytokine storm released or the presence of acute respiratory distress syndrome would be insufficient in many of these patients.<sup>8</sup>

Our results are consistent with those reported in the REMAP-CAP study<sup>9</sup> that analyzed the use of tocilizumab in a population of patients admitted to the ICU for organ support. This study confirmed that the addition of tocilizumab to the use of dexamethasone improved the mortality of the sample. Consistent with this, the study conducted by Mikulska et al. confirmed that the negative impact of the immune response to COVID-19 might mitigate through the early administration of corticoids plus tocilizumab.<sup>10</sup>

On the other hand, we wish to mention that the group that only received tocilizumab had worse oxygen levels at admission, required more vasopressor drugs and renal replacement therapies during the ICU admission. Also, they developed more nosocomial over-infections, among them, ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia (VAT/VAP). In this sense,

<sup>☆</sup> Please cite this article as: González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernández A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. Terapia combinada de tocilizumab y corticoides en la enfermedad grave por SARS-CoV-2. *Med Intensiva*. 2022;46:285–287.

**Table 1** Main differences between patients treated with tocilizumab and corticoids of the sample studied.

Variables	Group A (n=72)	Group B (n=49)	Group C (n=29)	Group D (n=58)	P
Age, mean (SD)	64 (13)	67 (11)	57 (18)	65 (8)	<.05
Sex					
Men, n (%)	53 (74)	38 (77)	20 (69)	50 (86)	.93
Comorbidities					
AHT, n (%)	38 (53)	27 (55)	14 (48)	33 (57)	.94
DM, n (%)	17 (24)	14 (28)	5 (17)	13 (22)	.63
Obesity, n (%)	8 (11)	12 (24)	6 (21)	19 (32)	.07
Dyslipidemia, n (%)	29 (40)	21 (43)	8 (27)	25 (43)	.63
Smoker, n (%)	18 (25)	15 (31)	11 (38)	25 (43)	.36
SOFA score, median (SD)	5 (3)	5 (4)	7 (3)	4 (2)	.12
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio at the ICU admission, mean (SD)	155 (92)	150 (63)	106 (40)	146 (58)	<.05
Lab data at the ICU admission					
CK, mean (SD)	549 (1032)	199 (287)	983 (1246)	156 (562)	<.05
DD, mean (SD)	8959(19975)	7347(25248)	13061(28630)	6634(19335)	<.05
IL-6, mean (SD)	57 (51)	92 (131)	148 (168)	88 (132)	<.05
CRP, mean (SD)	27(11)	22 (14)	20 (7)	29 (8)	.37
LDH, mean (SD)	469 (512)	369 (114)	643 (536)	395 (141)	<.05
Ferritin, mean (SD)	1299 (1140)	1203 (814)	1312 (775)	1112 (947)	.41
Decubitus position	36 (50)	32 (65)	23 (79)	29 (50)	.35
HFNO, n (%)	24 (33)	22 (45)	7 (24)	39 (67)	<.05
IMV, n (%)	48 (66)	42 (85)	28 (96)	48 (82)	<.05
Need for vasopressors, n (%)	33 (46)	22 (45)	20 (69)	13 (22)	<.05
ECMO, n (%)	0 (-)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (-)	-
iNO, n (%)	3 (0.4)	0 (-)	3 (0.1)	3 (0.5)	-
Need for RRT, n (%)	6 (8.3)	1 (2)	3 (10)	2 (3.4)	<.05
Nosocomial over-infection, n (%)	20 (28)	17 (35)	18 (62)	14 (24)	<.05
VAT/VAP, n (%)	15 (21)	13 (26)	15 (52)	5 (9)	<.05
Germs					
Aspergillus, n (%)	2 (10)	2 (12)	1 (5)	-	-
Candida, n (%)	1 (5)	2 (12)	3 (15)	3 (21)	<.05
E. coli, n (%)	1 (5)	5 (29)	-	2 (14)	-
Pseudomonas, n (%)	3 (15)	1 (6)	2 (10)	3 (21)	<.05
MRSA, n (%)	1 (5)	2 (12)	3 (15)	-	-
Stay at the ICU, mean (p25-p75)	11 (3-17)	14 (6-28)	17 (9-33)	11 (5-18)	<.05
Mortality at the ICU setting, n (%)	27 (37)	7 (14)	8 (27)	10 (17)	.16

AHT, arterial hypertension; CK, creatine kinase; CRP, C-reactive protein; DD, D-dimer; DM, diabetes mellitus; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; HFNO, high flow nasal oxygen; IL-6, interleukin-6; IMV, invasive mechanical ventilation; iNO, inhaled nitric oxide; LDH, lactate dehydrogenase; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; RRT, renal replacement therapies; VAP, ventilator-associated pneumonia; VAT, ventilator-associated tracheobronchitis.

Group A: did not receive corticoids or tocilizumab; group B: received combined therapy with corticoids and tocilizumab; group C: received tocilizumab only; group D: received corticoids only.

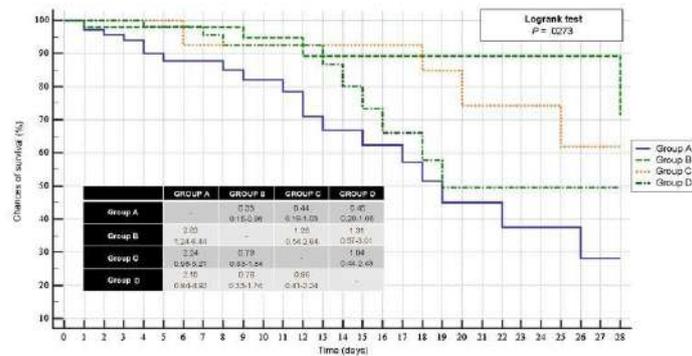
Reference values: CK (46-171 U/L); DD (0-500 (ng/mL); IL6 (<5 pg/L); CRP (<0.5 g/dL); LDH (120-246 U/L); ferritin (22-322 ng/mL). The table shows the OR values with its corresponding 95% confidence interval.

according to the medical literature it is a known fact that upper airway infections are the most common side effects of tocilizumab.<sup>11,12</sup>

Our study has several limitations. It is a relatively small series of patients from a single hospital. On the other hand, the results were obtained in the middle of a pandemic with saturated hospital units and, often with non-expert medical and nursing personnel. None of the treatments were implemented randomly, but according to the health professionals' best clinical

judgement. Also, we should mention that there are specific contraindications for the use of tocilizumab like the presence of hepatic failure or previous infections that may lead to aprioristic patient selection bias.

Currently, the indication for a combined therapy of tocilizumab plus corticoids could be considered premature meaning that new randomized clinical trials would be needed before establishing better options of treatment, duration, and limitations.



**Figure 1** Survival analysis (Kaplan–Meier) regarding the 28-day survival in the 4 groups established. Group A: did not receive corticoids or tocilizumab; group B: received combined therapy with corticoids and tocilizumab; group C: received tocilizumab only; group D: received corticoids only.

### Funding

None whatsoever.

### Conflicts of interest

None.

### References

- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–8.
- Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Trans Med.* 2020;18:164.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2021;84:693–704 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab maybe the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;29:105954.
- Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181:24–31.
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2333–44.

- Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Meidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384:20–30.
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:267–76.
- The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv.* 2021. 01.07.21249390; <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>.
- Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, Russo C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS ONE.* 2020;15:e0237831.
- Smolen JS, Beaulieu AD, Dikranian A, Fenton I, Fiskeleva E, Alecock E, et al. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Pooled analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;589:1669.
- Rueda Gotor J, Blanco Alonso R. Tocilizumab en artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011;6:S29–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.01.001>.

A. González-Castro\*, E. Cuenca Fito, A. Fernandez, P. Escudero Acha, J.C. Rodríguez Borregán, Y. Peñasco

*Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain*

\*Corresponding author.

*E-mail address:* e409@humv.es (A. González-Castro).

2173-5727/ © 2022 Published by Elsevier España, S.L.U.



Desafíos en la atención de pacientes graves con COVID-19 en un servicio de Medicina Intensiva de un hospital de tercer nivel durante la pandemia

González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez-Rodriguez A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. High flow oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022 Feb;46(2):105-107. doi: 10.1016/j.medine.2021.11.017. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34887233; PMCID: PMC8616732.



	Title20	IMPACT_FACTOR	QUARTILE_RANK	CATEGORY_RANKING	Year
1	MED INTENSIVA	3	23/35	Q3	2022



- Patel MS, Mohebbi J, Sally M, et al. Deceased organ donor management: does hospital volume matter? *J Am Coll Surg.* 2017;224:294–300.
  - White SL, Hirth R, Mahillo B, et al. The global diffusion of organ transplantation: trends, drivers and policy implications. *Bull World Health Organ.* 2014;92:826–35.
  - Álvarez-Márquez A, Egea-Guerrero JJ. Beneficio del proceso de donación de tejidos en las unidades de cuidados intensivos: una misión de todos. *Med Intensiva.* 2019;43:129–30.
  - Protocolo marco para el desarrollo de la donación de órganos y tejidos en centros sanitarios del sector privado en colaboración con el sector sanitario público. Organización Nacional de Trasplantes; 2019. September. Available from: <http://sectcv.es/wp-content/uploads/2019/10/Protocolo-Marco-Donac%C3%B3n-Sanidad-Privada-Septiembre-2019-FINAL.pdf>
  - Revuelto-Rey J, Aldabó-Pallás T, Egea-Guerrero JJ, Martín-Villén L, Correa-Chamorro E, Gallego-Corpa A. Donation in private clinics as an alternate strategy to increase the pool of donors. *Transplant Proc.* 2015;47:2570–1.
  - Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante). *Nefrología.* 2010;1 Supl Ext 1:37–47.
  - Daga Ruiz D, Egea-Guerrero JJ. Intensive care medicine: the cornerstone of the donation process in Spain. *Med Intensiva.* 2020;44:61.
  - L. Martín-Villén<sup>a,b</sup>, Z. Ruiz de Azúa-López<sup>a,b</sup>, J. Revuelto-Rey<sup>b,c</sup>, T. Aldabó-Pallás<sup>b,c</sup>, M. Alonso-Gil<sup>d</sup>, J.J. Egea-Guerrero<sup>a,d,e,\*</sup>  
<sup>a</sup> *Medicina Intensiva, HU Virgen del Rocío, Sevilla, Spain*  
<sup>b</sup> *Coordinación Sectorial Trasplantes de Sevilla y Huelva, Spain*  
<sup>c</sup> *Medicina Intensiva, HU Puerta del Mar, Cádiz, Spain*  
<sup>d</sup> *Coordinación Autonómica de Trasplantes, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain*  
<sup>e</sup> *IBIS/CSIC Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain*
- Corresponding author:  
E-mail address: [juanj.egea.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:juanj.egea.sspa@juntadeandalucia.es) (J.J. Egea-Guerrero).
- 2173-5727/ © 2021 Published by Elsevier España, S.L.U.

## High flow oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia<sup>☆</sup>

### Oxigenoterapia de alto flujo en el tratamiento de la neumonía por síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 2

Dear Editor:

High-flow nasal oxygen therapy (HFNO), and non-invasive ventilation (NIV) have been used to treat early acute hypoxemic respiratory failure due to SARS-CoV-2-induced pneumonia. In this sense, the PROSPERO trial<sup>1</sup> found that HFNO did not reduce the rate of intubation or the mortality rate in emergency wards. However, after conducting a systematic review and a meta-analysis, Ferreiro et al. found that, compared to standard oxygen therapy, the use of non-invasive oxygenation strategies was associated with a lower risk of death.<sup>2</sup> The guidelines established by our society for the management of SARS-CoV-2-induced pneumonia recommend using HFNO<sup>3,4</sup> instead of NIV (except for selected cases).

One of the main justifications for this recommendation is based on the statement that "NIV can generate aerosols and facilitate the spreading of the virus"; in this sense, the study conducted by Fowler et al. found no significant association between both variables. Although the analysis conducted by Raboud et al. found differences in a percent-

age comparison that used the chi-square test, the logistic regression model confirmed the following as independent predictors: the exposure of the eyes and mucous membrane to the patient's bodily fluids (OR = 7.34;  $P = .001$ ), a patient's APACHE II score  $\geq 20$  (OR = 17.05;  $P = .0009$ ), a patient's P/F ratio  $\leq 59$  (OR = 8.65;  $P = .001$ ), and being present while an ECG (OR = 3.52;  $P = .002$ ), and intubation (OR = 2.79;  $P = .004$ ) are being performed.<sup>5,6</sup>

Based on the hypothesis that, in selected cases, the use of HFNO can improve the disease progression of patients with respiratory failure admitted to the ICU, a total of 79 patients hospitalized in the COVID unit of the critical care medicine section (CCMS) between March through May 2020 were retrospectively reviewed. The study was completed with an analysis of the cost-effectiveness ratio of the respiratory therapy to treat hypoxemic respiratory failure due to SARS-CoV-2-induced pneumonia (see electronic supplementary data).

Data were obtained from a registry of patients with COVID from the CCMS after receiving the approval from the local research ethics committee and obtaining the informed consent of the patient or his legal representative

In 12 patients the clinical suspicion of SARS-CoV-2-induced disease could not be microbiologically confirmed, which is why these patients were excluded from the analysis. The main clinical and epidemiological characteristics of the cohort of patients are shown on Table 1 of the electronic supplementary data.

Two patients received oxygen supply using conventional techniques without having to escalate the respiratory therapy during their ICU stay, 45 (67%) received invasive mechanical ventilation immediately while 20 (30%) were treated with HFNO at the beginning (Table 1). The early parameters of all the patients treated with HFNO were 60 L of air flow and 90% of FiO<sub>2</sub> followed by FiO<sub>2</sub> titration to achieve SpO<sub>2</sub> > 95%.

<sup>☆</sup> Please cite this article as: González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernández-Rodríguez A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. Oxigenoterapia de alto flujo en el tratamiento de la neumonía por síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 2. *Med Intensiva.* 2022;46:105–107.

SCIENTIFIC LETTER

**Table 1** Main differences between patients on initial treatment of high-flow nasal oxygen, early non-invasive ventilation, and patients with bailout non-invasive ventilation.

Variables	HFNO (N=12)	Bailout IMV (N= 8)	IMV (N= 45)
Age, mean (SD)	51 (26)	62 (12)	60 (13)
Sex			
Men, n (%)	8 (67)	6 (75)	30 (67)
Comorbidities			
AHT, n (%)	3 (25)	4 (50)	24 (53)
DM, n (%)	1 (8)	2 (25)	11 (24)
Obesity, n (%)	2 (17)	3 (38)	6 (13)
Dyslipidemia, n (%)	1 (8)	2 (25)	14 (31)
Smoking habit, n (%)	2 (17)	2 (25)	19 (42)
Days since hospital admission until ICU admission, mean (SD)	13 (17)	9 (20)	4 (12)
SpO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> at the ICU admission	124 (15)	105 (14)	102 (26)
Respiratory rate	26 (8)	29 (7)	30 (6)
ROX index within the first hour	5,77 (2,98)	4,38 (3,11)	4,01 (2,19)
Hours on HFNO	72 (36)	58 (38)	
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> prior to OTI	-	80 (12)	100 (41)
RR prior to OTI	-	29 (7)	30 (6)
Initial parameters of NIV			
TV	-	438 (33)	480 (37)
PEEP	-	15 (4)	14 (3)
RR	-	16 (2)	18 (3)
Plateau pressure	-	23 (3)	25 (4)
DP	-	9 (5)	10 (4)
Compliance	-	50 (22)	47 (19)
ICU stay	6 (5)	25 (24)	18 (14)
Hospital stay	17 (9)	30 (14)	23 (13)
In-ICU mortality rate	0	2 (25%)	13 (29%)

AHT, arterial hypertension; DM, diabetes mellitus; DP, driving pressure; HFNO, high-flow nasal oxygen; NIV, non-invasive ventilation; OTI, orotracheal intubation.

Patients treated with HFNO had remained in the hospital ward prior to their CCMS admission more time compared to patients treated with IMV (invasive mechanical ventilation) (11 [17] days vs 4 [12];  $P=.06$ ). A tendency was found towards the use of IMV in patients with smoking habits (42% vs 20%;  $P=.09$ ). During the ICU admission, the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio was significantly higher (115.52 [14.64] vs 102.53 [26.41];  $P=.04$ ).

A downward tendency in the ROX index was indicative of a failed HFNO. In 8 patients (40%) bailout IMV was needed. In this group, IMV was started, on average, 58 h (38) after starting the HFNO in older patients, with more associated comorbidities, an elevated ROX index within the first hour of HFNO at the ICU, and with a significantly lower SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio ( $P=.01$ ).

In the analysis of the cost-effectiveness ratio when both therapeutic strategies were compared (see figure 1 of the supplementary data), the probability that the experimental strategy was more effective was 0.956, although this never reached statistical significance:

Different proportions: median=0.175; 95%CI = -0.028 to 0.351. This corresponds to a number needed to treat (NNT) of 6 patients.

The optimal decision was the HFNO strategy followed by IMV in cases of failed HFNO. However, the ICER amounts to €219 294 for every ICU discharge.

Our data prove that patients treated with HFNO at admission had previously spent more time at the hospital ward. This may be indicative that these were patients with an initially less serious disease progression, which may have led to delays in the application of the most adequate therapies. In this sense, it has been confirmed that delays from HFNO until intubation are associated with a higher mortality rate in critically ill patients.<sup>7</sup>

In the pediatric population with pneumonia, the HFNO has a higher mortality rate compared to bubble CPAP.<sup>8,9</sup> However, in the adult population, results are more heterogeneous. In this sense, in a post hoc subgroup analysis (patients with PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 200), the FLORALI-REVA trial confirmed that the rate of intubation was lower in patients treated with HFNO compared to those treated with NIV or standard oxygen without any adjustments for multiple comparisons being made or using a time-dependent variable model (HFNO and NIV were interchangeable) with the possibility of overadjustment.<sup>7</sup>

Our data show that failed HFNO and further bailout IMV are associated with longer ICU stays, which does not have any repercussions in the in-ICU mortality rate of these patients. Our analysis shows that these patients are bound by the cost analysis.<sup>10</sup> There is no doubt that the implications of selecting a therapeutic strategy with an ICER > €200 000 for every ICU discharge should be analyzed in terms of

how it impacts the budget; especially in the pandemic and economic deceleration times we are living under.

In conclusion, our data cannot confirm the initial hypothesis that considered HFNO as an effective therapy in the management of hypoxic respiratory failure due to SARS-CoV-2 infection in the ICU setting. And not only that, it seems that a more solid analysis should be conducted to confirm the economic impact of such strategy regarding the cost-effectiveness ratio.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.medine.2021.11.017>.

#### References

1. Tinelli V, Cabrini L, Fominskiy E, Franchini S, Ferrante L, Ball L, et al. High flow nasal cannula oxygen vs. conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in emergency department patients: a systematic review and meta-analysis. *J Emerg Med.* 2019;57:322–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.06.033>.
2. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:57–67, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.9524>.
3. Cinesí Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Med Intensiva.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.005>. S0210-5691(20)30094-2.
4. Ballesteros Sanz MA, Hernández-Tejedor A, Estella A, Jiménez Rivera JJ, González de Molina Ortiz FJ, Sandiumenge Camps A, et al. Recomendaciones de «hacer» y «no hacer» en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2020;44:371–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.001>.
5. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One.* 2010;5:e10717, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010717>.
6. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1198–202, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200305-715OC>.
7. Zhang Q, Shen J, Chen L, Li S, Zhang W, Jiang C, et al. Timing of invasive mechanical ventilation in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000002939>, in press.
8. Modesto I, Alapont V, Khemani RG, Medina A, Del Villar Guerra P, Molina Cambra A. Bayes to the rescue: continuous positive airway pressure has less mortality than high-flow oxygen. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18:e92–9, <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000001055>.
9. Chisti MJ, Salam MA, Smith JH, Ahmed T, Pietroni MA, Shahunja KM, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh: an open, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1057–65, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60249-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60249-5).
10. Gc VS, Franklin D, Whitty JA, et al. First-line oxygen therapy with high-flow in bronchiolitis is not cost saving for the health service. *Arch Dis Childhood.* 2020;105:975–80.

A. González-Castro\*, E. Cuenca Fito, A. Fernandez-Rodríguez, P. Escudero Acha, J.C. Rodríguez Borregán, Y. Peñasco

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

Corresponding author.

E-mail address: [e409@humv.es](mailto:e409@humv.es) (A. González-Castro).

2173-5727/ © 2021 Published by Elsevier España, S.L.U.

### High flow nasal cannula useful for severe SARSs-CoV-2 pneumonia



#### Oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo, utilidad en neumonía severa por SARSs-CoV-2

Dear Editor,

Mortality associated with mechanical ventilation in patients with ventilatory failure due to Covid 19 is around 50%–60%,<sup>1,2</sup> often associated with many complications. With the use of HFNO and prone position, some patients can improve the hypoxemia and fatigue, avoiding in some cases invasive ventilation.<sup>3,4</sup> Even though the guidelines for the treatment of respiratory failure secondary to covid-19 do not include the use of HFNO as first-line therapy, our institution used this as an initial strategy for these patients in the

ICU.<sup>5,8</sup> The primary goal of the intervention was to reduce the need for mechanical ventilation and its associated mortality.

This is a retrospective cohort of patients admitted to Hospital Manuel Uribe Angel (HMUA) in Envigado, Colombia. The study was approved by the hospital's ethics committee and informed consent was signed by each patient. Patients were admitted from May 1 to October 31, 2020. Eligible participants were 18 years or older, with COVID-19 infection confirmed by reverse transcriptase PCR admitted to the ICU, and treated with HFNO. Patients were placed in HFNO if they had ventilatory failure. Patients that had severely altered consciousness at admission, severe work of breathing (exhaustion), or shock were placed on invasive mechanical ventilation. The awake prone position was encouraged.

Support was given by a high-flow oxygen system (Fisher and Paykel RT-330). All patients treated with HFNO were

González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez A, Ferrero Franco R, Rodríguez Borregán JC, Gonzalez C. *Impacto de la vacunación en los ingresos en una unidad de cuidados intensivos por COVID-19 en un hospital de tercer nivel [Impact of vaccination on admissions to an intensive care unit for COVID-19 in a third-level hospital]. Med Intensiva. 2022 Jul;46(7):406-407. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2021.08.002. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34483423; PMCID: PMC8403687.*



	Title20	IMPACT_FACTOR	QUARTILE_RANK	CATEGORY_RANKING	Year
1	MED INTENSIVA	3	23/35	Q3	2022





SCIENTIFIC LETTER

**Impact of vaccination on admissions to an intensive care unit for COVID-19 in a third-level hospital<sup>☆</sup>**



**Impacto de la vacunación en los ingresos en una unidad de cuidados intensivos por COVID-19 en un hospital de tercer nivel**

Dear Editor,

Vaccination of the population is a decisive factor in the management of a pandemic. In this respect, SARS-CoV-2 vaccination on a national and worldwide scale offers an opportunity to control the COVID-19 pandemic. Although most of the attention has focused on the capacity of the vaccination program to reduce mortality – this capacity having been confirmed in the case of the priority population groups targeted for vaccination – its impact upon the overburdened healthcare systems is also important.<sup>1</sup>

However, marked variation is to be expected in the impact of SARS-CoV-2 vaccination according to the different age groups included in the different phases of the vaccination program. Specifically, a decrease in mortality is to be expected among patients over 80 years of age, with a decrease in hospital admissions among those individuals close to 70 years of age, and a decrease in admissions to the Intensive Care Unit (ICU) in those close to 60 years of age.<sup>2</sup>

In this context, we aimed to analyze the impact of the SARS-CoV-2 vaccination program upon admissions to the ICU of a Spanish third-level hospital. A retrospective study was made of all cases hospitalized due to SARS-CoV-2 infection with admission to the ICU between 14 March 2020 and 9 June 2021. The study period was divided into annual calendar weeks for both years – starting in week 9 of 2020 and ending in week 23 of 2021.

The data were obtained from the COVID-19 patient registry of the Department of Intensive Care Medicine, following approval by the local Research Ethics Committee and the obtainment (written and/or by telephone) of informed consent from the patients/legal representatives, as well as from the information published by the health authorities of our region.<sup>3</sup>

The results are presented as percentages for categorical variables and as the mean and standard deviation (SD)

and/or range for continuous quantitative variables. Comparisons of means between groups were made using the Student t-test for independent samples, with or without Welch's correction.

During the analyzed period, a total of 3961 patients were admitted to our hospital due to illness attributed to SARS-CoV-2 infection. A total of 563 patients over 18 years of age required admission to the ICU at some point during their stay (14.21%). The mean age of the patients admitted to the ICU was  $63 \pm 13$  years, and 69% were males. The mean duration of stay in the COVID-19 ICU was 14 days (range 1–85). The mortality rate in the ICU was 16% (6 patients currently remain admitted to the COVID-19 ICU).

The mean age in the pre-immunization period (509 patients) was  $63.22 \pm 14$  years, versus  $58.88 \pm 16$  in the post-immunization period (difference 4.34 years; 95% confidence interval [95%CI]: 1.84–6.83;  $p = 0.0007$ ). The mean age of the patients admitted to the ICU once 10% of the population had been immunized (53 patients) decreased to 52.35 (15) years (difference 10.87 years; 95%CI: 6.74–14.99;  $p = 0.0001$ ).

As can be seen in Fig. 1B, the percentage of patients over 60 years of age admitted to the ICU due to SARS-CoV-2 disease dropped to below 50% since the time when 17% of the population had been immunized. This circumstance was not observed in the period immediately following the adoption of the home lockdown measures (Fig. 1A).

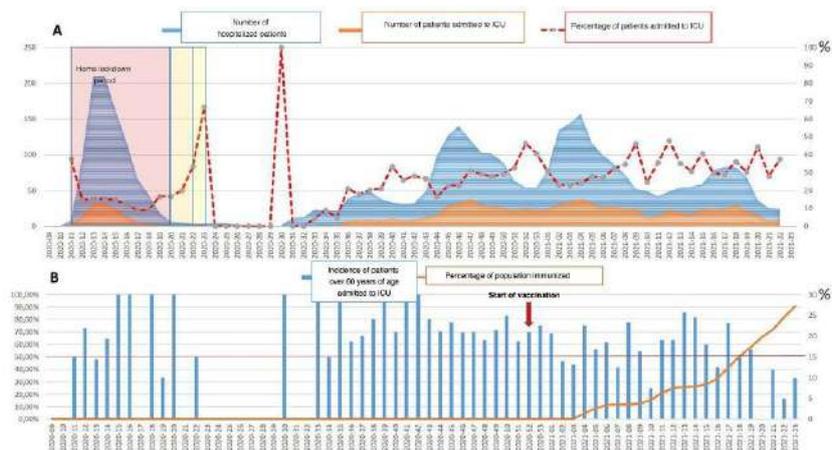
The age of the patients admitted to the ICU due to SARS-CoV-2 disease is not only independently correlated to mortality among such individuals,<sup>4</sup> but has been recognized as a factor associated with excess mortality not directly attributed to SARS-CoV-2 in this group of patients.<sup>5</sup>

On the other hand, the data obtained suggest that the efforts made before vaccination to control the spread of the virus through personal measures (reduction of interpersonal contact, physical distancing, washing of hands and wearing of masks) or national initiatives (travel restrictions, closing of schools and lockdowns) may have suppressed transmission to some point, but did not modify the basis of the pandemic.<sup>2</sup>

Our data are consistent with the main preliminary reports that evidence a decrease in COVID-19 cases and serious illness in populations with a high vaccination rate. An evaluation by the United States CDC in 24 hospitals found COVID-19 vaccination to be 64% effective in preventing hospitalization due to COVID-19 among partially vaccinated adults  $\geq 65$  years of age, and 94% effective in the case of fully vaccinated adults  $\geq 65$  years of age.<sup>6,7</sup>

One of the main limitations of our analysis is that concomitant effects were not taken into account – including the spread of more transmissible SARS-CoV-2 variants, the use of recommended therapies that have experienced modifica-

<sup>☆</sup> Please cite this article as: González-Castro A. Impacto de la vacunación en los ingresos en una unidad de cuidados intensivos por COVID-19 en un hospital de tercer nivel. Medicina Intensiva 2022;46:406–407.



**Figure 1** Time scale (annual calendar weeks) for describing admissions to hospital and admissions to the ICU due to SARS-CoV-2 disease, and for assessing the impact of adult vaccination upon admission to the ICU. (A) Time scale showing the number of patients admitted to hospital due to COVID-19 (blue area) and the number of patients admitted to the COVID-19 ICU (orange area); the red dotted line shows the percentage of patients admitted to the COVID-19 ICU with respect to the number of hospitalized patients. The transparent red area reflects the home lockdown time. (B) Time scale with overlapping bars representing the percentage of patients over 60 years of age admitted to the ICU in each analyzed week, while the solid orange line reflects the percentage of immunized patients in the population. The red arrow marks the week of start of the vaccination period.

tions over time,<sup>6</sup> and the implementation and relaxation of prevention policies at community level.

### Financial support

The present study has received no financial support.

### References

- Gong Y, McDonald S. How logical is the UK's vaccine priority ordering? COVID-19 Actuaries Response Group. Disponible en: <https://www.covid-arg.com/post/vaccine-priorities> [consultado 30 May 2020].
- Cook TM, Roberts JV. Impact of vaccination by priority group on UK deaths, hospital admissions and intensive care admissions from COVID-19. *Anaesthesia*. 2021;76:608–16, <http://dx.doi.org/10.1111/anae.15442>.
- Vacunación COVID-19 en Cantabria. Disponible en: <https://www.scsalud.es/coronavirus-vacunas> [consultado 9 Jun 2020].
- Gong X, Kang S, Guo X, Li Y, Gao H, Yuan Y. Associated risk factors with disease severity and antiviral drug therapy in patients with COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2021;21:549, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06282-6>.
- Todd M, Pharis M, Gulino SP, Robbins JM, Bettigole C. Excess mortality during the COVID-19 pandemic in Philadelphia. *Am J Public Health*. 2021;10:e1–6, <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2021.306285>.
- Christie A, Henley SJ, Mattocks L, Fernando R, Lansky A, Ahmad FB, et al. Decreases in COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among older adults follow-

ing the introduction of COVID-19 vaccine – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:858–64.

- Rinott E, Youngster I, Lewis YE. Reduction in COVID-19 patients requiring mechanical ventilation following implementation of a national COVID-19 vaccination program – Israel December 2020–February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:326–8, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7009e3>.
- González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernández A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. Combined therapy of tocilizumab and corticosteroids in severe SARS-CoV-2 disease. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2021.03.004>. S0210–5691 [in English, Spanish].

A. González-Castro<sup>a,\*</sup>, E. Cuenca Fito<sup>a</sup>, A. Fernández<sup>a</sup>, R. Ferrero Franco<sup>b</sup>, J.C. Rodríguez Borregán<sup>a</sup>, C. González<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, Spain

<sup>b</sup> Atención Primaria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, Spain

\* Corresponding author.

E-mail address: e409@hum.es (A. González-Castro).

2173–5727 / © 2021 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

González-Castro A, Fernandez-Rodríguez A, Cuenca Fito E, Suberviola-Cañas B, Peñasco Y, Rodríguez-Borregán JC. Comparison of the characteristics of patients with type 2 coronavirus disease and seasonal influenza admitted to an intensive care unit. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022 Apr;46(4):226-228. doi: 10.1016/j.medine.2022.02.002. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35183494; PMCID: PMC8850187.



	Title20	IMPACT_FACTOR	QUARTILE_RANK	CATEGORY_RANKING	Year
1	MED INTENSIVA	3	23/35	Q3	2022



SCIENTIFIC LETTER

capabilities, it was isolated, sequenced, and characterized in Vero cells that tested negative 7 days later. However, the possibility of confirming this suspicion through a viral culture is not feasible in a process of donation due to significant time constraints.

In the current context of sustained community transmission we should expect to see more and more potential donors with a clinical-microbiological situation similar to the one reported in our case. If we rule these patients out indiscriminately, we may be compromising the access of our patients to transplant therapy. Therefore, in our opinion, the option of donation should be considered even in the presence of a positive PCR for SARS-CoV-2 as long as certain circumstances are observed in the donor: (i) COVID-19 asymptomatic or oligosymptomatic status; (ii) asymptomatic status for a long period of time; (iii), elevated Ct levels (>30–34 on the PCR), and (iv) positivity for IgG antibodies.

With these requirements, the benefit of the transplant regarding survival, and quality of life should prevail in the decision-making process of organ donation vs a low risk of infection transmission. As a matter of fact, the Spanish clinical practice guidelines on this regard have just been updated.<sup>5</sup>

**Funding**

None whatsoever.

**Conflicts of interest**

None reported.

**References**

1. Weiss M, Lalani J, Patriquin-Stoner C, Dieudé M, Hartell D, Hornby L, et al. Summary of international recommenda-

tions for donation and transplantation programs during the coronavirus disease pandemic. *Transplantation*. 2021;105:14–7, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000003520>.

2. Dominguez-Gil B, Fernández-Ruiz M, Hernández D, Crespo M, Colmenero J, Coll E, et al. Organ donation and transplantation during the COVID-19 pandemic: a summary of the Spanish experience. *Transplantation*. 2021;105:29–36, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000003528>.

3. Roupheal C, D'Amico G, Ricci K, Cywinski J, Miranda C, Koval C, et al. Successful orthotopic liver transplantation in a patient with a positive SARS-CoV2 test and acute liver failure secondary to acetaminophen overdose. *Am J Transplant*. 2021;21:1312–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16330>.

4. Lang C, Jaksch P, Hoda MA, Lang G, Staudinger T, Tschernko E, et al. Lung transplantation for COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome in a PCR-positive patient. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1057–60, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30361-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30361-1).

5. Recomendaciones para profesionales en donación y trasplante frente a la COVID-19. [Accessed 12 February 2021]. Available from: [http://www.ont.es/infespp/RecomendacionesParaProfesionales/COVID-19%20Summary%20of%20Spanish%20recommendations%20on%20organ%20donation%20and%20transplantation%20\(March%202021\).pdf](http://www.ont.es/infespp/RecomendacionesParaProfesionales/COVID-19%20Summary%20of%20Spanish%20recommendations%20on%20organ%20donation%20and%20transplantation%20(March%202021).pdf).

M. Royo-Villanova Reparaz<sup>a,\*</sup>, B. Dominguez-Gil<sup>b</sup>, A. Moreno Docón<sup>a</sup>, S.J. Cánovas López<sup>a</sup>, F.J. Pastor Pérez<sup>a</sup>, A.J. Ortín Freire<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

<sup>b</sup> Organización Nacional de Trasplantes (ONT), Madrid, Spain

Corresponding author:

E-mail address: [mariovr@hotmail.com](mailto:mariovr@hotmail.com) (M. Royo-Villanova Reparaz).

<https://doi.org/10.1016/j.medine.2022.02.003>  
2173-5727 / © 2022 Published by Elsevier España, S.L.U.

**Comparison of the characteristics of patients with type 2 coronavirus disease and seasonal influenza admitted to an intensive care unit<sup>\*</sup>**



**Comparación de las características de los pacientes con enfermedad por coronavirus tipo 2 y la gripe estacional ingresados en una unidad de cuidados intensivos**

<sup>\*</sup> Please cite this article as: González-Castro A, Fernández-Rodríguez A, Cuenca Fito E, Suberviola-Cañas B, Peñasco Y, Rodríguez-Borregán JC. Comparación de las características de los pacientes con enfermedad por coronavirus tipo 2 y la gripe estacional ingresados en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2022;46:226–228.

Disease produced by SARS-CoV-2 has often been compared with that caused by influenza virus. In fact, considering its spreading capacity and the relatively low lethality rates initially reported in China, SARS-CoV-2 was thought to be more similar to the flu than SARS-CoV-1. However, it is important to understand that disease produced by SARS-CoV-2 is not the flu.<sup>1,2</sup>

Few studies have directly compared the characteristics of patients requiring admission to the Intensive Care Unit (ICU) in the SARS-CoV-2 pandemic and flu epidemics. In this regard, important differences are likely to be found between the two respiratory viral infections, including the required supportive measures, the proportion of individuals that develop severe illness, and the in-ICU mortality rates.<sup>3–5</sup>

Evaluation of the characteristics, prescribed treatments, outcomes and mortality rates of the two diseases could be used to improve future prognostic assessments and planning in ICUs.<sup>6</sup>

**Table 1** Principal characteristics of the cohort of patients admitted to an Intensive Care Unit due to influenza virus infection and the patients admitted due to SARS-CoV-2 infection.

Variable	Influenza virus n = 142	SARS-CoV-2 n = 256	p
Age (mean [SD])	61.2 (14.7)	63.5 (14.5)	0.12
Gender			
Male (n [%])	88 (62%)	183 (71%)	0.06
Comorbidities			
Smokers (n [%])	52 (36%)	74 (28%)	0.11
AHT (n [%])	76 (53%)	119 (46%)	0.18
DM2 (n [%])	36 (25%)	51 (19%)	0.2
DLP (n [%])	43 (30%)	88 (34%)	0.4
Obesity (n [%])	23 (16%)	47 (18%)	0.18
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> upon admission (mean [SD])	227 (108)	144 (69)	<0.05
HFNC upon admission (n [%])	23 (16%)	84 (39%)	<0.05
Failure HFNC (n [%])	7 (30%)	52 (61%)	<0.05
IMV upon admission (n [%])	77 (54%)	130 (50%)	0.51
Prone decubitus (n [%])	14 (10%)	122 (48%)	<0.05
ECMO (n [%])	8 (5.6%)	2 (0.7%)	<0.05
Corticosteroids (n [%])	32 (22%)	126 (49%)	<0.05
Complications during ICU stay			
Severe ARDS (n [%])	17 (12%)	94 (37%)	<0.05
ARF (n [%])	47 (33%)	60 (23%)	<0.05
Superinfection (n [%])	37 (26%)	103 (40%)	<0.05
Days MV (median [p 25–75])	14 (3–18)	12 (2–17)	0.3
Days ICU stay (median [p 25–75])	10 (2–20)	10 (4–26)	0.6
In-ICU mortality (n [%])	21 (15%)	56 (22%)	0.1

AHT: arterial hypertension; SD: standard deviation; DM2: type 2 diabetes mellitus; DLP: dyslipidemia; HFNC: high-flow nasal cannula; IMV: invasive mechanical ventilation; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ARDS: acute respiratory distress syndrome; ARF: acute renal failure. p 25–75: percentile 25–75.

The present study compares the population admitted due to COVID-19 and flu in the decade 2009–2019, based on the data from an ICU in a tertiary university hospital, and evaluates the differences in terms of risk factors, clinical characteristics, treatments and outcomes.

A retrospective, analytical comparative study was made between patients admitted to the ICU with influenza virus infection in the period September 2009–April 2019 and patients admitted due to SARS-CoV-2 infection between March and December 2020. The analysis was based on the respective registries, with prior approval from the local Ethics Committee and the obtaining of informed consent from the patient or representative where so required by the Committee. The data are reported as numbers and percentages, or as the mean and standard deviation (SD). Qualitative and quantitative variables were compared using the  $\chi^2$  test and the Student t-test, respectively. Statistical significance was considered for  $p \leq 0.05$ .

During the mentioned study period, a total of 142 and 256 patients with influenza virus infection and SARS-CoV-2 infection were admitted, respectively. There were no significant differences between the two groups in terms of age and gender or comorbidities (Table 1). The PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio upon admission was significantly lower among the SARS-CoV-2 cases (144 vs. 227;  $p < 0.05$ ), with no differences being observed in the need for invasive mechanical ventilation (IMV) upon admission (first 24h of ICU stay). A significantly lower tidal volume (TV) was used in the SARS-CoV-2 group

(465 vs. 495;  $p < 0.05$ ), with a higher positive end-expiratory pressure (PEEP) (11 vs. 7;  $p < 0.05$ ).

Our analysis reflects a similar patient profile regarding age, gender and comorbidities in both infections. However, their respiratory impact differed in terms of the percentage of patients requiring mechanical ventilation, with different oxygenation levels upon admission, and differences in the required ventilatory parameters.

In this regard, although admission to the ICU could take place in different evolutive moments of each of the infections, a number of authors suggest that there may be differences in the type of acute respiratory distress syndrome (ARDS) seen in COVID-19.<sup>7</sup> In fact, necropsy studies indicate that alveolar microthrombosis and vascular angiogenesis are more frequent among COVID-19 cases than in patients with the flu.<sup>8</sup> However, the histological characteristics seen in COVID-19 appear to be indistinguishable from those observed in other causes of diffuse alveolar damage.<sup>9</sup>

Although previous studies have recorded greater mortality in seriously ill patients who develop ARDS in the context of influenza virus infection than in those with ARDS secondary to COVID-19,<sup>10</sup> there have been recent reports of poorer respiratory outcomes and a greater in-hospital mortality risk in patients with COVID-19, independently of age, gender and the ICU severity scores.<sup>5</sup>

Our study has a number of limitations. It involves a relatively small sample from a single hospital, and there are weaknesses derived from the long time period of the flu

SCIENTIFIC LETTER

series. On the other hand, the results corresponding to the COVID-19 group were obtained at the height of the pandemic, with saturation of the healthcare services, and sometimes involving medical and nursing staff with little experience in this scenario.

Based on our data, it can be concluded that the analyzed therapies and characteristics in the patients with flu and those with COVID-19 differ upon admission to the ICU, and that differences in outcome are moreover also observed.

**Financial support**

None.

**Conflicts of interest**

The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to the present study.

**References**

1. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:669–77.
2. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* 2020;22:481–8.
3. Jäckel M, Riling J, Lang CN, Zotzmann V, Kaier K, Stachon P, et al. Outcome of acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation in Covid-19 or influenza: a single-center registry study. *Artif Organs.* 2020;14.
4. Cousin N, Bourel C, Carpentier D, Goutay J, Mugnier A, Labreuche J, et al. SARS-CoV-2 versus influenza-associated acute respiratory distress syndrome requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation support. *ASAIO J.* 2021;67:125–31.
5. Cobb NL, Sathe NA, Duan KI, Seitz KP, Thau MR, Sung CC, et al. Comparison of clinical features and outcomes in critically ill patients hospitalized with COVID-19 versus influenza. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:632–40.
6. Piroth L, Cottene J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:251–9.
7. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1299–300.
8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120–8.
9. Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, Rayes O, Schmidt CJ, Wilson AM, et al. Diffuse Alveolar Damage (DAD) from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD. *Histopathology.* 2020;77:570–8.
10. Tang X, Du R-H, Wang R, Cao T-Z, Guan L-L, Yang C-Q, et al. Comparison of hospitalized patients with ARDS caused by COVID-19 and H1N1. *CHEST.* 2020;158:195–205.

A. González-Castro\*, A. Fernández-Rodríguez, E. Cuenca Fito, B. Suberviola-Cañas, Y. Peñasco, J.C. Rodríguez-Borregán

*Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain*

Corresponding author:

*E-mail address:* e409@humv.es (A. González-Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.j.medine.2022.02.002>  
2173-5727/ © 2022 Published by Elsevier España, S.L.U.









