

# Journal Pre-proof

INFECCIÓN GRAVE POR CORONAVIRUS SARS-CoV-2: Experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020

Alejandro Rodríguez MD PhD Gerard Moreno Josep Gómez Raquel Carbonell Ester Picó-Plana Clara Benavent Bofill Rafael Sánchez Parrilla Sandra Trefler Erika Esteve Pitarch Laura Canadell Xavier Teixido Laura Claverias María Bodí, por el HJ23-COVID-19 working group



PII: S0210-5691(20)30190-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medin.2020.05.018>

Reference: MEDIN 1539

To appear in: *Medicina intensiva*

Received Date: 26 April 2020

Accepted Date: 23 May 2020

Please cite this article as: Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Bofill CB, Parrilla RS, Trefler S, Pitarch EE, Canadell L, Teixido X, Claverias L, Bodí M, INFECCIÓN GRAVE POR CORONAVIRUS SARS-CoV-2: Experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020, *Medicina intensiva* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.05.018>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

**ORIGINAL**

Alejandro Rodríguez (1,2), Gerard Moreno (1), Josep Gómez (1,3), Raquel Carbonell (1), Ester Picó-Plana (4), Clara Benavent Bofill (5), Rafael Sánchez Parrilla (6), Sandra Trefler (1), Erika Esteve Pitarch (7), Laura Canadell (7), Xavier Teixido (8), Laura Claverias (1) y María Bodí (1,2) por el HJ23-COVID-19 working group\*

1. Servicio de Medicina Intensiva – Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
  2. URV/IIPSV/CIBERES
  3. UCI23 Data análisis /URV /IIPSV
  4. Servicio de Microbiología Clínica - Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
  5. Laboratorio Central Área de Biología Molecular - Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
  6. Laboratorio Central Urgencias - Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
  7. Servicio de Farmacia clínica - Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
  8. Departamento de Enfermería - Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
- \* Listado de investigadores del HJ23-COVID-19 working group en el anexo 1.

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés

Número de Palabras: 3690

Resumen número de Palabras: 247

Abstract Words count: 241

Autor para Correspondencia

Alejandro Rodríguez Oviedo MD,PhD

Servicio de Medicina Intensiva

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII

Mallafre Guasch 4, 43007 Tarragona , España

e-mail: ahr1161@yahoo.es

Agradecimiento

El grupo de trabajo HJ23-COVID-19 quiere agradecer a todos los trabajadores de la salud del HJ23 relacionados con la asistencia de los pacientes COVID-19 por su abnegada dedicación y esfuerzo durante este periodo de estudio. Sin ellos, este manuscrito no podría haberse escrito.

Los hallazgos y las conclusiones del presente manuscrito son responsabilidad de los autores y no representan necesariamente la posición oficial del Instituto Catalán de la Salud

Papel de los auspiciantes

El presente estudio no tiene auspiciantes. AR, el autor para la correspondencia, ha tenido acceso a todos los datos del estudio y es el responsable final de enviar el manuscrito para su publicación.

Conflictos de Interés

AR ha recibido una beca de investigación de Gilead Science para el estudio de antibióticos nebulizados. Además, ha recibido honorarios por conferencias docentes para Biomerieux, Astellas,

Pfizer, Thermo Fisher, MSD, Gilead, Shionogi y BRHAMS. Sin embargo, no tiene conflictos de interés con el presente manuscrito. El resto de los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

**SEVERE INFECTION DUE TO THE SARS-CoV-2 CORONAVIRUS: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic**

Objective: To describe the clinical and respiratory characteristics of a cohort of 43 patients with COVID-19 after an evolutive period of 28 days.

Design: A prospective, single-center observational study was carried out.

Setting: Intensive care.

Patients: Patients admitted due to COVID-19 and respiratory failure.

Interventions: None.

Variables: Automatic recording was made of demographic variables, severity parameters, laboratory data, assisted ventilation (HFO: high-flow oxygen therapy and IMV: invasive mechanical ventilation), oxygenation (PaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) and complications. The patients were divided into three groups: survivors (G1), deceased (G2) and patients remaining under admission (G3). The chi-squared test or Fisher exact test (categorical variables) was used, along with the Mann-Whitney U-test or Wilcoxon test for analyzing the differences between medians. Statistical significance was considered for p<0.05.

Results: A total of 43 patients were included (G1=28 [65.1%], G2=10 [23.3%] and G3=5[11.6%]), with a mean age of 65 years (range 52-72), 62% males, APACHE II 18 (15-24), SOFA 6 (4-7). Arterial hypertension (30.2%) and obesity (25.6%) were the most frequent comorbidities. High-flow oxygen therapy was used in 62.7% of the patients, with failure in 85%. In turn, 95% of the patients required IMV and 85% received ventilation in prone decubitus. In the general population, initial PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> improved after 7 days (165 [125-210] vs.194 [153-285]; p=0.02), in the same way as in G1 (164 [125-197] vs. 207 [160-294]; p=0.07), but not in G2 (163 [95-197] vs. 135 [85-177]). No bacterial coinfection was observed. The incidence of IMV-associated pneumonia was high (13 episodes/1000 days of IMV).

Conclusions: Patients with COVID-19 require early IMV, a high frequency of ventilation in prone decubitus, and have a high incidence of failed HFO. The lack of improvement of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> at 7 days could be a prognostic marker.

Keywords: COVID-19; respiratory failure; mechanical ventilation.

## **INFECCIÓN GRAVE POR CORONAVIRUS SARS-CoV-2: Experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020**

Objetivo: Describir las características clínicas y respiratorias de una cohorte de 43 pacientes con COVID-19 tras 28 días de evolución.

Diseño: Prospectivo observacional en un solo centro

Ámbito: Medicina intensiva

Pacientes: Pacientes ingresados por COVID-19 e insuficiencia respiratoria

Intervenciones: Ninguna

Variables: Se obtuvieron de forma automática variables demográficas, de gravedad, de laboratorio, de asistencia ventilatoria recibida (OAF: oxigenoterapia alto flujo y VMI: ventilación mecánica invasiva), de oxigenación (PaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) y de complicaciones. Los pacientes se dividieron en 3 grupos: supervivientes(G1), fallecidos(G2) y aquellos que continuaban ingresados(G3). Se utilizó “chi” cuadrado o Fisher (variables categóricas) y “U” Mann-Whitney o Wilcoxon para analizar la diferencia entre medianas. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes (G1=28[65,1%], G2=10[23,3%] y G3=5[11,6%]), edad 65(52-72) años, 62% hombres, APACHE II 18(15-24), SOFA 6(4-7), Hipertensión arterial(30,2%) y obesidad(25,6%) fueron las comorbilidades más frecuentes. La OAF fue usada en el 62,7% de pacientes, 85% fracasó. El 95% de los pacientes necesitó VMI y el 85% ventilación en pronó. En la población general, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicial mejoró a los 7 días (165[125-210] vs. 194[153-285],  $p=0.02$ ), al igual que en G1(164[125-197] vs. 207[160-294],  $p=0.07$ ) pero no en G2 (163[95-197] vs. 135[85-177]). No se observó co-infección bacteriana. El desarrollo de neumonía asociada a la VMI fue elevado (13 episodios/1000 días de VMI)

Conclusiones: Los pacientes con Covid-19 requieren VMI precoz, elevada frecuencia de ventilación en pronó y presentan alta prevalencia de fracaso a OAF. La falta de mejoría de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a los 7 días podría ser un marcador de pronóstico.

Palabras claves: COVID-19, insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica

### Introducción

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara una nueva pandemia debido a la rápida propagación del SARS-CoV-2 fuera de China<sup>1</sup>. Los pacientes infectados por SARS-

CoV-2 pueden desarrollar una neumonía viral grave denominada enfermedad COVID-19, caracterizada por un cuadro de insuficiencia respiratoria grave, que ha condicionado una elevada demanda de camas de cuidados intensivos (UCI) en España, poniendo a prueba el sistema sanitario nacional<sup>2,3</sup>. El 20 de febrero de 2020, se diagnosticó el primer caso de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA) en Italia<sup>4</sup> y poco menos de un mes después, el primer paciente con SDRA por COVID-19 fue ingresado en nuestra UCI.

El ingreso a UCI de los pacientes con COVID-19 varía marcadamente entre países, desde un 9% en Italia<sup>4</sup> hasta un 32% en China<sup>5</sup>. Según los datos publicados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud Carlos III<sup>6</sup> con fecha 16 de abril de 2020, de los 59.094 pacientes hospitalizados, 4390 ingresaron en UCI, lo que se corresponde con un 7.4% de ingresos en UCI para España. Tomando en consideración que tanto las características de los pacientes ingresados en UCI por COVID-19, así como la asistencia recibida y por ende la mortalidad cruda, pueden variar sustancialmente entre centros<sup>7</sup> y países<sup>3,5,7-10</sup>, nuestro objetivo es describir las características clínicas y respiratorias de una serie de casos consecutivos de pacientes con enfermedad COVID-19 grave en un hospital de tercer nivel, diferenciando los pacientes según su evolución en UCI a los 28 días.

#### Material y métodos

Estudio prospectivo, observacional de cohorte, que incluye a todos los pacientes admitidos de forma consecutiva en el Servicio de Medicina Intensiva desde el 14 de marzo hasta el 16 de abril 2020, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2, mediante el análisis de muestra obtenida por hisopado nasofaríngeo y/o broncoaspirado, a través de RT-PCR, según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud<sup>11</sup>. La técnica de RT-PCR se realizó en el laboratorio de referencia (Hospital Clínic de Barcelona) hasta el 24 de marzo de 2020, después de lo cual, la prueba se realizó en nuestro laboratorio que fue designado de referencia para la provincia de Tarragona.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII (# CEIM: 066/2020) y el consentimiento informado para el uso secundario de los

datos obtenidos de forma automática, fue solicitado de forma verbal a los pacientes o bien a sus familiares directos, dejando constancia de ello en la historia clínica electrónica.

El presente estudio se ha realizado con datos almacenados en la base de datos del Sistema de Información Clínica (SIC) de nuestro centro Centricity Critical Care® (CCC) de General Electric. Los datos se han ido almacenando a través del SIC de forma rutinaria mediante registros manuales, captación automática a través de dispositivos, e integración automática con el laboratorio y el Sistema de Información Hospitalaria de nuestro centro (SAP). Según la fuente y tipología de los datos, estos se almacenan en diferentes tablas dentro de la base de datos del SIC. Cada tabla contiene como mínimo un campo o atributo que la relaciona con otra tabla dentro del sistema (esquema relacional), permitiendo así la integración de todos los datos mediante procesos de Extracción, Transformación y Carga (ETL). El proceso de ETL que ha permitido generar la cohorte a partir de las tablas crudas de la base de datos del CIS se ha implementado íntegramente con software libre (Python 3.0, Jupyter Notebook y Docker).

Variables: Se obtuvieron variables demográficas, de gravedad (APACHE II), nivel de disfunción orgánica al ingreso (SOFA score) y comorbilidades. Las variables clínicas (tensión arterial media [TAM], frecuencia cardiaca [FC] y respiratoria [FR]), variables relacionadas con la asistencia ventilatoria y la oxigenación (necesidad ventilación mecánica invasiva [VMI], oxigenoterapia alto flujo [OAF], presión arterial de oxígeno [PaO<sub>2</sub>], presión arterial de dióxido de carbono [PaCO<sub>2</sub>], fracción inspirada de oxígeno [FiO<sub>2</sub>], pH arterial, relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, presión pico [Pmax], presión plateau (PPI) , presión positiva al final de la espiración [PEEP]). Además, se consideraron variables de laboratorio como nivel de hemoglobina, leucocitos, lactato, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). Todas las variables se obtuvieron al ingreso y a los 7 días de evolución para realizar comparaciones.

La indicación de intubación orotraqueal (IOT), OAF o VM, ha sido realizada por el médico a cargo del paciente, no se contaba con un protocolo específico de manejo respiratorio para COVID-19. Debido a la sugerencia de no utilizar ventilación no invasiva (VNI) ni OAF por la generación de aerosoles<sup>12</sup>, la

utilización de VNI fue desaconsejada en base a consenso interno y el empleo de OAF fue indicado en el contexto de la limitada disponibilidad de respiradores o como estrategia para retrasar o evitar la VM. Todos los pacientes que fracasaron en OAF fueron intubados y recibieron VM posteriormente. Ningún paciente fue considerado con limitación del tratamiento del soporte vital. La valoración del ingreso de los pacientes a UCI se realizó en concordancia con las recomendaciones éticas de la SEMICYUC<sup>13</sup>

Los pacientes se diferenciaron según su evolución a los 28 días en 3 grupos: Supervivientes (grupo 1); Fallecidos (grupo 2) y finalmente, aquellos que aún permanecían en UCI a los 28 días (Grupo 3).

Principales definiciones:

- Neumonía grave por SARS-CoV-2: fue definida según las consideraciones del Ministerio de Sanidad de España<sup>14</sup>, como la existencia de cuadro clínico compatible con fiebre (Tº corporal > 38ºC), tos, dolor de garganta, mialgias y síntomas gripales con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 y presencia de insuficiencia respiratoria aguda, con infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax que requiere ingreso en UCI.
- Co-infección bacteriana: Fue considerada en pacientes con confirmación de COVID-19 en los cuales el cultivo de muestra respiratoria baja (Broncoaspirado [BAS] o lavado broncoalveolar[BAL] obtenida dentro de las primeras 24 horas de ingreso, demostró aislamiento de un microorganismo patógeno, en concentraciones superiores a los puntos de corte definidos para cada técnica<sup>15</sup>
- Neumonía asociada a ventilación mecánica(NAV): fue definida de acuerdo a las nuevas guías de ATS/IDSA<sup>16</sup>, en aquellos pacientes que desarrollan cuadro clínico compatible, con aumento de los infiltrados radiológicos, cambio en el aspecto de las secreciones y cultivo positivo de muestra (BAS o BAL) para microorganismos patógenos en concentraciones superiores a los puntos de corte definidos para técnica, en una muestra obtenida después de 48 horas de inicio de la VM.

- Cálculo de la tasa de incidencia de NAV por cada 1,000 días ventilador: Se expresa en forma de densidad (número de casos por cada día-persona-exposición) y se calculó mediante la siguiente fórmula: Tasa de incidencia = Número de casos de neumonía asociada al uso de ventilador mecánico durante el periodo de estudio / Total de días-persona-exposición a ventilador mecánico en la población durante el periodo de estudio \* 1000
- Fracaso de la OAF: Se consideró fracaso de la OAF a la necesidad de intubación inmediata y ventilación mecánica posterior. El criterio de necesidad de IOT fue clínico y gasométrico y quedo a cargo del médico tratante.
- Shock al ingreso: Se consideró presencia de shock al ingreso, a la necesidad de cualquier dosis de noradrenalina dentro de las primeras 6 horas de ingreso, para mantener la presión arterial media, una vez se ha realizado la resucitación de volumen necesaria guiada por parámetros dinámicos o bien por ecocardiografía.
- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): Fue clasificado según la definición de Berlín<sup>17</sup> en 2 grupos: severo/moderado y leve.
- La disfunción renal aguda se determinó según la clasificación RIFLE<sup>18</sup> en las tres categorías definidas.

Para las comorbilidades y el resto de las definiciones se han utilizados los criterios publicados con anterioridad<sup>19</sup>

#### Análisis estadístico

Dado las características del estudio no se realizó el cálculo del tamaño muestral por lo cual el tamaño de la muestra es igual al número de pacientes ingresados durante el periodo de estudio. Las variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartil (RIC), las variables categóricas se expresan como número de casos y sus porcentajes. La diferencia en la distribución de las variables consideradas entre los grupos de pacientes, se estudiaron mediante “chi” cuadrado o test exacto de “Fisher” (Variables categóricas). Las diferencias entre medianas se determinaron mediante el test de

Wilcoxon o U de Mann-Whitney (no paramétricos). Dado el número limitado de casos no se ha realizado análisis multivariados para las comparaciones. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . El análisis se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 25.0 (IBM).

## Resultados

### *Características Generales*

Desde el 1 de febrero hasta el 14 de abril de 2020, 380 casos de COVID-19 fueron diagnosticados en nuestro hospital, de ellos 43(11.3%) requirieron ingreso en UCI por la presencia de insuficiencia respiratoria aguda y son motivo del presente análisis. Diecisiete pacientes (39,5%) fueron ingresados desde el servicio de Medicina Interna, 15(34,9%) derivados desde otros hospitales y 11(25,6%) desde el departamento de urgencias de nuestro hospital. Aunque los pacientes recibieron oxigenoterapia convencional y en algunas ocasiones OAF antes del ingreso a nuestra UCI, estos datos no están disponibles para su análisis. La mediana de tiempo desde el ingreso al hospital hasta la UCI fue de 1 (0,0-3,0) día.

Las características basales de los pacientes se pueden observar en la Tabla 1. Al momento del análisis 28 pacientes fueron dados de alta vivos (Grupo 1= 65,1%), 10 pacientes fallecieron (Grupo 2= 23,3%) y 5 (Grupo 3= 11,6%) permanecen ingresados. La mediana de días hasta la muerte fue de 23 (RIC: 11-40) días, y un solo paciente (2,3%) falleció dentro de las primeras 24 horas de ingreso. La estancia media en UCI para pacientes del Grupo 1 fue de 27 días (RIC 13-34).

En general, los pacientes fueron jóvenes (65 años), predominantemente hombres, con un nivel de gravedad elevado, como lo expresan los valores medianos de APACHE (18) y SOFA (6). Se observó un incremento significativo ( $p=0.02$ ) de la mortalidad según los cortes de edad establecidos: 18 a 45 años (0%); 46-64 años (13,3%), 65-75 años (35,3%) y mayor de 75 años (66,7%). La mortalidad de los pacientes mayores de 75 años fue precoz, en la primera semana (Figura 1)

En el 44% de los pacientes no se registraron comorbilidades. Ningún trabajador de la salud de nuestro hospital fue ingresado en UCI afectado por COVID-19 dentro del periodo de observación. Las principales comorbilidades fueron la HTA (30,2%) y la obesidad (25,6%), seguida de la diabetes

mellitus (18,6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC: 9,3%) y cardiopatía isquémica (9,3%). Dentro de los 13 pacientes con HTA, 7 pacientes (53,8%) tenían antecedentes de medicación relacionada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA; n=2) o de antagonistas del receptor de angiotensina (ARA, n=5). Solamente la presencia de shock al ingreso fue más frecuente en pacientes fallecidos (80%) respecto del grupo superviviente (Grupo 1= 42,9%) (Tabla 1). Las otras variables consideradas no lograron diferencias con significación estadística entre los grupos.

#### *Tratamiento*

El tiempo desde inicio de los síntomas hasta la primera dosis de antiviral fue prolongado con una mediana de 8 días (RIC: 6-10), sin observarse diferencias entre los grupos. Lopinavir/ritonavir fue administrado en 40 (93%) pacientes, con una duración mediana de solo 5 días (RIC: 3,5-10) debido a complicaciones relacionadas con la elevación marcada de las transaminasas, lo cual condicionó retirada del tratamiento. Hidroxicloroquina se administró a 39(90,7%) pacientes con una duración mediana de 5 días. Interferón B-1b solo se administró en 15 pacientes (34,9%) por problemas de disponibilidad del fármaco y solo 2 pacientes (4,7%) recibieron tocilizumab en otros centros, antes de su derivación a nuestra UCI. (Tabla 1). No se consideró la administración de corticosteroides dentro del tratamiento para la COVID-19. Su administración se realizó al ingreso en UCI en 1(2,3%) solo paciente para continuar su tratamiento crónico. Cinco pacientes (11,6%) recibieron metilprednisolona como tratamiento de rescate por infiltrados pulmonares persistentes después de la segunda semana de estancia y 4(9,3%) recibieron la medicación por otras causas como plaquetopenia (n=1), anemia hemolítica (n=1) y rash cutáneo (n=2).

#### *Asistencia ventilatoria*

Todos los pacientes necesitaron algún tipo de asistencia ventilatoria durante las primeras horas de ingreso a UCI. La OAF fue utilizado como tratamiento inicial de la insuficiencia respiratoria por COVID-19 en 27 pacientes (62,7%). Sin embargo, a las 24 horas sólo 4 de los pacientes respondieron favorablemente, lo cual equivale a una frecuencia de fracaso del 85,2% (4/27). Al día 7, sólo 2 pacientes mantenían OAF y estos fueron dados de alta como supervivientes, sin requerir otro tipo de

soporte respiratorio. La mediana de tiempo hasta el fracaso del OAF fue de 8 horas (RIC: 6-20 horas). Todos los pacientes que fracasaron fueron posteriormente intubados y ventilados. La VMI fue empleada como primera opción de tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda en 16 pacientes (37,2%). Sin embargo, durante las primeras 24 horas, 37 (86%) de los 43 pacientes estaban ventilados y finalmente a los 7 días, 41 (95%) necesitaron VMI. De los pacientes en VMI, 34(82%) requirieron al menos un episodio de ventilación en prono, con una mediana de 3 (1-5) maniobras por paciente, aunque algunos recibieron más de 10 periodos de ventilación en prono. Solo un paciente (2,3%) fue derivado al hospital de referencia para realizar ECMO, el cual finalmente falleció. La mediana de días de VMI fue de 27 días (RIC:15-38), y similar en sobrevivientes (23 días [RIC: 12-30]) y fallecidos (27 días [RIC:13-38, p=0,37]. De los 37 pacientes que requirieron VMI, 32 (86,5%) han completado la evolución en UCI al momento del análisis, con una mortalidad cruda del 28.1% (9/32), superior respecto de aquellos pacientes que no requirieron VMI en las primeras 24 horas (16,6%, p=0,55). El 93% (40/43) de los pacientes cumplieron criterios de SDRA, siendo en 32 (74.4%) moderado/severo y en 8 (18,6%) leve. De los 32 pacientes con SDRA moderado/severo, 27 (72,9%) recibieron VMI a las 24 horas, pero 4 (14,8%) se mantuvieron con OAF y 1 paciente con mascara facial con reservorio. La totalidad de los pacientes con SDRA leve necesitaron VMI a las 24 horas.

Independiente del soporte respiratorio recibido, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mediana al ingreso de los pacientes fue de 165 (RIC: 125-210), la cual se incrementó significativamente hasta el día 7º llegando a 194 (153-285, p=0.05). Un comportamiento similar de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> se observó en los supervivientes, aunque sin lograr significación (p=0,07), mientras que en los fallecidos la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> se redujo discretamente después de 7 días a pesar del tratamiento (Tabla2)

#### *Infección bacteriana y tratamiento antimicrobiano (ATB)*

El 11,6% (n=5) de los pacientes recibieron ATB al ingreso a UCI por sospecha clínica de co-infección bacteriana. Cuatro pacientes recibieron ceftriaxona más macrólido y un paciente piperacilina /tazobactam más macrólido. No se obtuvo aislamiento de microorganismos patógenos en muestras respiratorias profundas (BAS =5) de esos pacientes. En todos los pacientes el antígeno urinario para

*S.pneumoniae* y *Legionella* spp. fue negativo, así como el broncoaspirado y los hemocultivos realizados al ingreso a UCI. No se observó presencia de co-infección bacteriana en nuestra serie. La mediana de PCT al ingreso fue de 0,45ng/mL (RIC: 0,04-2,45), mientras que la mediana de PCR fue de 23 mg/dL (RIC: 10-28). Por el contrario, 13 de los 43 pacientes (30,2%) desarrollaron NAV, lo cual equivale a una incidencia de 13,3 casos/ 1000 días de VMI. Los microorganismos aislados fueron *S.anginosus* (n=3), *P.aeruginosa* (n=3), *S.aureus* sensible a la meticilina (n=2), *E.coli* (n=1), *S.oralis* (n=1), *K. pneumoniae* (n=1), *E. faecalis* (n=1) y *Corynebacterium* spp (n=1). No se observó aislamiento de *Aspergillus* spp. en ninguna de las muestras respiratorias procesadas.

#### Discusión

Nuestro estudio describe la evolución de 43 pacientes graves con COVID-19 durante las primeras 4 semanas en una UCI de un hospital de tercer nivel. A pesar del reducido número de pacientes, nuestros resultados son de gran interés, dado la falta de conocimiento en la evolución de esta nueva enfermedad y las diferencias en las características de los pacientes. Una de los principales hallazgos de nuestro estudio fue que, 1 de cada 2 pacientes ingresados no presentaron comorbilidades mayores. Este hallazgo es similar al observado en otros estudios<sup>8-11</sup>, los cuales informan ausencia de comorbilidades en más del 60% de los pacientes. De forma similar a lo observado en la pandemia por Gripe A(H1N1)pdm09<sup>20</sup>, la obesidad fue una comorbilidad muy frecuente en nuestros pacientes. Por el contrario, la obesidad no se menciona en los estudios realizados en China<sup>9</sup> ni Italia<sup>3</sup>, pero si en la experiencia de Vitoria<sup>7</sup> y en una reciente publicación de USA<sup>21</sup> un con un nivel aún superior de obesos en sus pacientes (41,7%). Esto podría dificultar la extrapolación directa de los resultados internacionales<sup>3,8-11,21,22</sup> al tratarse de poblaciones diferentes.

Otro de los hallazgos relevantes fue que, la mortalidad observada (23,2%) en nuestra serie, fue inferior a observada en el estudio de Vitoria<sup>7</sup> (31%), a pesar de una edad y gravedad semejante de los pacientes y similar frecuencia de VMI (94%). Diferentes publicaciones también informan una mortalidad más elevada. En el estudio de Yang X y col<sup>9</sup>, la mortalidad global fue 61,5%, pero al considerar los pacientes en VMI, la misma ascendió hasta el 81% (30/37), considerablemente mayor

que la observada en nuestro estudio (28,1%). Hay que remarcar que, en dicho estudio, de los 52 pacientes críticos, solo 22 (42%) recibieron VMI. Aunque los autores no informan del tiempo desde el fracaso otras técnicas de oxigenación hasta la implementación de VMI, la elevada mortalidad de los pacientes en VMI, hace suponer un importante retraso en la intubación orotraqueal. Por su parte, Wu C y col<sup>10</sup>, comunican una mortalidad global del 21,9%. En este estudio, de los 210 pacientes incluidos, 165 (78,5%) recibieron algún tipo de soporte respiratorio, pero también es notoria, la baja frecuencia de utilización de VMI (3%) en los pacientes, mientras que casi la mitad (48,8%) recibieron cánulas nasales y el 30% VNI. Asimismo, el estudio de Grasselli G y col<sup>4</sup> realizado en Italia, comunica una mortalidad del 26%. Este estudio, aunque no menciona escalas de gravedad, parece incluir una población más similar a nuestra serie ya que, de los 1591 pacientes, 1287 (80%) ingresaron en UCI y de ellos, el 89% requirieron VMI. Aunque los autores asocian la mortalidad con la edad, la mediana de edad no fue diferente a la de nuestra población (63 vs. 65 años). En Nueva York<sup>21</sup>, de los 5700 pacientes con COVID-19, solo el 6,5%(n= 373) fueron ingresados en UCI y 320 de estos (85,8%) requirieron VMI. La mortalidad en este subgrupo fue muy elevada (88,1%). Mortalidad similar a la observada por Arentz M y col<sup>22</sup> en una pequeña población de 21 pacientes. La elevada mortalidad en esta serie podría relacionarse, con una mediana de edad sensiblemente mayor que en la mayoría de las comunicaciones (70 años, RIC 40-92). Contrariamente a estos hallazgos, nuestra mortalidad fue marcadamente superior, a la observada en el estudio de Guan W y col<sup>8</sup> de solo el 1,4%. En este estudio, la mayoría de los 1099 pacientes fueron considerados como no graves (ninguno requirió ventilación). En aquellos considerados graves (15,7%; 173/1099) la mortalidad fue del 8,1%, a pesar que, dentro de estos pacientes solo 25(2,2%) recibieron VMI. Resulta evidente que los estudios internacionales, incluyen otro tipo de población y especialmente otro tipo de asistencia ventilatoria, lo cual hace muy difícil trasladar esa experiencia a nuestro medio, y sus datos deben ser interpretados cuidadosamente.

Otro hallazgo de interés, fue observar que, a pesar de las recomendaciones en contra de su uso<sup>12</sup>, el OAF fue iniciado en más del 60% de los pacientes como primera línea de tratamiento. Sin embargo,

en más del 85% de los casos se observó fracaso. Aunque con los datos disponibles, no podemos evaluar el impacto del retraso en la intubación en relación con la evolución, es posible que un gap de 8 horas desde el fracaso de OAF hasta la intubación, no haya afectado considerablemente la evolución, considerando la mortalidad observada.

Un dato preocupante fue observar una elevada tasa de NAV (30% o 13 casos/1000 días de VMI), la cual duplica ampliamente la tasa habitual de nuestra UCI. Esta frecuencia es superior a la comunicada por Xang X et al<sup>9</sup> (13,5%), aunque los autores no indican días de exposición al riesgo por lo cual es difícil realizar comparaciones. La urgencia del trabajo durante la pandemia, la utilización de equipos de protección individual, la rotación de personal poco entrenado, así como una disminución en las medidas de prevención de la NAV, pueden ser las razones que justifiquen este incremento. Sin embargo, esta elevada incidencia deberá ser confirmada con otros estudios.

Finalmente, nuestros datos muestran que en los pacientes fallecidos la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de ingreso no tubo mejoría a los 7 días a pesar del tratamiento. En supervivientes, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> se incrementó a los 7 días, por lo cual podemos hipotetizar que, la falta de mejoría de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a la semana de tratamiento podría ser un factor pronóstico a considerar en nuevos estudios.

Es evidente que nuestro estudio tiene importantes limitaciones que deben ser remarcadas. La primera de ellas y posiblemente la más importante, es el bajo número de pacientes incluidos. Debido a ello, es posible que no puedan evidenciarse diferencias entre grupos por un error de tipo I. Sin embargo, dado las características novedosas de esta pandemia, nuestros datos aportan valor al conocimiento, aunque los hallazgos deberán ser confirmados por estudios con mayor número de pacientes. Segundo, nuestros resultados describen la evolución en un tipo especial de UCI y posiblemente no pueda ser generalizado a otras áreas u otras UCIs. Es evidente que tanto la indicación de ingreso en UCI, así como la complejidad de la asistencia brindada a los pacientes, es muy variable entre centros y países por lo cual, esta información deberá ser analizada cuidadosamente en cada estudio.

En conclusión, nuestros datos sugieren que a pesar de describir la evolución de una población con edad no muy avanzada y con bajo nivel de comorbilidades, la COVID-19 requiere con elevada frecuencia de ventilación mecánica invasiva por SDRA, presenta una alta incidencia de fracaso del OAF y una elevada mortalidad. La falta de mejoría de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> después de una semana de tratamiento activo, podría considerarse como una variable asociada a la mortalidad precoz, aunque estos datos deberán ser confirmados en futuros estudios.

#### Bibliografía

- 1.- . <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- 2.- Ferrer R. Pandemia por Covid-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. *Medicina Intensiva* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.002>
- 3.- Rascado Sedes P, Ballesteros Sanz MA, Bodí Saera MA, Carrasco Rodríguez-Rey LF, Castellanos Ortega A, Catalán M et al. Plan de contingencia para los servicios de medicina intensiva frente a lapandemia COVID-19 . *Medicina Intensiva* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.006>
- 4.- 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- 5.-Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 6.- [www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2023.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2016%20de%20abril%20de%202020.Pdf](http://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2023.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2016%20de%20abril%20de%202020.Pdf)
- 7.- Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-Cov-2 in Spanish Intensive Care: Early Experience with 15-day Survival In Vitoria, *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>
- 8.- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Eng J Med* 2020, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- 9.- 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, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- 10.- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

- 11.- World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [consultado 14-4-2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
- 12.- [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_ah\\_COVID-19.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf)
- 13.- Rubio O, Estella A, Cabre L, Saralegui-Reta I, Martín MC, Zapata L, et al. Recomendaciones éticas para la toma de decisiones difíciles en las unidades de cuidados intensivos ante la situación excepcional de crisis por la pandemia por COVID-19: revisión rápida y consenso de expertos. *Medicina Intensiva* 2020, DOI: 10.1016/j.medin.2020.04.006)
- 14.- Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización; 4 de abril 2020. [https://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200404\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200404_ITCoronavirus.pdf), acceso 14/04/2020
- 15.- Martín-Loeches I, Schultz MJ, Vincent JL, Álvarez-Lerma F, Bos LD, Sole-Violan J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* 2017; 43:48–58)
- 16.- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:e61–e111
- 17.- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. ARDS Definition Task Force, *JAMA.* 2012; 307:2526-33.
- 18.- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:R204–R212. doi: 10.1186/cc2872.
- 19.- Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, Gómez J, Sole-Violan J, Díaz E et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med.* 2018 ;44(9):1470-1482.
- 20.- Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, Del Mar Martín M, Pozo JC et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest* 2011;139(2):382-386
- 21.- 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, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- 22.- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>

Pie de figuras

Figura 1: Distribuciones de supervivencia (Kaplan-Meier) para los distintos niveles de corte edad establecidos para los pacientes incluidos.