



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Características sociodemográficas, clínicas y
evolutivas de los pacientes críticos con
bronconeumonía COVID-19 según las diferentes
olas de la pandemia

AUTOR/A M.^a DOLORES DEL BAÑO ALEDO

DIRECTOR/ES JOSE LUIS AGUAYO ALBASINI
ANDRES CARRILLO ALCARAZ

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Características sociodemográficas, clínicas y evolutivas de los pacientes críticos con bronconeumonía COVID-19 según las diferentes olas de la pandemia

AUTOR/A M.^a DOLORES DEL BAÑO ALEDO

DIRECTOR/ES JOSE LUIS AGUAYO ALBASINI
ANDRES CARRILLO ALCARAZ

2025



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D^a. M^a Dolores del Baño Aledo, habiendo cursado el Programa de Doctorado Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Características sociodemográficas, clínicas y evolutivas de los pacientes críticos con bronconeumonía COVID-19 según las diferentes olas de la pandemia

y dirigida por:

D.: Jose Luis Aguayo Albasini
D.: Andrés Carrillo Alcaraz
D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 11 de Junio de 2025

(firma)

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

Código seguro de verificación: RUxFMnOU-ZKwTooka-n5NyHsTM-Im9VzEiN

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

*A mis padres, a mis hermanos,
a Alma, Lola, Carmen, Luisa,
Lina y Julia*

AGRADECIMIENTOS

Al tutor y director de esta tesis, Dr. Aguayo, por su ayuda en la elaboración de este trabajo y por los años compartidos durante nuestra labor profesional en el Hospital Morales Meseguer y que han sido un verdadero privilegio.

Al Dr. Carrillo, artífice de este trabajo, y que sin su ayuda, colaboración y supervisión no habría podido realizar. Gracias también al Dr. Carrillo, he podido realizar mi labor durante todos estos años en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Morales Meseguer. Andrés, has sido mi maestro, además de un magnífico compañero. El haberte conocido ha supuesto que mi vida haya sido mejor, me has enseñado y guiado profesionalmente, y, gracias a ti, cuando he tenido problemas, el trabajo no ha sido uno de ellos. Gracias Andrés.

Al Dr. Sánchez Nieto, mi otro maestro profesional y además amigo. Gracias Juanmi.

A la Dra. M.^a Elena del Baño, por su ayuda en la confección y diseño de este trabajo.

A los compañeros que empezamos a poner en marcha la unidad de cuidados intensivos del Morales, con esfuerzo, muchas guardias, pero también con ilusión y muchas risas. Muchas gracias al jefe Gumersindo González Díaz y a Andrés Carrillo, Pedro Jara, Paco García Córdoba, Lola Rodríguez y Antonio Esquinas.

A mis compañeros y sobre todo compañeras, mucho más numerosas, de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Morales Meseguer, tanto médicos como personal de enfermería, auxiliar y resto de personal adscrito a la unidad, nunca os agradeceré bastante vuestra ayuda profesional y personal.

A los pacientes, verdaderos protagonistas de este trabajo, y en los que ponemos, cada día, nuestro esfuerzo y conocimiento a su servicio. A sus familias, que sufrieron especialmente en la época de la pandemia.

ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

%	Por ciento
ACE II	Enzima convertidora de angiotensina II
ACV	Accidente cerebrovascular
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALI	Lesión pulmonar aguda
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARA II	Antagonista del receptor de la angiotensina II
ARN	Ácido ribonucleico
BIPAP	Ventilación con doble nivel de presión positiva en la vía aérea
CID	Coagulación intravascular diseminada
cmH2O	Centímetros de agua
CMV	Citomegalovirus
CO2	Dióxido de carbono o anhídrido carbónico
CoV	Coronavirus
COVID 19	Enfermedad producida por Coronavirus 2019
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CVC	Catéter venoso central
CRS	Síndrome de liberación de citocinas
Ct	Umbral del ciclo
dI	Decilitro
DRNI	Dispositivos respiratorios no invasivos
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EPAP	Presión positiva espiratoria en la vía aérea
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FC	Frecuencia cardíaca
FDA	Food & Drug Administration
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
FR	Frecuencia respiratoria
FRA	Fracaso renal agudo
GOT	Glutámico oxalacético transaminasa
GPT	Glutámico pirúvica transaminasa
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb	Hemoglobina
HCO3	Bicarbonato
HDA	Hemorragia digestiva alta
HTA	Hipertensión arterial
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%

IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IOT	Intubación orotraqueal
IPAP	Presión positiva inspiratoria en la vía aérea
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda
ITU	Infección del tracto urinario
JAK	Inhibidores de la Janus cinasa
Kg	Kilogramo
l	Litro
LDH	Lactato deshidrogenasa
LINFOCITOS TH	Linfocitos colaboradores
LINFOCITOS TC	Linfocitos citotóxicos
l/m	Litros por minuto
lpm	Latidos por minuto
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
m ²	Metro cuadrado
μ	Microgramo
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercurio
NAVM	Neumonía asociada a la ventilación mecánica
NK	Natural killer
nm	Nanómetro
O ₂	Oxígeno
OAFCN	Oxígeno alto flujo con cánula nasal
OMS	Organización mundial de la salud
ONI	Orden no intubación
OR	Odds ratio
PaO ₂ /FiO ₂	Relación entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno
PAm	Presión arterial media
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PaCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono
PCR	Proteína C reactiva/Reacción de la polimerasa en cadena
PEEP	Presión positiva al final de la espiración

RASS	Escala de agitación-sedación de Richmond
RIQ	Rango intercuartil
rpm	Respiraciones por minuto
RT-PCR	Transcripción inversa-Reacción de la polimerasa en cadena
SaO2	Saturación arterial de oxígeno
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SAPS III	Simplified Acute Physiology Score III
SARS-CoV2	Severe acute respiratory síndrome coronavirus 2
SDRA	Síndrome distrés respiratorio agudo
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assessment
spp	Especies
SPCI	Síndrome postcuidados intensivos
SpO2	Saturación periférica de oxígeno
TAC	Tomografía axial computarizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEPT	Trastorno de estrés postraumático
TL	Tasa de letalidad
TNF	Factor de necrosis tumoral
TRR	Terapias de reemplazo renal
TVP	Trombosis venosa profunda
U	Unidades
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VIH	Virus inmunodeficiencia humana
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VNI	Ventilación no invasiva
V/Q	Ventilación/perfusión
vs	Versus (contra)

INDICE

INDICE GENERAL

CAPITULO I. INTRODUCCION	1
I.1. Bronconeumonía COVID-19 en pacientes críticos	3
I.1.1. Definición	3
I.1.2. Etiología	3
I.1.3. Fisiopatología	6
I.1.4. Manifestaciones clínicas	16
I.1.5. Complicaciones	22
I.1.6. Diagnóstico.....	26
I.1.7. Tratamientos	31
I.1.7.a. Tratamiento farmacológico.....	31
I.1.7.b. Tratamiento ventilatorio.....	34
I.1.8. Mortalidad y Pronóstico	42
I.2. Evolución epidemiológica de la pandemia	45
I.2.1. Definición de olas	45
I.2.2. Variantes del virus	47
I.2.3. Estudios clinicos que analizan las diferencias según la ola de la pandemia	48
I.2.3.a. Estudios generales.....	49
I.2.3.b. Estudios extrahospitalarios.....	54
I.2.3.c. Estudios hospitalarios.....	56
I.2.3.d. Estudios en pacientes críticos	84
I.2.3.e. Revisión sistemática y metaanálisis	114
CAPITULO II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	137
II.1. Objetivo primario	139
II.2. Objetivos secundarios	139
CAPITULO III.MATERIAL Y METODOS	141
III.1. Tipo y ámbito del estudio.....	143
III.2. Selección de pacientes	143
III.3. Terapias y procedimientos empleados	144
III.3.1. Soporte respiratorio.....	144
III.3.2. Tratamiento farmacológico.....	152
III.3.3. Protocolo analítico y microbiológico.....	153
III.3.4. Consulta post-UCI.....	153
III. 4. Variables analizadas	155

III.5. Análisis estadístico	180
CAPITULO IV. RESULTADOS	181
IV.1. Relación entre las características sociodemográficas y las olas	183
IV.1.1. Distribución de los pacientes y momento del ingreso	183
IV.1.2. Estado de vacunación previa.....	184
IV.1.3. Áreas sanitarias de procedencia y origen geográfico de los pacientes	187
IV.1.4. Características sociodemográficas	187
IV.2. Características de los pacientes previas al ingreso en UCI	191
IV.2.1. Orden de no intubación	191
IV.2.2. Antecedentes personales y medicación crónica previa	191
IV.2.3. Atención sanitaria previa	191
IV.3. Características al ingreso en UCI	196
IV.3.1. Síntomas y analítica	196
IV.3.2. Tiempo entre los síntomas e ingreso y procedencia de los pacientes	202
IV.3.3. Dispositivos respiratorios	202
IV.3.4. Índices de gravedad	205
IV.3.5. Pruebas de imagen	205
IV.4. Parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios	208
IV.5. Modos, interfaz y parámetros respiratorios	212
IV.6. Uso y duración de los diferentes soportes respiratorios	216
IV.7. Complicaciones	221
IV.7.1. Complicaciones de los dispositivos respiratorios	221
IV.7.2. Desarrollo de complicaciones infecciosas	222
IV.7.3. Desarrollo de complicaciones no infecciosas	225
IV.8. Tratamientos	228
IV.8.1. Dispositivos y tratamientos especiales	228
IV.8.2. Corticoides y antibióticos	228
IV.8.3. Otros tratamientos	232
IV.9. Desenlaces	232
IV-10. Índices de predicción de fracaso de la VNI en las diferentes olas	238
IV.11. Seguimiento de los pacientes	240
CAPITULO V. DISCUSIÓN	245
V.1. Generalidades	247
V.2. Carga asistencial. Ingresos en UCI en las diferentes olas.....	251

V.3. Características sociodemográficas	253
V.4. Características de las pacientes previas al ingreso	255
V.5. Características de los pacientes al ingreso en UCI	256
V.5.1. Síntomas clínicos	256
V.5.2. Parámetros de laboratorio al ingreso en el hospital y al ingreso en UCI	257
V.5.3. Procedencia de los pacientes y tiempos inicio de los síntomas e ingreso	257
V.5.4. Dispositivos respiratorios antes y al ingreso en UCI	258
V.6. Índices de gravedad	259
V.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios	259
V.8. Soporte respiratorio no invasivo	261
V.8.1. Modos, interfaz y parámetros respiratorios	261
V.8.2. Modos y duración DRNI	263
V.8.3. Complicaciones DRNI	265
V.9. Complicaciones	266
V.9.1. Infecciosas	266
V.9.2. No infecciosas	267
V.10. Tratamientos	269
V.10.1. Dispositivos	269
V.10.2. Tratamientos médicos	270
V.11. Desenlaces	272
V.12. Índices de predicción de fracaso de la VNI	274
V.13. Seguimiento de los pacientes	275
V.14. Fortalezas y debilidades	277
CAPITULO VI. CONCLUSIONES	279
CAPITULO VII. ANEXOS	283
CAPITULO VIII. BIBLIOGRAFIA	307

INDICE DE TABLAS

Tablas de introducción

Tabla 1. Estudios realizados en la población general

Tabla 2. Estudios realizados en pacientes ambulatorios

Tabla 3. Estudios realizados en pacientes hospitalarios. Estudios unicéntricos

Tabla 4. Estudios realizados en pacientes hospitalarios. Estudios multicéntricos

Tabla 5. Estudios realizados en pacientes críticos. Estudios unicéntricos

Tabla 6. Estudios realizados en pacientes críticos. Estudios multicéntricos

Tablas de diferentes variables de los pacientes relacionadas con las olas de la pandemia

Tabla 1. Distribución de los pacientes

Tabla 2. Momento de ingreso

Tabla 3. Estado vacunal COVID y gripe

Tabla 4. Áreas sanitarias

Tabla 5. Origen geográfico

Tabla 6. Variables sociodemográficas

Tabla 7. Ordenes de no intubación y sus causas

Tabla 8. Antecedentes personales

Tabla 9. Medicación domiciliaria

Tabla 10. Atención sanitaria previa al ingreso

Tabla 11. Sintomatología

Tabla 12. Valores analíticos bioquímicos

Tabla 13. Valores analíticos de hemograma y coagulación

Tabla 14. Procedencia de los pacientes y tiempo entre inicio de síntomas e ingreso

Tabla 15. Soporte respiratorio antes y al ingreso en UCI

Tabla 16. Índices de gravedad

Tabla 17. Parámetros radiográficos

Tabla 18. Parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos

Tabla 19. Parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos pacientes con OAFCN

Tabla 20. Parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos pacientes con VNI primera línea

Tabla 21. Parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos pacientes con VNI postextubación

Tabla 22. Parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos pacientes con VMI de primera línea

Tabla 23. Modos, interfaz y parámetros respiratorios en pacientes con VNI primera línea /tras fracaso OAFCN

Tabla 24. Modos, interfaz y parámetros respiratorio en pacientes con VNI postextubación

Tablas de los diferentes dispositivos respiratorios relacionados con las olas de la pandemia

Tabla 25. Uso y duración de los diferentes soportes respiratorios

Tabla 26. Complicaciones OAFCN

Tabla 27. Complicaciones VNI postextubación

Tabla 28. Complicaciones VNI primera línea /tras fracaso OAFCN

Tablas de complicaciones de los pacientes relacionadas con las olas de la pandemia

Tabla 29. Complicaciones infecciosas

Tabla 30. Complicaciones no infecciosas

Tabla 31. Localización hemorragias graves

Tablas de dispositivos y tratamientos recibidos por los pacientes en relación con las olas de la pandemia

Tabla 32. Dispositivos y tratamientos especiales

Tabla 33. Corticoides y antibióticos al ingreso

Tabla 34. Tratamientos farmacológicos

Tablas de mortalidad en relación con las olas de la pandemia

Tabla 35. Desenlaces

Tabla 36. Mortalidad y estancias en pacientes con éxito y fracaso de VNI primera línea o tras fracaso de OAFCN

Tabla 37. Causas de muerte

Tabla 38. Relación de la mortalidad entre cada ola con respecto al resto

Tabla 39. Índices de predicción de fracaso de VNI en las diferentes olas

Tablas de desenlaces en la consulta post-UCI en relación con las olas de la pandemia

Tabla 40. Primera consulta post-UCI

Tabla 41. Segunda consulta post-UCI

Tabla 42. Tercera consulta post-UCI

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación taxonómica de los coronavirus

Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes en UCI

Figura 3. Evolución de los pacientes según el soporte respiratorio utilizado

Figura 4. Diagrama de flujo de pacientes en el seguimiento tras alta

I. INTRODUCCION

I.1. BROCCONEUMONIA COVID-19 EN PACIENTES CRITICOS

I.1.1. Definición

La neumonía COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), es la infección del parénquima pulmonar por el virus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory síndrome coronavirus 2), esta infección vírica se caracteriza por una activación, a veces excesiva, del sistema inmune innato. Cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar al virus eficazmente, se produce daño tisular pulmonar, con una activación de granulocitos y macrófagos, así como una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. Esta inflamación produce estrés oxidativo que daña y necrosa las células alveolares, aumenta la permeabilidad endotelial y epitelial provocando edema por acúmulo de líquido alveolar rico en proteínas, todo esto, favorece aún más el estado proinflamatorio, lo que se traduce en daño de la membrana alveolocapilar y del intersticio alterándose el intercambio gaseoso produciendo hipoxia y fallo respiratorio, infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que en sus casos más graves evoluciona a fibrosis pulmonar¹.

I.1.2 Etiología

Los coronavirus pertenecen al orden de los Nidovirales, a la familia Coronaviridae y se clasifican por sus características genéticas. Estas son fundamentalmente²:

- 1) Tamaño del genoma de alrededor de 30.000 pares de bases, siendo los virus de ácido ribonucleico (ARN) con los genomas más grandes.
- 2) Expresan muchos genes no estructurales por desplazamiento del marco ribosómico.
- 3) Tienen actividades enzimáticas únicas codificadas dentro de la poliproteína replicasa-transcriptasa.
- 4) Expresan genes downstream, lo que les confiere parecido al ácido ribonucleico mensajero del huésped.

Los coronavirus se clasifican en cuatro géneros, según el grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus, alfa, beta, gamma y delta. Dentro del género beta hay cuatro linajes como se expresa en la Figura 1.

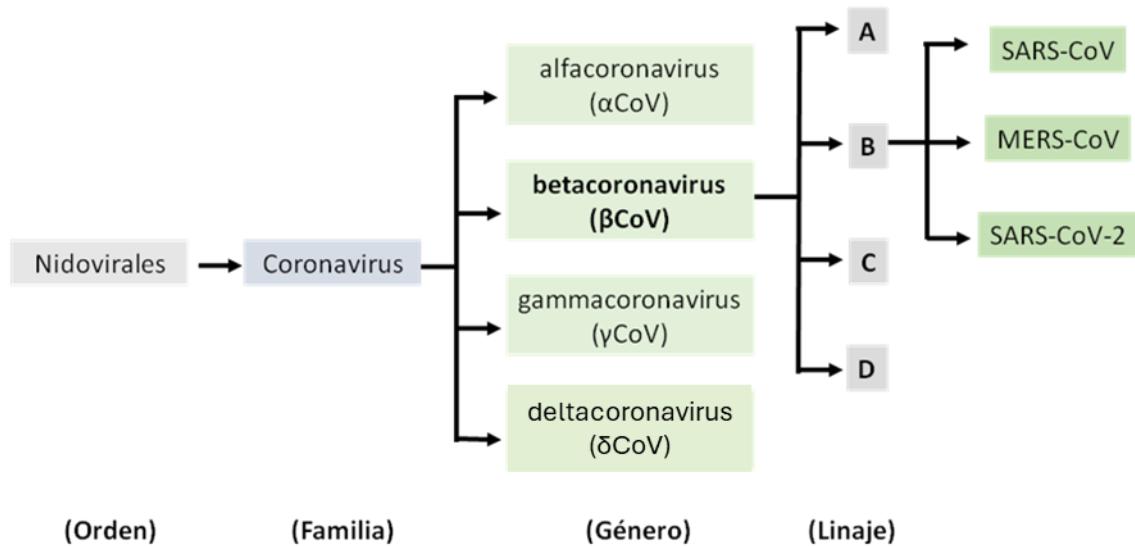


Figura 1. Clasificación taxonómica de los Coronavirus.

Existen tres razones principales para la gran diversidad de coronavirus. En primer lugar, sus genomas son muy plásticos pues la baja diversidad de sus ácidos ribonucleicos polimerasas lleva a altas tasas de mutación de 1 por 1.000 a 10.000 nucleótidos replicados³. En segundo lugar, los coronavirus tienen altas tasas de recombinación de ácido ribonucleico homólogo⁴. En tercer lugar, los coronavirus tienen respecto a otros virus, una capacidad mayor para incorporar nuevos genes de ácido ribonucleico por sus genomas relativamente grandes (aproximadamente de 26 a 32 kilobases). Estos tres factores hacen que se originen diversas cepas y genotipos dentro de una sola especie de coronavirus⁵.

Los coronavirus han producido saltos zoonóticos a humanos desde hace más de 100 años. El primer evento lo produjeron β-coronavirus del linaje A, se cree que el salto zoonótico final fue de bovinos a humanos. En los años 60 se aislaron los primeros coronavirus identificados en humanos, el CoV-OC43 y el HCoV-229E causantes de síntomas como la rinitis y odinofagia indistinguibles de los presentes en un resfriado común, por lo que no supusieron un importante problema de salud⁶. En el año 2003 se identificó el SARS-CoV como agente etiológico patógeno. Este virus saltaba de civetas de las palmeras a humanos⁷. La civeta de las palmeras es un alimento altamente apreciado en China y fue el responsable de la epidemia que se inició en Guandong, China, y que se controló ese mismo año con medidas de cuarentenas. El tercer evento lo produjo un β-coronavirus C, el MERS-CoV que fue el responsable de la infección respiratoria en humanos que generó el síndrome respiratorio del Oriente Medio en 2012 (MERS-CoV). En la actualidad este β-coronavirus está bien adaptado a los humanos⁸. Aunque parece que los murciélagos son los huéspedes naturales de los coronavirus, en un número importante de contagios no se ha

evidenciado relación con la exposición directa a estos mamíferos⁹. Lo más probable es que una sola variante de β -coronavirus en murciélagos saltó a un huésped como dromedarios y civetas, con la consecuente propagación a la población humana. Lógicamente los eventos zoonóticos se facilitan a través de frecuentes interacciones entre huésped intermedio y humano¹⁰.

El más reciente evento zoonótico corresponde al SARS-CoV-2, el cual es casi imposible que surgiera a partir de una manipulación de laboratorio partiendo de un coronavirus relacionado, pues el SAR-CoV-2 se enlaza a la enzima convertidora de la angiotensina II humana de forma distinta a otros coronavirus. Para explicar su origen se cree que o bien existe una selección natural en un animal huésped antes de una transferencia zoonótica al humano o una selección natural en humanos después de la transferencia zoonótica¹¹. Aún no se ha logrado identificar un coronavirus hospedado en un animal que sea lo suficientemente similar como para afirmar de manera inequívoca que se trata del precursor directo del SARS-CoV-2. Los genomas descritos del SARS-CoV-2 indican que todas las cepas aisladas se derivan de un ancestro en común. El SARS-CoV-2 tiene una similitud del 91,02% con el β -coronavirus de pangolín malayo a nivel del genoma total, que es clave en la interacción del coronavirus con el receptor del huésped.

Zhang et al¹² observaron que cinco residuos de aminoácidos clave de la proteína S1 del coronavirus del pangolín malayo estaban involucrados en la interacción con la enzima convertidora de la angiotensina II humana, al igual que los del SARS-CoV-2. Estos resultados permiten tener una certeza alta de que el pangolín malayo es el reservorio del SARS-CoV-2. Junto con todo lo anterior, los coronavirus evolucionan y pueden llegar a presentar recombinaciones genéticas tanto de la especie huésped como al saltar de una especie a otra. Estas recombinaciones entre distintas cepas de coronavirus pueden llevar a coronavirus mutados con un alto grado de patogenicidad y ser potencialmente más letales para los humanos¹³. El análisis comparativo de las secuencias genómicas virales sirve para saber el origen de los coronavirus que infectan al humano y determinar la relación que guardan con otros virus análogos¹⁴. Gracias a estos estudios se ha sabido que la mayoría de los β -coronavirus se hospedan en mamíferos, y los coronavirus humanos se localizan en alguno de estos grupos.

Estructura del virus:

El genoma del SARS-Cov-2 es una cadena simple de ARN. Su tamaño es de aproximadamente 29,9 kilobases (Kb). El material genético está envuelto por una proteína fosforilada, denominada proteína de la nucleocápside (N) y ésta a su vez envuelta por bicapas de fosfolípidos, derivadas del huésped, formando la envoltura viral. En ella están incrustadas tres proteínas estructurales: la proteína de membrana (M), de envoltura (E) y de espícula (spike, S), que caracterizan a estos

INTRODUCCIÓN

virus ya que son proyectadas en la superficie externa. Todo ello para formar partículas esféricas o pleomórficas de 80-120 nm¹⁵⁻¹⁷. La proteína S se compone de dos subunidades funcionales, S1 y S2. La subunidad S1 consiste en un dominio N-terminal (NTD) y un dominio de unión al receptor (RBD) que es la zona con mayor capacidad de variabilidad del virus. La función de la subunidad S1 es unirse al receptor en la célula huésped. La función de la subunidad S2 es fusionar las membranas de los virus y las células huésped. Las subunidades S1 y S2 permiten al virus penetrar y replicarse en dicha célula¹⁸.

I.1.3 Fisiopatología

El estudio de los investigadores Munster y Letko muestra el proceso fisiopatológico que desarrollan los β -coronavirus del linaje B, SARS-CoV y SARS-CoV-2, durante la invasión del receptor y su capacidad de infectar células de diferentes tipos de especies¹⁹. Este estudio evidencia que el procesamiento de la proteasa del huésped durante la entrada viral es una barrera importante para varios β -coronavirus del linaje B y al eludir esta barrera, los virus ingresan a las células humanas a través de un receptor desconocido. También, los autores demostraron cómo los diferentes β -coronavirus del linaje B pueden recombinarse para ingresar a las células humanas y confirmaron que la enzima convertidora de angiotensina II humana es el receptor del SARS-CoV-2.

La enzima convertidora de la angiotensina II (ACE II) está unida a la superficie externa de las membranas de células pulmonares, arteriales, corazón, riñón e intestinos²⁰. El fragmento S2 del SARS-CoV-2, es escindido por una serina proteasa de la superficie celular humana, metaloproteasa transmembrana serina 2, que da como resultado la fusión de las bicapas lipídicas virales y del huésped liberando el complejo de ribonucleoproteína viral en la célula.

La ACE II y la metaloproteasa transmembrana serina 2 son esenciales en las células de las vías respiratorias para la infección por SARS-CoV-2²¹. Después de la entrada, el genoma SARS-CoV-2 inicia la producción de proteínas virales. Las proteínas forman vesículas de replicación a partir de la membrana del retículo endoplásmico de la célula, así protege al ARN de doble cadena sintetizado, de los receptores de patrones citoplásmicos que son los que se encargan de iniciar la cascada que provoca la respuesta inmune.

La infección por el SARS-CoV-2 se transmite principalmente por inhalación de pequeñas gotas que contienen el virus iniciando la infección de las células epiteliales en las vías respiratorias, células epiteliales alveolares (neumocitos tipo 2), células endoteliales y macrófagos alveolares, todos estos tipos celulares presentan en común el receptor ACEII. El virus se replicará en estas

células que serán destruidas, permitiendo la amplificación del ciclo viral y su transmisión a otras células adyacentes, lo que generará una respuesta por parte de los macrófagos alveolares, mastocitos, células dendríticas, natural killer (NK) y otros mecanismos defensivos humorales como el sistema del complemento y anticuerpos.

Los procesos inflamatorios implicados en este proceso fisiopatológico son:

Sistema inmune innato

- Los macrófagos alveolares que liberan citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL) β y 6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-8 que afectarán a la permeabilidad y composición molecular de los endotelios alveolares amplificando la inflamación inicial. Las primeras células que se extravasan son los neutrófilos y los monocitos, siendo estos últimos diferenciados a nuevos macrófagos que reemplazan a los macrófagos alveolares y a nuevas células dendríticas, repoblando de nuevas células inmunes el tejido respiratorio. Las células dendríticas, recogerán partículas del virus, madurarán y migrarán a los órganos linfoides secundarios más cercanos, donde podrán activar a linfocitos T colaboradores y citotóxicos específicos del virus, que proliferarán y serán reclutados entre 6 y 10 días después al epitelio alveolar inflamado, donde se organizará una respuesta defensiva mayor liberando grandes cantidades de citocinas y eliminando las células infectadas. En condiciones normales, toda esta respuesta del sistema inmune es capaz de resolver la infección, eliminar el virus y generar memoria antigénica celular. Sin embargo, el SARS-CoV-2 es capaz de producir un inadecuado comportamiento del sistema inmune que puede determinar que la enfermedad curse de manera grave, crítica e incluso mortal. Un 20% de los pacientes presentan una neumonía grave o crítica que se correlaciona con un estado hiperinflamatorio que se ha definido como «síndrome de liberación de citocinas» (CRS) o «tormenta de citocinas»²². El CRS es el resultado de una fuerte activación de muchas células del sistema inmune que provoca la liberación descontrolada de grandes cantidades de citocinas, que se inicia localmente, pero de manera rápida pasa a la circulación sanguínea. Son muchas las citocinas elevadas en este proceso, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α , TGF- β , G-CSF, MCP1, IP10, MIP-1 α , son algunas de ellas²³. La citocina más crítica identificada es la IL-6, que aumenta en función de la gravedad del paciente e incluso diferencia a los que sobreviven de los que no lo hacen. La elevación de citoquinas como IL-1 β y la IL-6, implica a los macrófagos como principales partícipes de este estado hiperinflamatorio. El CRS está ligado al «síndrome de activación macrofágica» asociado a la

linfocitosis-hemofagocítica, relacionado con distintas enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil, también presente en infecciones y neoplasias, y que produce leucopenia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hiperferritinemia, coagulopatía y desórdenes neurológicos, como en los pacientes graves COVID-19²². Estos pacientes de mal pronóstico experimentan ante el SARS-CoV-2 una tormenta de citocinas autoamplificada y un síndrome de activación macrófagica que provocará el reclutamiento masivo y la migración de células inflamatorias al tejido pulmonar, se liberarán más citocinas, proteasas, radicales libres y óxido nítrico que dañarán gravemente los epitelios y endotelios pulmonares, provocando la descamación de las células alveolares, la formación de una membrana hialina y la extravasación inadecuada de líquidos a través de los endotelios dañados, produciendo edema pulmonar²³. Esto provoca la disminución en la eficiencia del intercambio de gases, dificultad para respirar y la disminución de los niveles de oxígeno en sangre, conduciendo al Síndrome respiratorio agudo (SDRA), al fallo multiorgánico y a la muerte. Además, en los pacientes graves, a diferencia de los moderados, se ha observado la presencia de un exudado fibrinoso que puede conducir a la instauración de fibrosis pulmonar que se ha asociado al comportamiento inadecuado de las subpoblaciones de macrófagos M1 y M2 infiltrados en el pulmón. Los macrófagos M1 son más predominantes en los inicios de una infección vírica, destruyendo al virus e iniciando la inflamación, mientras que los M2 predominan más en la resolución de la respuesta defensiva y la reparación de los tejidos²⁴. Una vez iniciada la respuesta inflamatoria por los macrófagos M1, esta debe ir acompañada de una diferenciación de estos a macrófagos M2 mediada por la presencia de citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- β . El SARS-CoV-2 no solo produce cantidades desmesuradas de IL-6, sino que su presencia está sostenida en el tiempo por la persistencia viral y por la gravedad de la patogénesis. La inadecuada respuesta de los macrófagos M1, la tormenta de citocinas, el daño tisular, serán responsables de un desequilibrio en la diferenciación hacia macrófagos M2 que provocarán un excesivo daño al tejido pulmonar con complicaciones graves, favoreciendo la proliferación y activación de los fibroblastos que producirán fibrosis pulmonar y la consecuente alteración de la función pulmonar.

- Se han encontrado gran cantidad de macrófagos derivados de monocitos en tejido pulmonar, corazón, bazo, órganos linfoides secundarios y riñón en el análisis histológico de enfermos críticos fallecidos. El aumento de monocitos en sangre está relacionado con la gravedad de los pacientes. En la sangre periférica se han descrito tres tipos de

subpoblaciones de monocitos circulantes definidos en función de la expresión de los marcadores de superficie CD14 y CD16. Se ha observado un aumento de monocitos intermedios activados productores de gran cantidad de IL-6 en pacientes críticos que necesitaban ingreso en la Unidad de cuidados Intensivos (UCI)²⁵. Se cree que el grado de infiltración de estos monocitos intermedios activados podría provocar una anómala redistribución tisular en el balance entre macrófagos alveolares y macrófagos derivados de monocitos, que puede ser clave en la respuesta hiperinflamatoria y en el desencadenamiento del CRS, determinando el paso de una neumonía moderada a una grave durante la replicación viral. Se ha observado que estas tres subpoblaciones de monocitos presentan una expresión diferencial en la expresión tanto de la ACE-I como de la ACE-II, envueltas directamente en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona implicadas en la homeostasis vascular y en la alteración de la coagulación. Los macrófagos que expresan ACEII se asocian con una gran liberación de IL-6 con consecuencias en los órganos linfáticos secundarios, produciéndose apoptosis en linfocitos adyacentes provocando parte de la linfopenia severa que ocurre en los pacientes de COVID-19²⁶.

- El papel de los neutrófilos en la COVID-19 no parece tan relevante como el de los macrófagos, pero es una parte fundamental del sistema inmune. Son las primeras células en acudir ante una respuesta inflamatoria en cualquier tejido e inician la liberación de especies reactivas de oxígeno, de trampas extracelulares de neutrófilos y tienen una enorme capacidad fagocítica²⁷. En condiciones de inflamación grave, como en los pacientes con SARS-CoV-2, son los principales responsables del daño endotelial y de tejidos, de trombosis y disfunción de los eritrocitos, que puede llegar a derivar en un shock y a provocar un fracaso multiorgánico²⁸. Estos pacientes presentan también una alteración característica de la ratio neutrófilo/linfocito. Esta alteración de la ratio se explica, en parte, por una linfopenia debida al efecto proapoptótico del incremento de IL-6²⁹. Además, el desequilibrio entre la producción de especies oxidantes y antioxidantes produce estrés oxidativo que incluye peroxidación lipídica y oxidación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Se ha comprobado que la presencia de infecciones víricas produce este desequilibrio, debido a la disminución de las medidas antioxidantes. En pacientes con infección por SARS-CoV-2 de avanzada edad, se ha observado la disminución de la enzima antioxidante super-óxido-dismutasa-3, favoreciendo el estrés oxidativo, en cambio, los niños presentan neutrófilos menos reactivos, menos adherentes, y un equilibrio redox más estable, siendo mucho menos propensos a una

enfermedad grave. Por tanto, si bien los niveles de neutrófilos en los tejidos pulmonares son muy inferiores a los encontrados de macrófagos y linfocitos T, el SARS-CoV-2 provoca que los neutrófilos produzcan grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno, lo que conlleva al inadecuado funcionamiento de las células pulmonares y de los eritrocitos, estos últimos especialmente susceptibles por la oxidación de ácidos poliinsaturados de su membrana, provocando hipoxia y fallo respiratorio, contribuyendo así al daño pulmonar y a la gravedad de los pacientes con COVID-19²⁵.

- El sistema del complemento es un conjunto de proteínas producidas por el hígado su finalidad es detectar a los patógenos, primero mediante tres vías independientes clásica, alternativa y lectinas; segundo generando las enzimas C3 y C5 convertasa y, tercero formando poros mediante la polimerización de las proteínas C6 a C9 en un conjunto proteico denominado «complejo de ataque a membrana» que lisa los microorganismos. Además, tras la activación del complemento se producen las anafilotoxinas C3a y C5a que sirven para que las células del sistema inmune migren al foco de infección y activen los endotelios vasculares y estimulen a los mastocitos a liberar histaminas que, a su vez, aumentan la permeabilidad vascular. Sin embargo, una inadecuada activación del complemento es capaz de dañar a los tejidos y mantener la inflamación³⁰. El aumento de citocinas como IL-6, IL-1 β y TNF- α producido por el SARS-CoV-2 provoca el aumento en la síntesis de C3 y C5, y resto de proteínas asociadas al sistema del complemento lo que inflamarán más los pulmones y reclutarán más células, monocitos y neutrófilos al tejido pulmonar, abriéndose un nuevo camino de autoamplificación inflamatoria, la vía alternativa, debido al exceso de inflamación, o la vía clásica, debido a la existencia de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) o inmunoglobulina G (IgG) específicos del virus, siendo capaces de amplificar más todavía todo el sistema del complemento y manteniéndolo así durante toda la infección³¹.
- Los Linfocitos natural killer (NK) son linfocitos efectores del sistema inmune innato capaces de eliminar en primera línea defensiva patógenos, células infectadas por virus y células tumorales en ausencia de sensibilización previa. Hay dos tipos: los productores de citocinas y con baja capacidad citotóxica, que se caracterizan por alta expresión de CD56 y baja de CD16 y los citotóxicos, con alta capacidad lítica, que se caracterizan por baja expresión CD56 y alta CD16. En un ambiente inflamatorio, las células NK son muy sensibles a citocinas como IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, interferón (IFN) - α , β y γ , adicionalmente, son capaces de secretar citocinas como IFN- γ , TNF- α , IL-3, IL-8, IL-10 y TGF- β , siendo las células NK capaces de actuar como un regulador de la respuesta

defensiva T y B³². El número y grado de activación de las células NK determina la intensidad de su respuesta. Los pacientes con COVID-19 presentan una disminución significativa de células NK en sangre periférica, siendo más marcada en los pacientes críticos y graves respecto de los moderados. Además, existe una redistribución anómala, con una disminución drástica de las células NK circulantes citotóxicas, asociado a un aumento de las células NK reguladoras lo que implicaría la incapacidad funcional de eliminar células infectadas por parte de las células NK³³. El IFN- γ es esencial en la defensa antiviral; sin embargo, también es esencial en la inducción de la apoptosis de neutrófilos activados, limitando su número y su alta capacidad de dañar tejidos, por lo que una disminución en la capacidad de producir IFN- γ también está asociada con un mal pronóstico de los pacientes graves. Adicionalmente, el ambiente inflamatorio exacerbado con IL-6 e IL-10 provoca también el comportamiento inadecuado de las células NK en el tejido pulmonar, disminuye los niveles de expresión de IFN- γ y colabora con la neutrofilia³⁴. La alteración de estos mecanismos es compartida por los linfocitos T, perjudicando la eliminación del virus y provocando un estado que se ha definido como «exhausto» de las células NK y T. Los pacientes que se recuperan de la enfermedad son capaces de recuperar la función de las células NK, aunque no está claro que esto sea así en los linfocitos T. El envejecimiento también afecta a los linfocitos NK, perdiendo parte de su funcionalidad, y podría explicar, en parte, la mayor susceptibilidad de las personas de avanzada edad al virus SARS-CoV-2³⁵.

Sistema inmune adaptativo

- Los linfocitos T son responsables de la defensa celular frente a virus y tumores. Los linfocitos Th (colaboradores) regulan y dirigen la respuesta inmune mediante la liberación de citocinas, y esta depende de la información que transmita el sistema inmune innato ante la infección del SARS-CoV-2. Los linfocitos Tc (citotóxicos) son los responsables de la eliminación de las células infectadas por el virus, mediante la liberación de gránulos citotóxicos. La respuesta inmune eficiente en la primoinfección por el SARS-CoV-2 hace que los pacientes expresen un perfil asintomático o moderado. Sin embargo, el SARS-COV-2 provoca alteraciones inadecuadas en los macrófagos y células NK, lo que produce un retraso en la activación y respuesta de los linfocitos T y un aumento de la replicación viral, lo que conlleva un perfil de paciente grave. Los pacientes en los que antes y en mayor cantidad se detectan linfocitos Th específicos son los que presentan menor gravedad. La ausencia de linfocitos Th específicos está muy

asociada con algunos casos mortales a partir de los 22 días desde el inicio de los síntomas³⁶. En los pacientes con COVID-19, la activación de los linfocitos Th se realiza en los órganos linfoides secundarios por células dendríticas maduras, estas producen IL-12, que provocará la expansión de clones Th específicos productores de IFN- γ (Th1). Este tipo de respuesta se asocia a la correcta eliminación del SARS-CoV-2. Sin embargo, si el ambiente de citocinas producido durante la activación de las células T presenta otras citocinas alternativas como IL-4, IL-6, IL-10, conduciría a una inadecuada respuesta ante el virus. Además, hay dos aspectos genéticos que condicionan la respuesta de los linfocitos T al SARS-CoV-2³⁷. Por un lado, las moléculas de histocompatibilidad (HLA) y por otro el registro antígeno-específico de linfocitos T y B que presenta cada individuo. Los pacientes con gravedad moderada presentan en sangre periférica la expresión de HLA-DR normal, pero los graves la presentan muy disminuida. Los pacientes con COVID-19 presentan una linfopenia T circulante característica, siendo mayor en los pacientes graves, no existiendo diferencias entre linfocitos Th y Tc. Esta linfopenia es proporcional a la elevación de los niveles de IL-6³⁸. Al igual que en las células NK, los linfocitos Tc de los pacientes con COVID-19 presentan una menor capacidad de liberar IL-2 e IFN- γ , siendo esta más acusada en los pacientes graves. El SARS-CoV-2 es un virus nuevo; sin embargo, se ha encontrado un importante reconocimiento cruzado en los linfocitos T frente a otros coronavirus α y β , causantes de catarros comunes. La mayoría de estas células memoria son Th y reaccionan ante determinantes antigénicos de estos coronavirus α y β . Se han encontrado también linfocitos Tc memoria, pero en una frecuencia mucho más baja. La presencia de estas células memoria en la población sugiere la existencia epidemiológica de cierto grado de inmunidad preexistente ante la infección por el SARS-CoV-2 que está siendo ampliamente discutida en la actualidad. Pacientes infectados con coronavirus confirmados por el laboratorio, en al menos los últimos tres años, presentan menos riesgo de sufrir un cuadro clínico crítico por SARS-CoV-2. Además, se desconoce la distinta influencia de las vacunas en presencia o ausencia de estas células memoria³⁶.

- Los linfocitos B son responsables de la defensa humoral específica frente a microorganismos como bacterias o virus en su fase infecciosa o lítica. La activación de los linfocitos B localizados en áreas extrafoliculares y foliculares de tejido y órganos linfoides secundarios comienza cuando, partículas del virus SARS-CoV-2, son reconocidas por las IgM e IgD de su membrana. A partir de aquí, se va a producir la activación de dos clases de linfocitos B, por un lado, los situados en las zonas

extrafoliculares que van a producir grandes cantidades de IgM y, excepcionalmente, en ciertos ambientes inflamatorios, IgG. Este tipo es poco específico, es muy rápido activándose, y con una vida media muy corta, no produce memoria antigénica y origina una respuesta defensiva en ausencia de cooperación con células T (respuesta timo-independiente extrafoliculares). Su intención es contener la replicación de los microorganismos y eliminarlos, si puede, mediante la activación del complemento. Por otro lado, están los linfocitos B activados por el virus y que cooperan con linfocitos T previamente activados (respuesta timo-dependiente) los cuales van a migrar al folículo donde van a sufrir una compleja y lenta sucesión de procesos de diferenciación a células B plasmáticas de vida larga que incluye: el cambio de isotipo de IgM a IgA, IgG o IgE (en función de las citocinas que le proporcionen linfocitos Th) y la formación de linfocitos B memoria. Los anticuerpos neutralizantes más eficientes son las IgA diméricas (IgA 2) localizadas en la mucosa, las cuatro subclases de IgG (1,2,3,4) situadas en los tejidos, y las menos eficientes las IgM. Los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 comienzan a presentar IgM específicas en las primeras 24 horas de la infección viral, aumentando en días sucesivos; en cambio, las IgA e IgG específicas se observan en los primeros 5-15 días desde la aparición de los síntomas, detectándose el día 10 en el 90% de los pacientes, siendo los anticuerpos más relevantes las IgG frente a la proteína S y a la nucleocápside. El dominio RBD de la proteína S es la parte del virus SARS-CoV-2 más inmunogénica y, por lo tanto, la que presenta mayor capacidad de producir anticuerpos neutralizantes, constituyendo más del 90% de los anticuerpos neutralizantes que expresan los pacientes de COVID-19. Todos los pacientes infectados desarrollan simultáneamente IgM, IgA e IgG específica de la proteína S, pero, aunque la mayoría de los pacientes produzcan anticuerpos neutralizantes, una parte de ellos lo hacen en bajas concentraciones. Una carga viral alta está asociada con un aumento de anticuerpos específicos, y estos, a su vez, a un aumento de la gravedad de los pacientes. Esto se explica, por un lado, por un exceso de las respuestas B extrafoliculares timo-independientes³⁶. Por otro lado, una posible falta de cooperación entre los linfocitos T (en concreto los Th) y los linfocitos B debido a la alteración de la respuesta T y al retraso en activarla, por la interferencia del virus sobre el sistema inmune, provocando una inadecuada respuesta B folicular. Esto explicaría por qué la utilización del suero de individuos convalecientes ha sido poco eficiente³⁹. Presentar anticuerpos neutralizantes frente a la proteína S representa el método inmunológico más eficiente para impedir que el SARS-CoV-2 entre en contacto con nuestras células y las infecte, y es la base

racional de la vacunación. Sin embargo, tanto la IgA como la IgG también presentan un papel opsonizante que se puede volver en nuestra contra y favorecer la infección. El ADE (Antibody-Dependent Enhancement) es un mecanismo adicional de infección que provocaría que anticuerpos opsonizantes (no neutralizantes) sirvieran de vía de entrada para introducir el SARS-CoV-2 dentro de los macrófagos mediante los receptores Fc que presentan en su membrana, mecanismo, que también presentan neutrófilos o células dendríticas²³. En condiciones normales, las IgA 2 de la mucosa y las IgA 1, IgG e IgM tisulares neutralizarían a los virus bloqueando a la proteína S, de tal forma que las células no serían infectadas y el virus no progresaría en su ciclo vital y sería eliminado. Hay estudios que demuestran un comportamiento aberrante de anticuerpos neutralizantes con la proteína S del virus, que inducirían cambios en su conformación que permitirían la entrada de este a los macrófagos, utilizando sus receptores Fc. Por otro lado, la infección por neumonías previas podría provocar la expansión de células B memoria encargadas de producir anticuerpos opsonizantes en vez de neutralizantes, favoreciendo, en condiciones anómalas, la entrada del virus en las células y no su eliminación²². Este mecanismo ya se ha descrito previamente en gripes, Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), dengue y otras infecciones virales, y explicaría cómo exposiciones previas a epítopos similares de infecciones de marcado carácter local, mediante reacciones cruzadas, podrían explicar la distinta letalidad del SARS-CoV-2 en distintas partes del mundo, y la distinta letalidad demostrada por las distintas cepas del virus que existen en la actualidad. En cuanto a la memoria de linfocitos B, qué clase de memoria genera, si es capaz de proteger ante la reinfección y cómo de longeva es esta memoria están siendo estudiadas y encontrarán respuesta en los próximos años.

Afectación del sistema de coagulación:

La enfermedad por SARS-CoV-2 grave se asocia a hipercoagulabilidad que se caracteriza por elevación de los valores de dímero D y fibrinógeno, trombopenia leve al igual que el consumo de los factores de coagulación^{40,41}. La coagulopatía parece estar relacionada con la gravedad de la enfermedad y la inflamación asociada, y no, con la actividad intrínseca viral.

La sepsis es una complicación sistémica grave de las infecciones sobre todo bacterianas, y se caracteriza por un estado proinflamatorio y procoagulante, en el que se involucran varias clases de células como lo neutrófilos, macrófagos, monocitos y el propio endotelio vascular; estas células liberan citocinas como IL1, IL6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otros

mediadores inflamatorios. La IL-6 expresa factor tisular que tiene capacidad para activar la vía extrínseca de la coagulación, que lleva a la generación de trombina y fibrina, que se deposita en la microcirculación⁴². Cuando estos mecanismos se activan de forma indiscriminada, se origina el cuadro conocido como Coagulación intravascular diseminada (CID), que se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, consumo de los factores de la coagulación y niveles elevados de productos de degradación de la fibrina, como el dímero D^{42,43}. Los patógenos y sus componentes estimulan a los monocitos a través de receptores específicos situados en su superficie celular. Los monocitos activados producen una respuesta hiperinmune con liberación de distintas citocinas y otros mediadores inflamatorios, que activan plaquetas, neutrófilos y células endoteliales. Se produce un estado de hipercoagulabilidad y de daño endotelial que modifica las propiedades del endotelio de un estado anticoagulante a uno procoagulante a través de la interrupción del glicocalix y la expresión del factor de von Willebrand. Los neutrófilos expresan factor tisular y liberan proteínas granuladas y otros mediadores procoagulantes, como las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Todo lo anterior lleva al desarrollo de los fenómenos micro y macrotrombóticos.

En la infección por SARS-CoV-2, los mecanismos que activan la coagulación no están claros, pero parece que se relaciona más que con la virulencia del virus, con la respuesta inflamatoria⁴⁴. Se cree que la tormenta de citocinas producida causaría daño en el sistema microvascular y se activaría el sistema de coagulación. Los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 presentan una respuesta inflamatoria excesiva, con linfopenia, niveles altos de ferritina, de dímero D, y de los receptores de IL-2 (IL-2R), IL-6 y TNF- α ^{41,44}. Hay trabajos que señalan que los niveles de fibrinógeno se asocian con los de IL-6, lo que sugiere relación entre la inflamación y el estado procoagulante⁴⁵. Otra de las causas de las alteraciones de la coagulación puede ser la hipoxia que se produce en los pacientes con neumonía grave. La hipoxia produce una respuesta celular en la que se activan factores inducidos por hipoxia (HIF). El más estudiado es el HIF-1 que activa una serie de proteínas implicadas en el mantenimiento de la homeostasis vascular como son el factor de crecimiento del endotelio vascular y la eritropoyetina, que producen un estado procoagulante^{46,47}. Algunos autores sugieren que la infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de una endotelitis en el lecho vascular pulmonar, que causa apoptosis masiva de células endoteliales y desencadena la pérdida de la función anticoagulante de la luz vascular⁴⁸.

La infección grave por COVID-19 se asocia a alteraciones de la coagulación que recuerdan a la CID clásica, pero con características propias y que intervienen en la aparición de complicaciones tromboembólicas. Los valores de dímero D están elevados en los pacientes con COVID-19, y esta

INTRODUCCIÓN

elevación parece correlacionarse con la gravedad de la presentación y con el pronóstico de la enfermedad^{49,50}.

Los pacientes con neumonía COVID-19 pueden evolucionar a una situación de SDRA y fallo multiorgánico. La fisiopatología del SDRA se atribuye principalmente a una respuesta hiperinmune del huésped. Las series de necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19 muestran, en la mayoría de ellos, signos de daño alveolar difuso con neumocitos atípicos, así como signos de microtrombosis difusa a nivel periférico^{51,52}. Estos hallazgos podrían explicar la hipoxemia grave consecuencia del trastorno de la ventilación-perfusión y de la pérdida del reflejo de vasoconstricción hipóxica, y apoyarían la hipótesis propuesta por algunos autores que sugieren que las formas graves de COVID-19 se relacionan con disfunción endotelial y trombosis microvascular. Así, se ha propuesto el concepto de MicroCLOTS (Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) como hipótesis fisiopatológica del SDRA atípico asociado a COVID-19⁵³.

I.1.4 Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la enfermedad ocurre dentro de los 14 días después de la exposición al virus, aunque generalmente lo hace en los primeros 4 o 5 días tras el contacto^{54,55}. El periodo de incubación de las nuevas variantes parece ser más corto y aparecen los síntomas sobre los 3 días^{55,56}. Las infecciones asintomáticas han sido documentadas y su prevalencia ha ido en aumento conforme lo ha hecho la inmunidad a la infección y el aumento de la población vacunada⁵⁷. Los estudios refieren que hasta el 40% de los individuos puede ser asintomáticos, aunque estas personas pueden tener anomalías clínicas como fiebre de bajo grado e incluso el 50% muestran alteraciones en la Tomografía axial computarizada (TAC) como opacidades en vidrio deslustrado⁵⁸. La mayoría de las personas infectadas por SARS-CoV-2 desarrolla enfermedad leve a moderada. La enfermedad leve se caracteriza por la presencia de síntomas, pero sin evidencia de infección de tracto respiratorio inferior. Los síntomas principales son congestión nasal, estornudos, mialgias, tos, cefalea, dolor de garganta, anomalías de olfato y gusto, diarreas⁵⁹. La fiebre aparece en casi todos los pacientes, pero en el 20% es menor de 38 grados⁶⁰. Las anomalías del olfato y el gusto son menos comunes con las variantes más recientes y no suelen ser permanentes^{61,62}. En una revisión sistemática de estudios acerca de los síntomas gastrointestinales como náuseas, diarrea o dolor abdominal estos tenían una prevalencia del 18%⁶³. También pueden producirse alteraciones dermatológicas como erupciones maculopapulares, livedo reticularis y nódulos de carácter transitorio^{64,65}. Con el tiempo, los síntomas leves de las vías respiratorias superiores se volvieron más comunes. En un estudio

observacional que evaluó los síntomas clínicos reportados de 63.000 casos confirmados de COVID-19 en dos períodos de tiempo (de junio a noviembre de 2021, y de diciembre de 2021 a enero de 2022), la congestión nasal, dolor de cabeza, estornudos y dolor de garganta fueron los síntomas de presentación más comunes⁵⁹.

La enfermedad moderada se caracteriza por la presencia de una infección del tracto respiratorio inferior, pero con niveles de saturación de oxígeno que permanecen en o por encima del 94% respirando aire ambiente. Algunos pacientes con síntomas inicialmente moderados pueden progresar a enfermedad grave. En un estudio de 138 pacientes hospitalizados en Wuhan por neumonía debido al SARS-CoV-2, la disnea se desarrolló después de una mediana de 5 días desde el inicio de los síntomas, y el ingreso hospitalario se produjo después de una mediana de 7 días de síntomas⁶⁶. En otro estudio, la mediana del tiempo hasta la disnea fue de 8 días. El riesgo individual de enfermedad grave varía según la edad, las comorbilidades subyacentes y el estado de vacunación. La enfermedad grave era más común al comienzo de la pandemia. A medida que las personas desarrollaron inmunidad al SARS-CoV-2 a través de las vacunas y la infección natural, las tasas de enfermedad que requirieron hospitalización disminuyeron.

La enfermedad grave puede ocurrir en individuos sanos de cualquier edad, pero ocurre predominantemente en adultos con edad avanzada y/o ciertas comorbilidades médicas subyacentes.

Las siguientes comorbilidades han sido consideradas por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) como factores de riesgo para enfermedad severa por COVID-19⁶⁷:

- Edad > 65 años
- Enfermedades pulmonares: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiectasias, fibrosis quística, displasia broncopulmonar
- Tumores de órganos sólidos y enfermedades neoplásicas. Trasplantados
- Enfermedad cerebrovascular y alteraciones estado mental: depresión, esquizofrenia
- Enfermedades hepáticas crónicas: cirrosis, hígado graso, hepatitis autoinmune
- Diabetes tipo 1 y tipo 2, obesidad con índice de masa corporal (IMC) > 30, fumadores
- Enfermedades cardíacas: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, cardiomiopatías, hipertensión arterial (HTA)
- Inmunodeficiencias primarias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Uso de corticoides y otros inmunosupresores

INTRODUCCIÓN

La enfermedad grave también se ha relacionado con ciertos hallazgos de laboratorio:

- Dímero D > 1.000 nanogramo por mililitro (ng/ml). Rango normal de referencia <500 ng/ml
- Proteína C reactiva (PCR) $\geq$ 75 miligramos por litro (mg/l). Rango normal de referencia < 8.0 mg/l.
- Lactato deshidrogenasa (LDH) > 245 Unidades por litro (U/l). Rango normal de referencia 110 a 210 U/l.
- Troponina > 2 veces por encima del límite normal. Rango normal de referencia Troponina I alta sensibilidad 0-20 ng/l.
- Ferritina > 500 microgramos por litro (mcg/l). Rango normal de referencia 200 mcg/l
- Disminución absoluta de linfocitos < 800 por microlitro. Rango normal de referencia 1.000-4.000/microlitro.

Aunque estas características de laboratorio se asocian con enfermedad grave en pacientes con COVID-19, no se ha demostrado claramente que tengan valor pronóstico. Utilizamos los umbrales enumerados en las diferentes determinaciones analíticas para identificar a los pacientes que pueden estar en riesgo de enfermedad grave. Los estudios han extrapolado estos umbrales de gravedad a partir de los datos de cohortes publicados y se individualizan a los valores de referencia utilizados en los laboratorios de los autores. Sin embargo, los umbrales específicos no están bien establecidos y pueden no ser aplicables si los laboratorios utilizan otros valores de referencia.

La neumonía es la manifestación grave más frecuente de la infección, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea, taquipnea, saturación de oxígeno inferior al 94% respirando aire ambiente, y/o infiltrados pulmonares que afectan a más del 50% del parénquima pulmonar en las radiografías de tórax. La neumonía grave puede progresar de manera rápida a la principal complicación de esta, el SDRA, que precisa ingreso en UCI y soporte ventilatorio⁶⁸. El SDRA consiste en un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) causada por edema pulmonar inflamatorio, que se caracteriza por el aumento de la permeabilidad vascular con extravasación de líquidos al intersticio alveolar e inundación de los espacios alveolares⁶⁹. Esto conduce a menor tejido pulmonar aireado, deterioro de la oxigenación por aumento del shunt intrapulmonar y del espacio muerto alveolar y a disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio. Esta situación fisiopatológica se corresponde con la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía y en la TAC de tórax. Desde el punto de vista anatomopatológico, el SDRA se corresponde con un patrón denominado daño alveolar difuso, en el que se incluye la presencia de edema, membranas hialinas, necrosis de células alveolares tipo I y II, y hemorragia^{70,71}.

La definición original de SDRA la realizó Ashbaugh et al. en 1967⁷². En 1994 se publicó la Conferencia de Consenso Americana-Europea (AEEC)⁷³ en la que el SDRA se consideraba como dos cuadros de gravedad progresiva según la alteración de oxigenación: la lesión pulmonar aguda (ALI) caracterizada por la presencia de la relación presión arterial de oxígeno (PaO₂) y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), $(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2) \leq 300$ mmHg y el SDRA donde el nivel de PaO₂/FiO₂ era ≤ 200 mmHg. En 2012 se realizó una conferencia de Consenso y se llevó a cabo la definición de Berlín⁷⁴ que incorporaba variaciones como que la IRA debe ocurrir dentro de una semana de la exposición al factor de riesgo, además en la definición se incluía el uso de TAC y se establecían tres categorías de gravedad basándose en la PO₂/FiO₂ con un nivel mínimo de presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cm de H₂O y se contemplaba a pacientes con ventilación no invasiva (VNI). En 2016, se publica un estudio sobre SDRA efectuado en Kigali en Ruanda donde no se podía clasificar a los pacientes según los criterios de Berlín, porque en muchos casos, sobre todo en países subdesarrollados, se carecía de medición de gases en sangre y solo se disponía de medición de saturación periférica de oxígeno medida (SpO₂) mediante oximetría de pulso⁷⁵. Tampoco la radiografía de tórax estaba disponible para todos los pacientes, pero si se podía hacer ecografía pulmonar y por falta de respiradores muchos pacientes no podían recibir ventilación mecánica invasiva (VMI) lo que inhabilitaba el criterio de PEEP $\geq$ de 5 cm de H₂O. Además, por falta de camas, solo 30% de los pacientes con IRA hipoxémica pudieron ser admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); por lo que, pacientes con SDRA de menor gravedad posiblemente no fueran diagnosticados. Estas deficiencias también se encuentran presentes en otras áreas de bajos recursos. Los investigadores propusieron entonces la definición de Kigali de SDRA como modificación de la definición de Berlín: La PaO₂/FiO₂ ≤ 300 requerida para el diagnóstico de SDRA fue reemplazada por la SpO₂/FiO₂ ≤ 315 , siempre y cuando la SpO₂ sea $\leq 97\%$, no existan anormalidades en la hemoglobina y el paciente presente perfusión periférica adecuada. La ecuación de Rice refleja esta relación: $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 = 64 + 0.84 (\text{PaO}_2/\text{FiO}_2)^{76}$. Por encima del umbral de 97%, los cambios en la PaO₂ generan un impacto mínimo en la SpO₂, debido a la forma de la curva de disociación de la oxihemoglobina; por lo tanto, en la parte plana de la curva se pierde la correlación entre ambos métodos de evaluación de la oxigenación. Se incorporó la ecografía pulmonar (realizada por operadores entrenados), como método diagnóstico para la definición del síndrome si no se podía realizar radiografía de tórax o TAC pulmonar^{77,78}. Estas variables no fueron añadidas en ese momento a la definición de Berlín mostrando lo que sucede cuando los paneles de expertos no incorporan a todas las regiones del mundo. La definición de Berlín como la anterior de la AECC fueron diseñadas por

INTRODUCCIÓN

expertos de países de alto nivel económico como Norteamérica y Europa excluyendo a expertos de países de nivel medio o bajo.

Nueva definición de SDRA⁷⁹. La pandemia por SARS-CoV-2 ha propiciado una reevaluación de la definición de SDRA. Durante la misma se produjeron miles de ingresos hospitalarios de pacientes con IRA hipoxémica, 15-20% con enfermedad grave y 5% requiriendo ingreso en UCI. Los pacientes podían agravarse rápidamente precisando monitorización continua de la oxigenación, por lo que se generalizó el uso de la pulsioximetría, también se incorporaron modos de ventilación no invasiva como el oxígeno alto flujo con cánulas nasales (OAFCN). En esta última definición se mantuvo el modelo conceptual de la definición de Berlín: el SDRA es una lesión pulmonar inflamatoria, difusa y aguda precipitada por un factor de riesgo predisponente, como neumonía, infección no pulmonar, traumatismo, transfusión, quemaduras, aspiración o shock. La lesión resultante conduce a un aumento de la permeabilidad vascular y epitelial pulmonar, edema pulmonar y atelectasia dependiente de la gravedad, todo lo cual contribuye a la pérdida de tejido pulmonar aireado, aumento del shunt, aumento del espacio muerto alveolar y disminución de la distensibilidad pulmonar. El inicio es agudo o se produce empeoramiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica dentro de la semana siguiente al inicio estimado del factor de riesgo predisponente. Se asocia a la presencia de opacidades bilaterales en la radiografía de tórax y TAC o líneas B bilaterales y/o consolidaciones en la ecografía que no se explican completamente por derrames, atelectasias o nódulos o masas. De esta forma se puede diferenciar:

- SDRA en pacientes no intubados. Categoría modificada de SDRA para entornos con recursos limitados. Dentro de la categoría de pacientes no intubados se incorpora a los pacientes con VNI (que ya se incluían en los criterios de Berlín) y OAFCN. Los criterios de oxigenación que se aplican son:
 - $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ o $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ (siempre que la SpO_2 sea $< 97\%$) en OAFCN con flujo > 30 Litros por minuto (l/min) o recibiendo VNI o Presión Positiva Continua (CPAP) ≥ 5 cm H₂O de PEEP, en ambos casos.
- SDRA intubado. Con tres categorías:
 - a. Leve: PaO_2/FiO_2 entre 200-300 o SpO_2/FiO_2 entre 235-315 si $SpO_2 < 97\%$
 - b. Moderado: PaO_2/FiO_2 entre 100-200 o SpO_2/FiO_2 entre 148-235 si $SpO_2 < 97\%$

c. Grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 148$ si $\text{SpO}_2 < 97\%$

- Definición modificada para países con recursos limitados: $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ si $\text{SpO}_2 < 97\%$. No se requiere PEEP ni flujo mínimo de oxígeno

La neumonía por COVID-19, aunque cumple la mayoría de los criterios de la definición de SDRA de Berlín, es una enfermedad específica, cuyas características distintivas son la hipoxemia grave a menudo asociada con una distensibilidad del sistema respiratorio casi normal, esta circunstancia no se observa habitualmente en el SDRA grave de otras etiologías^{69,71}. Los pacientes COVID-19 con hipoxemia grave, pueden presentarse de forma bastante diferente entre sí: respiración normal o con intensa disnea, hipocapnicos o normo/hipercapnicos, respondedores o no al decúbito prono. La misma enfermedad se presenta de manera heterogénea. En 2020 Gatinoni et al. describen que el espectro de la neumonía COVID 19 se debe a la interacción de tres factores: 1) gravedad de la infección, respuesta del paciente y sus comorbilidades 2) respuesta ventilatoria del paciente a la hipoxemia y 3) tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad a la observación hospitalaria. Según estos factores describe dos fenotipos: Tipo L (low), caracterizado por baja elastancia (alta distensibilidad), baja relación ventilación-perfusión (V/Q), bajo peso pulmonar y baja capacidad de reclutamiento y Tipo H (high), caracterizado por alta elastancia, alta relación V/Q, alto peso pulmonar y alta capacidad de reclutamiento^{80,81}.

Al principio, la neumonía presenta distensibilidad casi normal, existe baja relación V/Q por pérdida de regulación de la perfusión y de la vasoconstricción hipóxica, en el TAC solo hay opacidades en vidrio deslustrado subpleurales y en las fisuras pulmonares por lo que el peso pulmonar aumenta solo moderadamente, la cantidad de tejido no ventilado es muy baja por lo que también lo es la capacidad de reclutamiento. La respuesta normal a la hipoxemia sería el aumento de la ventilación por minuto mediante el aumento del volumen corriente lo que se asocia con una presión inspiratoria intratorácica más negativa. El aumento de la ventilación por minuto lleva a una disminución de la presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO_2). Posiblemente lo que determina la evolución de la enfermedad, además de la gravedad de la enfermedad en sí, es la intensidad de la presión intratorácica negativa asociada con el aumento del volumen corriente en la respiración espontánea, esa combinación da lugar a un aumento de la permeabilidad pulmonar y a un edema pulmonar intersticial. Con el tiempo, el aumento del edema aumenta el peso pulmonar y la atelectasia dependiente. Cuando el edema pulmonar alcanza una cierta magnitud, el volumen de gas en el pulmón disminuye y los volúmenes corrientes generados para una presión inspiratoria dada disminuyen⁸². El aumento del edema

disminuye la distensibilidad, se perfunde tejido no aireado y como en el SDRA grave aumenta la capacidad de reclutamiento⁸³. De todo esto se deduce que el tratamiento respiratorio ofrecido a los pacientes tipo L y tipo H debe ser diferente. Comprender la fisiopatología correcta es crucial para establecer la base para un tratamiento adecuado.

I.1.5. Complicaciones

Las principales complicaciones son las respiratorias, derivadas tanto de la evolución del SDRA como de las complicaciones de su tratamiento ventilatorio y médico. Pero existen también complicaciones extrapulmonares relacionadas con la gravedad de la enfermedad.

- **Neumotórax y barotrauma:** En pacientes críticos con neumonía COVID-19 se ha descrito la presencia de neumotórax y neumomediastino espontáneos sin antecedentes de ventilación mecánica. El neumomediastino se produce por un aumento de la presión intraalveolar, rotura alveolar y migración del aire que diseca las vainas peribronquiales y perivasculares del hilio pulmonar (efecto Maclin)⁸⁴. Una vez que llega al mediastino, el gas se extiende por el tejido subcutáneo, pleura, peritoneo y canal raquídeo. En pacientes con infección pulmonar grave por SARS-CoV-2 y daño alveolar difuso, la presencia de neumotórax y enfisema mediastínico espontáneo se ha asociado a la aparición de neumatocelos y bullas relacionadas con la neumonía, que no aparecían en las fases iniciales de la infección. Los pacientes con SDRA relacionado con COVID-19 en ventilación mecánica pueden tener un mayor riesgo de barotrauma en comparación con otros pacientes con SDRA, aunque los datos son variables con tasas que van del 2% al 40%. Las tasas pueden ser mayores en los pacientes que reciben ventilación invasiva en comparación con la ventilación no invasiva, y los que tienen ventilación invasiva tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con los pacientes no COVID-19 con barotrauma^{85,86}.
- **Sepsis, shock, fracaso multiorgánico:** En pacientes críticos con COVID-19, se producen shock y fallo multiorgánico, pero parecen ser menos comunes en las primeras etapas de la enfermedad crítica. La necesidad de agentes vasoactivos es variable. En un estudio de cohorte de Wuhan, China, el 35% de los pacientes recibieron agentes vasoactivos⁸⁷. En contraste, en una serie de casos de la ciudad de Nueva York, el 95% de los pacientes que recibieron ventilación mecánica requirieron apoyo vasopresor⁸⁸. El shock es infrecuente sin una causa adicional específica y la necesidad de agentes vasoactivos suele estar condicionada por la administración de medicaciones sedantes, presencia de disfunción cardíaca o debido a sobreinfección bacteriana.

- **Coinfecciones:** Los pacientes críticos con COVID-19 tienen riesgo de desarrollar infecciones secundarias o coinfecciones, como neumonía bacteriana o fúngica, infecciones de catéteres vasculares, infecciones del tracto urinario (ITU) y reactivación de infecciones víricas como Epstein-Barr o Citomegalovirus (CMV)^{89,90}. En una revisión sistemática de 118 estudios, la tasa de coinfecciones bacterianas (identificadas en el momento del diagnóstico de COVID-19) fue del 8% y la tasa de superinfecciones bacterianas (identificadas durante la atención de COVID-19) fue del 20%⁹¹. En un estudio español los gérmenes más frecuentes fueron: *Streptococcus pneumoniae* (35,6%) seguido por *Klebsiella pneumoniae* (14,2%) y *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (10,1%)⁹². En un metaanálisis, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* fueron los patógenos coinfectantes más comunes. En este estudio, también se analizó las superinfecciones bacterianas, fúngicas y virales y se encontró una tasa de superinfección del 16%. El virus de Epstein-Barr fue el microorganismo identificado con mayor frecuencia, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Hemophilus influenza* y diferentes tipos de hongos filamentosos⁹³. Varios informes han descrito el desarrollo de aspergilosis invasiva entre pacientes inmunocompetentes con SDRA del COVID-19, aunque la frecuencia de esta complicación es incierta⁹⁴.
- **Complicaciones tromboembólicas:** Es común en pacientes con COVID-19 grave ingresados en UCI, tanto el tromboembolismo de pulmón (TEP) como la trombosis venosa profunda (TVP), tienen tasas que oscilan entre el 10% y el 40% sobre todo al principio de la pandemia^{95,96}. También se han descrito trombosis arteriales como accidentes cerebrovasculares (ACV) e isquemia de extremidades^{97,98}. Se desconoce la razón de la menor incidencia de fenómenos tromboembólicos durante las últimas etapas de la pandemia; podría influir la incorporación de nuevas pruebas diagnósticas, de nuevas terapias dirigidas al virus o a la inflamación resultante. Las tasas de trombosis venosa profunda son más altas en los estudios que realizan una vigilancia rutinaria con ecografías bilaterales de los miembros inferiores. Dos estudios pequeños que examinaron a todos los pacientes con ecografías bilaterales de miembros inferiores observaron TVP en el 65% al 69%, y uno mostró coágulos bilaterales en el 38%^{99,100}. Algunas de las trombosis venosas profundas ocurrieron a pesar del uso de anticoagulación profiláctica al ingreso en la UCI.
- **Complicaciones neurológicas:** La encefalopatía y el delirio son las más comunes en los pacientes críticos manifestándose sobre todo como agitación y confusión¹⁰¹. Las causas

de delirio hiper o hipoactivo son variadas: encefalopatía metabólica-tóxica, efectos secundarios de la medicación (benzodiacepinas, opioides, hipnóticos), fiebre, sepsis, hipoxia, convulsiones¹⁰². La infección severa COVID-19 y las comorbilidades médicas aumentan el riesgo de complicaciones neurológicas. Los factores asociados a mayor riesgo de delirio en UCI incluyeron la necesidad de soporte ventilatorio, uso de vasopresores, infusiones continuas de benzodiacepinas y opioides, aislamiento y falta de visita familiar¹⁰³. También es característica la debilidad neuromuscular propia de los pacientes críticos ingresados en UCI^{104,105}. Se pueden producir convulsiones en pacientes COVID-19 que no tenían antecedentes de convulsiones previas, según un metaanálisis, con una prevalencia del 1%¹⁰⁶.

- Complicaciones cardíacas: La respuesta inmunitaria sistémica es probablemente el factor de riesgo principal relacionado con las complicaciones cardiovasculares documentadas en la COVID-19¹⁰⁷. Se han descrito complicaciones como la insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio, disfunción ventricular tanto de ventrículo izquierdo como de ventrículo derecho, miocarditis, miocardiopatía de estrés, arritmias y pericarditis^{108,109}. Se suelen asociar a la presencia de factores o enfermedad cardiovascular preexistente como la cardiopatía isquémica, valvulopatías e insuficiencia cardíaca. Existen pocos datos sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca en la COVID-19 con cifras que van del 3 al 50% durante la infección aguda¹¹⁰. Algunos tratamientos usados durante la COVID-19 como los glucocorticoides pueden llevar a insuficiencia cardíaca incluso en pacientes con fracción de eyección normal. También puede ser secundaria a un infarto agudo de miocardio (IAM), miocarditis o miocardio de estrés. Con baja incidencia se puede presentar el shock cardiogénico que suele ser mixto debido al componente infeccioso de la enfermedad¹¹¹. Se ha demostrado que el ventrículo derecho tiene un papel fundamental en el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 por su relación fisiológica con la circulación pulmonar. La disfunción y dilatación del ventrículo derecho pueden llevar a deterioro hemodinámico, arritmias y muerte súbita lo que duplica el riesgo de mortalidad¹¹². La lesión miocárdica observada durante la infección por SARS-CoV-2 puede deberse a un infarto de miocardio por rotura de placa de ateroma (IAM tipo 1), a un aumento de la demanda miocárdica (IAM tipo 2) o a miocardiopatía de estrés o miocarditis, lo que lleva a un aumento en los niveles de troponina, comúnmente observado en la COVID-19^{113,114}. El diagnóstico diferencial entre estas entidades requerirá la realización de pruebas complementarias como el electrocardiograma, la ecocardiografía, la resonancia magnética cardíaca o la

coronariografía^{115,116}. Además, los niveles de troponina se afectan por múltiples factores, como la propia infección, la hipoxia y el deterioro de la función renal, por lo que se debe considerar la posibilidad de que se produzcan falsos positivos de lesión miocárdica en pacientes con COVID-19¹¹⁴. La incidencia de miocarditis es difícil de evaluar debido a las definiciones ambiguas, la evaluación de poblaciones no representativas y la falta de recopilación sistemática de datos. La miocarditis fulminante parece ser bastante rara¹¹⁷. Una vez establecida la sospecha el método más sensible para descartar isquemia o inflamación miocárdica es la resonancia magnética¹¹⁶. El tratamiento de la miocarditis es similar al de los pacientes sin COVID-19. El desarrollo de pericarditis tras la infección aguda por SARS-CoV-2 es menor que la afectación miocárdica, aunque, se asocia hasta en un tercio de los casos con derrame pericárdico, que excepcionalmente produce pericarditis constrictiva¹¹⁸. La sintomatología y el tratamiento es similar a la de la pericarditis producida por otros virus.

- Complicaciones renales: La insuficiencia o fracaso renal agudo (FRA) raramente es grave en aquellos que no precisan ventilación asistida. La mayoría de los pacientes en los que se desarrolla FRA muestran insuficiencia respiratoria aguda. Los pacientes con lesión pulmonar aguda tienen un mayor riesgo de FRA debido a cambios hemodinámicos, hipoxia y presencia de citocinas inflamatorias¹¹⁹. La ventilación mecánica puede inducir FRA al provocar alteraciones del flujo sanguíneo intrarrenal por cambios neurohumorales y puede producir alteraciones hemodinámicas que deterioran la perfusión renal. En el estudio de Hirsh et al, sobre más de 5.000 pacientes ingresados con COVID-19, el 89,7% de los pacientes con ventilación mecánica desarrollaron FRA en comparación con el 21,7% de los pacientes sin ventilador. Un 96,8% de los pacientes que requirieron tratamiento sustitutivo renal precisaban ventilación mecánica. De los pacientes que requirieron ventilación y desarrollaron FRA, el 52,2%, la desarrolló dentro de las 24 horas posteriores a la intubación. Los factores de riesgo para FRA incluyeron edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, HTA, necesidad de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) y de medicamentos vasopresores y diuréticos¹²⁰. En datos del Registro de la Sociedad Española de Nefrología sobre 300 pacientes, de los cuales 182 requirieron ingreso en UCI y soporte ventilatorio, precisando terapias de reemplazo renal (TRR) un 84,9%. El FRA en el COVID-19 se da en pacientes graves hospitalizados y especialmente precisando respiración asistida en la UCI, por lo que, la mortalidad es elevada¹²¹. La afectación renal del COVID-19 puede ser causada por múltiples factores patogénicos no solo por la hipovolemia, sepsis o insuficiencia

cardiaca, sino que además podría existir un daño renal directo producido por el virus. Respecto a esto último se ha observado hematuria y proteinuria hasta en el 40% de los pacientes con COVID--19¹²². En un estudio realizado por Cheng et al, el 44% de los 710 pacientes hospitalizados con COVID-19 presentaba hematuria y proteinuria¹²³. Se ha observado asimismo ARN de SARS-CoV-2 en el riñón al igual que en otros órganos (pulmón, faringe, corazón, hígado y cerebro) pero a pesar de esto no existe evidencia definitiva de infección renal directa¹²⁴.

- Complicaciones gastrointestinales: En el paciente grave hospitalizado, se han informado complicaciones gastrointestinales en una proporción importante de pacientes entre el 74% y el 86%. Entre ellas destaca la isquemia mesentérica, que, aunque poco frecuente (4%), es la más grave con una mortalidad cercana al 40%. Afecta sobre todo al íleon terminal, la histología muestra ulceración extensa de la mucosa, congestión con áreas de inflamación e infarto transmural y hallazgos de microtrombos de fibrina en los capilares con relación a las áreas de necrosis. No está del todo claro el rol del virus en la fisiopatología de la isquemia intestinal en estos pacientes¹²⁵. También ha sido observada con frecuencia la colecistitis aguda, en la mayoría de los casos alitiásica. La etiología sigue siendo poco clara, y a pesar de que se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en la pared de la vesícula de algunos pacientes con COVID-19, no se ha podido descartar ni confirmar la participación directa del virus en estos casos. Se ha observado pancreatitis aguda, íleo y pseudo-obstrucción colónica con frecuencia, y no está claro si estas complicaciones son solo una manifestación de enfermedad crítica prolongada o si existe participación directa del virus¹²⁶. En los casos de hemorragia gastrointestinal informados durante la pandemia, los datos sugieren que, en los pacientes hospitalizados por esta causa, el sangrado es más grave, pero se asoció con menos procedimientos endoscópicos, esto probablemente influido por la reticencia de la comunidad médica a realizarlos. Estos pacientes tendrían mayor probabilidad de requerir transfusión y de estancia hospitalaria más prolongada. Tampoco en estos casos está claro la intervención directa del virus¹²⁷.

I.1.6 Diagnóstico

En primer lugar, se ha de considerar la posibilidad clínica en cualquier persona con fiebre y síntomas respiratorios, sin descartar las manifestaciones extrapulmonares del COVID-19. El diagnóstico definitivo se obtendrá a través de pruebas microbiológicas. Los métodos de detección de virus respiratorios habituales son la detección del material genético del virus (ARN

contenido en la nucleocápside), la detección del virus como entidad individual, mediante la detección de antígenos virales y la detección de los anticuerpos generados en el organismo infectado (test serológico)¹²⁸.

Para la detección del material genético del virus se usa la técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction, Reacción de la polimerasa en cadena) que se basa en la amplificación de fragmentos de ADN mediante ciclos consecutivos de incrementos y bajadas de temperatura, lo que permite, a partir de pocas secuencias iniciales de ADN ampliar a grandes cantidades que pueden ser detectadas mediante fluorescencia. Esta técnica amplifica ADN, por lo que en el caso del ARN vírico es necesario primero convertirlo a ADN (por transcripción inversa (RT) para a partir de entonces iniciar el proceso de PCR (lo que se denomina RT-PCR)¹²⁸. A las pocas semanas de aparición ya se conocía la secuencia del genoma del SARS-CoV-2, a partir de ahí se encontraron y amplificaron las regiones únicas que lo diferenciaban de virus de la misma familia, a través de sondas de detección (kits reactivos). Hoy en día la producción de esos kits se puede realizar a gran escala. El primer paso es la colección, por personal cualificado y usando un bastoncillo, de muestra de nasofaringe y orofaringe, o de esputo o lavado broncoalveolar en pacientes intubados^{129,130}. Después se extrae el ARN vírico y se purifica, la muestra purificada se somete a transcripción inversa para obtener ADN y se le realiza la PCR. El cóctel de reactivos donde se añade la muestra tratada contiene las sondas de reconocimiento con marcadores fluorescentes. La reacción de PCR se realiza en termocicladores que pueden detectar simultáneamente varias muestras. El resultado será positivo a la presencia de ARN vírico en las muestras con una señal fluorescente por encima de un umbral determinado previamente. Se requieren entre 2 a 5 horas para obtener el resultado. Una PCR positiva no necesita de pruebas adicionales para confirmar la infección. El umbral del ciclo (Ct) se refiere al número de ciclos en un ensayo RT-PCR necesario para amplificar el ARN viral para alcanzar un nivel detectable, por tanto, valores de Ct más bajos reflejan niveles virales más altos. Los valores de Ct no están estandarizados en las plataformas RT-PCR, por lo que los resultados no se pueden comparar en diferentes pruebas. Además, el umbral de Ct en el que se puede cultivar el virus puede variar según la variante^{131,132}. Hay tecnologías actualmente en distintos estados de desarrollo que pueden aportar mejoras en los puntos débiles que ofrece la técnica PCR para el análisis genómico. Destacan los dispositivos biosensores, son similares al sensor de glucosa y están constituidos por un chip sensor en contacto con moléculas biológicas selectivas como antígenos, anticuerpos o sondas de ADN, específicos para aquella sustancia, molécula o patógeno a detectar. La captura de la molécula diana produce cambios fisicoquímicos que son detectados por el transductor e inmediatamente

INTRODUCCIÓN

procesados en un valor numérico cuantificable. Las principales ventajas son que se pueden usar fuera del ámbito del laboratorio, por personal no especializado y con un tiempo de análisis corto.

Para la detección del virus como entidad individual se usan las pruebas de antígenos, que detectan los antígenos virales, es decir las proteínas que lo conforman como sería la proteína S, en caso del virus completo o la proteína N que detecta fragmentos del virus. Los más habituales son los Tests Rápidos de Detección de Antígenos que se basan en tiras reactivas y contienen, ya adsorbidos, distintos reactivos que cuando entran en contacto con la sustancia producen un cambio de color en la zona de detección. Los pasos para realizar el test son, la colección de la muestra nasofaríngea, mezclar con la solución reactiva (generalmente anticuerpos específicos contra algún antígeno viral), transferencia directa de unas gotas de la mezcla en la tira reactiva y lectura de la respuesta al cabo de pocos minutos. Estas pruebas presentan limitada sensibilidad con posibilidad elevada de falsos negativos sobre todo cuando la carga viral es baja^{133,134}.

Las pruebas serológicas se basan en la detección indirecta del virus, a través de la medida de los anticuerpos generados por el propio organismo de la persona infectada. No es necesario que la infección esté activa, es decir, que el virus esté todavía presente en el organismo infectado, por lo que es útil no solo como método de diagnóstico, sino también en estudios epidemiológicos, pues permite medir los niveles de anticuerpos con el tiempo. Se puede diferenciar entre distintos tipos de anticuerpos que se producen en las distintas etapas de la infección: por ejemplo, IgM que se generan al principio, y representan un proceso de infección aguda, y las IgG indicativas de infección primaria o que aparecen como respuesta a la fase aguda de infecciones secundarias. En definitiva, los tests serológicos pueden proporcionar información valiosa respecto a una infección activa o a un contagio previo. En estos tests, se pone en contacto el suero del paciente con los antígenos del virus de manera que detecta la presencia de anticuerpos en el suero. Los pasos necesarios para llevar a cabo los tests serológicos son la colección de muestra de paciente en este caso, extracción de sangre, transferencia directa al test (que contiene antígenos del virus) y lectura de la respuesta (visual generalmente) al cabo de pocos minutos. La serología no tiene un papel significativo en el diagnóstico de la infección SARS-CoV-2 pues los anticuerpos tardan varias semanas en desarrollarse¹³⁵⁻¹³⁷. Además, dado que los individuos pueden tener anticuerpos detectables durante meses después de la infección, la serología no puede distinguir entre infección reciente y más remota.

Las pruebas de imagen son importantes y se han utilizado para apoyar el diagnóstico de neumonía COVID-19, para determinar la gravedad y evaluar las complicaciones¹³⁸. La radiografía

de tórax es generalmente la primera prueba de imagen en los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 por su utilidad, disponibilidad y bajo coste. La radiografía anteroposterior con equipos portátiles es de primera elección pues disminuye la propagación de la infección ya que son fáciles de limpiar se pueden localizar en instalaciones destinadas a pacientes COVID-19 y son la única opción en pacientes ingresados en UCI^{139,140}. Su interpretación puede estar limitada por el menor grado de inspiración y por la magnificación de la silueta cardiomediastínica, pero permite valorar catéteres y otros dispositivos torácicos, detectar complicaciones como neumotórax o neumomediastino y realizadas de forma seriada valorar la evolución de la enfermedad. La radiografía de tórax puede ser normal en los casos leves o en fases precoces de la enfermedad, pero es improbable que no muestre alteraciones en enfermedad moderada o grave¹⁴¹. Los hallazgos típicos de la neumonía COVID-19 son: patrón reticular, opacidades en vidrio deslustrado, las consolidaciones redondeadas y distribución multifocal parcheada. La distribución suele ser bilateral y periférica y predominantemente en campos inferiores. Entre la primera y tercera semana desde el inicio de los síntomas, estos hallazgos pueden evolucionar hacia una enfermedad difusa, esto se relaciona con una situación de hipoxia grave y el diagnóstico principal será de SDRA. Los radiólogos para procurar uniformidad en los informes que emiten han utilizado diferentes scores de afectación o gravedad radiológica, la mayoría se basan en la división de los campos pulmonares en varias partes iguales, asignando un valor cuantitativo al tipo de afectación de estos^{142,143}. Hay estudios que muestran índices de gravedad más elevados y mayor necesidad de soporte ventilatorio. Hay que destacar el estudio de Plasencia et al. en el que usando el score Brixia que divide ambos campos pulmonares en seis campos por medio de tres líneas horizontales imaginarias equidistantes, asigna una puntuación de 0 a 18 dependiendo de la suma de la gravedad radiológica de los 6 campos pulmonares, siendo 0 puntos: sin lesiones, 1: opacidades en vidrio deslustrado, 2: nódulos pulmonares, 3: consolidación¹⁴⁴. Además, se obtiene la puntuación de la tasa de empeoramiento diario que se calcula mediante la diferencia de índice Brixia de la segunda radiografía de tórax menos el índice Brixia de la primera radiografía siendo el denominador la diferencia de días que han sucedido entre la primera y segunda radiografía correlacionando el empeoramiento radiológico con la rápida evolución de la enfermedad. En el caso en el que solamente haya una radiografía de tórax disponible, el numerador sería el índice Brixia de la única radiografía de tórax disponible y el denominador sería el número de días que el paciente presenta clínica respiratoria. Un empeoramiento de la puntuación de Brixia > 1,3 puntos por día dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas aumentan dos veces la necesidad de soporte ventilatorio (tanto invasivo como no invasivo) en pacientes hospitalizados y cinco veces

INTRODUCCIÓN

en pacientes ambulatorios¹⁴⁵. Esta diferencia entre dos radiografías es un buen parámetro para evaluar la progresión de la neumonía.

La TAC de tórax de alta resolución es una prueba accesible y rápida y se considera la prueba de imagen más sensible para detectar COVID-19, con una sensibilidad descrita de hasta el 97%¹⁴⁶. La Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) recomienda su uso cuando haya discrepancias entre la clínica y la radiología, pacientes con neumonía y sospecha de embolia pulmonar, sobreinfección o aparición de derrame pleural. Los hallazgos típicos son:

- Opacidades en vidrio deslustrado, es el hallazgo predominante independiente del estadio de la enfermedad y el más precoz¹⁴⁷.
- Consolidación, es el segundo patrón por frecuencia, se asocia en un 44% al vidrio deslustrado, indica progresión de la enfermedad.
- Reticulación periférica que aumenta con el curso prolongado de la enfermedad¹⁴⁸.
- Patrón en empedrado, se debe a edema alveolar e inflamación intersticial aguda, es un signo de progresión de la enfermedad.
- El derrame pleural, el derrame pericárdico, las linfadenopatías, los cambios quísticos y el neumotórax son algunos de los hallazgos poco comunes, observados con la progresión de la enfermedad generalmente asociados a los cuadros graves.

La afectación suele ser multifocal, bilateral, de distribución periférica y subpleural. Aunque todos los segmentos pulmonares pueden estar involucrados, existe predilección por los lóbulos inferiores¹⁴⁹. La Sociedad Holandesa de Radiología propuso un consenso para el informe estructurado de los hallazgos en la TAC torácica, la clasificación CO-RADS (Coronavirus Disease 2019 Reporting and Data System), con una escala de sospecha de cinco puntos, desde muy bajo (CO-RADS 1) hasta muy alto (CO-RADS 5)¹⁵⁰. La TAC de tórax se considera una de las herramientas principales para evaluar la gravedad de la infección^{151,152}. Permite estratificar a los pacientes en categorías de riesgo y estimar su pronóstico ayudando a la toma de decisiones clínicas¹⁵³.

El hallazgo de imagen más comúnmente asociado a la gravedad clínica es la extensión de la afectación pulmonar¹⁵⁴.

La ecografía pulmonar se ha utilizado para evaluar la afectación pulmonar de los pacientes con sospecha de COVID-19 cuando no se disponía de otros recursos de diagnóstico por imágenes. Los hallazgos incluyen engrosamiento o rotura de la línea pleural, líneas B visibles debajo de la pleura multifocales o confluentes, consolidaciones parcheadas nodulares y signos de

30

broncograma aéreo en las consolidaciones¹⁵⁵. Aunque la ecografía parece ser relativamente sensible para el diagnóstico de COVID-19, muestra poca especificidad. En una revisión sistemática de cinco estudios, la sensibilidad y la especificidad combinadas fueron del 86 y el 55% respectivamente¹⁵⁶.

I.1.7. Tratamiento

La COVID-19 puede evolucionar a enfermedad crítica y afectar, además del aparato respiratorio, a otros órganos y sistemas, o exacerbar comorbilidades previas. Estas patologías se tratarán como en cualquier paciente de UCI según los protocolos y recomendaciones actuales. Entre los cuidados de estos pacientes hay que destacar la prevención, detección y tratamiento del delirio, del dolor y la sedación y las necesidades nutricionales. En este apartado nos centraremos en las terapias específicas de la enfermedad COVID-19 grave, tanto desde el punto de vista farmacológico como ventilatorio.

-Tratamiento farmacológico

- Antivirales: La FDA (Food and Drug Administration) aprobó el remdesivir y el nirmatrelvir potenciado con ritonavir (Paxlovid) para el tratamiento de la COVID-19. El remdesivir es un profármaco análogo de la adenosina. Se une a la ARN polimerasa dependiente del ARN viral e inhibe replicación viral¹⁵⁷.
- Inmunomoduladores:

Dexametasona a dosis diaria de 6 miligramos oral o intravenosa¹⁵⁸. Si no se dispone de dexametasona se pueden usar corticoides alternativos con sus equivalencias correspondientes: Prednisona 40 mg, Metilprednisolona 32 mg, Hidrocortisona 160 mg. La vida media, la duración de la acción y la frecuencia de administración varían entre los corticosteroides. Los de acción prolongada como la dexametasona con vida media de 36 a 72 horas se administran una vez al día. Los de acción intermedia como prednisona y metilprednisolona con vida media de 12 a 36 horas se administran una vez al día o en dos dosis divididas al día. Los de acción corta como Hidrocortisona con vida media de 8 a 12 horas se administran de dos a cuatro dosis divididas al día¹⁵⁹. La hidrocortisona se usa comúnmente para controlar el shock séptico en pacientes de UCI incluidos aquellos con COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Tocilizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IL-6¹⁶⁰. El 21 de diciembre de 2022, la FDA aprobó el uso de tocilizumab intravenoso para el tratamiento de la COVID-19 en adultos hospitalizados que reciben corticosteroides sistémicos y requieren oxígeno suplementario o ventilación no invasiva (VNI).

Inhibidores de la Janus cinasa (JAK). Estos fármacos se usan para tratar la COVID-19 porque pueden prevenir la fosforilación de proteínas clave involucradas en la transducción de señales que conduce a la activación inmunitaria y la inflamación, por ejemplo, la respuesta celular a citocinas proinflamatorias como la IL-6¹⁶¹. En mayo de 2022, la FDA, aprobó el uso de baricitinib para el tratamiento de la COVID-19 en adultos hospitalizados que requieren oxígeno suplementario, VNI, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) es una citocina proinflamatoria que desempeña un papel importante en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Al principio de la pandemia de COVID-19, se identificó un aumento de los niveles de IL-6 y TNF-alfa como predictores independientes de la gravedad de la enfermedad y la muerte¹⁶². El Infliximab es un inhibidor del TNF-alfa que se ha evaluado para el tratamiento de los pacientes COVID-19 que requieren oxígeno convencional, OACN o VNI.

Se considera que todos los pacientes que requieren oxígeno tienen una enfermedad grave, algunos de estos pacientes mejorarán después de un corto período con o sin tratamiento y otros desarrollarán una enfermedad progresiva. No existe un consenso sobre qué parámetros de laboratorio o clínicos determinan el riesgo de progresión de un paciente y así poder guiar el tratamiento. En febrero del 2024 se publicaron unas recomendaciones por parte del panel de expertos del National Institutes of Health (NIH) que son las siguientes¹⁶³:

- Se recomienda dexametasona más remdesivir para la mayoría de los pacientes que requieren oxígeno convencional, si no se dispone de dexametasona se puede usar otro corticoide similar como la prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona. Existen varios estudios que sugieren que dicha combinación mejora los resultados clínicos de los pacientes^{164,165}. En el ensayo Solidarity, en el que aproximadamente dos tercios de los pacientes recibieron corticosteroides, el remdesivir redujo significativamente la mortalidad entre un subgrupo de más de 7.000 pacientes que recibían oxígeno

convencional o OAFN en el momento de la inclusión en el estudio¹⁶⁶. En el ensayo RECOVERY, el uso de 6 mg de dexametasona una vez al día durante 10 días o hasta el alta hospitalaria redujo significativamente la mortalidad entre el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo oxígeno en el momento de inclusión en el estudio¹⁶⁷.

- Los pacientes que requieren terapia con OAFN o VNI presentan inflamación sistémica que influye en la hipoxia por lo que se pueden beneficiar de un segundo inmunomodulador además de la dexametasona. La evidencia disponible sugiere que los beneficios de agregar un segundo inmunomodulador superan los riesgos potenciales en pacientes con COVID-19 que requieren estas modalidades de soporte respiratorio no invasivo, como son las infecciones oportunistas o la reactivación de infecciones latentes, aun así, no se recomienda la profilaxis contra esas infecciones¹⁶⁸. Varios ensayos controlados aleatorizados han demostrado que los pacientes con COVID-19 que requieren oxígeno, OAFN o VNI se benefician de la combinación de dexametasona con un inmunomodulador adicional, como un inhibidor de JAK o un inhibidor de la IL-6. La calidad de la evidencia y los datos de los estudios avalan una recomendación mayor para baricitinib (JAK) que para el tocilizumab (IL-6). Los ensayos COV-BARRIER y RECOVERY informaron de un beneficio en la supervivencia entre los pacientes que requirieron oxígeno OAFN o VNI y que recibieron baricitinib más dexametasona^{169,170}. Baricitinib puede estar asociado con menos efectos adversos que el tocilizumab, incluidas menos infecciones secundarias, eventos trombóticos y casos de lesión hepática aguda¹⁷¹. El uso de tocilizumab en combinación con corticosteroides redujo la mortalidad hospitalaria en pacientes con insuficiencia respiratoria que ingresaron en la UCI en el ensayo REMAP-CAP¹⁶⁰. Se informaron resultados similares durante el ensayo RECOVERY, aunque los pacientes solo fueron aleatorizados al grupo de tocilizumab si tenían una saturación de oxígeno < 92% en el aire ambiente y niveles de proteína C reactiva ≥ 75 mg/l¹⁷². Otros ensayos aleatorizados han observado la falta de beneficio cuando el tocilizumab se administró sin dexametasona¹⁷³⁻¹⁷⁶. Los estudios de terapia inmunomoduladora indican que el uso de un segundo inmunomodulador es más eficaz que la dexametasona sola también en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica invasiva (VMI) o ECMO^{160,172,177,178}. La evidencia para el uso de otros inmunomoduladores como el abatacept o infliximab se basan en un solo estudio el ACTIV-1, en el que se observó disminución de la mortalidad a los 28 días (que era un objetivo secundario) comparado con el grupo que recibió placebo, pero no reduce el tiempo de recuperación o la

INTRODUCCIÓN

mortalidad independientemente de la terapia ventilatoria que los pacientes recibían (OAFCN, VNI, VMI)¹⁷⁹.

Las personas inmunodeprimidas tienen dificultades para lograr la eliminación viral. El uso de inmunomoduladores para tratar la COVID-19 pueden perjudicar aún más este proceso. Se ha postulado que el remdesivir puede ayudar a mejorar la eliminación viral en estos enfermos. En un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes inmunocomprometidos, los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un riesgo más bajo de mortalidad que los que no lo recibieron, sin embargo, solo el 19% de los pacientes en el estudio recibían OAFCN o VNI¹⁸⁰. El ensayo Solidarity no reportó ningún beneficio en el tratamiento con remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibían ventilación por lo que no se recomienda en esta situación ya que su eficacia se ha observado en etapas tempranas de la enfermedad.

Por la tendencia trombogena asociada a la enfermedad del COVID-19 se ha debatido sobre el uso o no de terapia anticoagulante y/o antiagregante. La recomendación actual tanto en pacientes con OAFCN, VNI o VMI es la del uso de dosis profiláctica de heparina para prevenir la enfermedad tromboembólica, desaconsejando dosis mayores como profilaxis¹⁸¹.

En la actualidad, al no existir estudios con suficiente evidencia que apoyen su administración, no se recomienda para el tratamiento de COVID-19 terapias como: interferón, anticuerpos anti-SAR-CoV-2, plasma de pacientes convalcientes de COVID-19, inmunoglobulinas intravenosas, antivirales como anakinra, corticoides inhalados, cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, metformina, vitaminas C y D o zinc¹⁶³.

-Tratamiento ventilatorio

Al inicio de la pandemia las diferentes comunidades científicas recomendaron tratar la IRA hipoxémica debida a neumonía COVID-19, como SDRA típico y por tanto con intubación precoz y conexión a VMI no contemplando la utilización de soporte no invasivo¹⁸². Los principales motivos fueron el desconocimiento del comportamiento del SDRA que en el caso de la neumonía COVID-19 se comportaba de forma atípica, la ausencia de evidencia de la utilidad del soporte ventilatorio no invasivo en esta circunstancia y el posible retraso a la intubación que podría llevar a empeoramiento de los pacientes, esto sumado al riesgo de la terapia no invasiva, a través de los dispositivos respiratorios no invasivos (DRNI), de diseminación al ambiente de aerosoles contaminados y, por tanto, del aumento de posibilidad de contagio¹⁸³. Esto fue cambiando en base a las diferentes publicaciones que aportaban datos de la utilidad y beneficio del soporte no

invasivo y de la excesiva mortalidad de los pacientes bajo VMI^{184–189}. Esto llevó a la OMS (Organización Mundial de la Salud) a avalar el uso de soporte ventilatorio no invasivo como primera línea de tratamiento en estos pacientes¹⁹⁰. En todos los casos, se recomienda administrar la FiO₂ más baja posible para cumplir un objetivo de oxigenación de PaO₂ de 60 mmHg o una SpO₂ entre el 90% y el 95% según las características del paciente, por ejemplo, en los pacientes EPOC, cuyas necesidades de oxigenación son menores. En pacientes con IRA hipoxémica por neumonía COVID se recomienda el uso de modalidades no invasivas, OAFCN o VNI valorando los riesgos y beneficios al igual que la tolerancia del paciente¹⁹¹. A continuación, se describe la aplicación de las diferentes técnicas.

- **Oxígeno alto flujo (OAFCN):** Dispositivo en el que el O₂ se calienta, humidifica y se suministra al paciente a través de cánulas nasales flexibles y de diámetro ancho. Se establecen dos parámetros el caudal de flujo en litros por minuto (l/m) y la FiO₂. La terapia es generalmente bien tolerada y se puede administrar durante periodos prolongados de tiempo. El OAFCN presenta, como uno de sus principales beneficios, la mejoría de la hipoxemia de los pacientes con IRA por la menor dilución con el aire ambiente del gas suministrado durante la inspiración y la presurización de la vía aérea que produce un efecto CPAP-like. El flujo de gas suministrado no se diluye con el aire ambiente, por lo que se consigue un mejor control de la concentración de oxígeno administrado y la FiO₂ suministrada se aproxima a la real que el paciente recibe^{192–194}. Otro mecanismo de acción en la generación de presión positiva en la vía aérea. Este incremento de presiones se ha demostrado a nivel de nasofaringe, cavidad oral, esofágicas teleinspiratorias y traqueales^{195,196}. Varios estudios han demostrado que con flujos entre 35 y 60 l/min se consiguen presiones medias espiratorias a nivel faríngeo de 2-3 cmH₂O con la boca abierta y 5-7 cmH₂O con la boca cerrada. Se ha demostrado que el OAFCN permite un aumento de la impedancia pulmonar al final de la espiración lo que se correlaciona con un aumento del volumen tidal y la disminución de la frecuencia respiratoria¹⁹⁷. El aumento de presiones mejora la oxigenación por una mejora del reclutamiento alveolar¹⁹⁸. Otro aspecto es que el flujo administrado directamente a la nasofaringe facilita la eliminación de dióxido de carbono (CO₂), evita la reinhalación y proporciona un reservorio de gas fresco. Esto reduce el espacio muerto, aumenta la ventilación alveolar y da lugar a una disminución de la disnea y mejora de la oxigenación¹⁹⁹. La humidificación activa mejora la función mucociliar facilitando la expulsión de secreciones y disminuye la resistencia en la vía aérea^{200,201}. El OAFCN

permite administrar flujos superiores al pico de demanda inspiratoria del paciente lo que minimiza la resistencia de la vía aérea superior disminuyendo el trabajo respiratorio^{202,203}. Además, con este sistema se facilita la comunicación oral y permite la ingesta sin desconexiones del circuito. No se han descrito efectos adversos importantes en relación con la OAFCN.

- Ventilación no Invasiva (VNI): soporte ventilatorio administrado sin necesidad de intubación endotraqueal²⁰⁴. Los componentes de la VNI son el ventilador que suministra la mezcla de gases, la interfaz que se coloca sobre la cara del paciente y que permite la conexión del aparato mecánico a la vía aérea del paciente y los modos ventilatorios que son la forma de administrar el flujo aéreo al paciente. Los objetivos de la VNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria son favorecer el reclutamiento de unidades alveolares no ventiladas, mejorar la oxigenación y el intercambio gaseoso, y mejorar la mecánica respiratoria, reduciendo así el trabajo respiratorio²⁰⁵.

Las características del ventilador son:

- Fuente de alta presión de oxígeno que permite controlar la fracción inspirada de oxígeno aportada al paciente ²⁰⁶.
- El trigger inspiratorio que es la variable que marca el comienzo de una inspiración.
- El ciclado espiratorio que es la variable que marca el fin de la inspiración para dar paso a la espiración.
- El flujo inspiratorio que controla la velocidad con la que el volumen tidal es suministrado al paciente.
- La frecuencia respiratoria de rescate para evitar hipoventilación en caso de que el paciente se agote, presente bradipnea o en caso de que se utilice medicación sedante ²⁰⁷.
- La compensación de fugas aéreas pues estas suponen pérdida de volumen y despresurización del sistema, comprometiendo la eficacia de la ventilación y pudiendo dar lugar a hipoxia y/o hipoventilación.
- La monitorización de curvas de flujo, presión, volumen y las alarmas²⁰⁸.

Con respecto a la interfaz los tipos de mascarilla más comunes son: la mascarilla nasal que es la más utilizada en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica; la mascarilla oronasal que cubre tanto la nariz como la boca²⁰⁹; la mascarilla facial total que está

fabricada con un cuerpo de plástico transparente que cubre la totalidad de la cara del paciente, proporciona mayor presurización en la vía aérea con menos fugas y requiere menos colaboración por parte del enfermo^{210,211} y el casco o helmet que es un cilindro transparente de polivinilo libre de látex que encierra la cabeza del paciente y se adhiere a nivel del cuello mediante un anillo rígido inferior y un sistema de ajuste que permite el sellado con ausencia de fugas, el dispositivo posee una serie de accesos para la introducción de sondas, catéteres e incluso para realizar técnicas diagnósticas como endoscopias, sin necesidad de retirarlo completamente. La interfaz más utilizada es la mascarilla oronasal, seguida de la total facial, nasal y el casco o helmet²¹².

Los modos ventilatorios utilizados en VNI son:

- Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) que consiste en un modo ventilatorio espontáneo en el que se aplica una presión positiva continua tanto en inspiración como en espiración, esto aumenta la capacidad residual funcional debido a la apertura de unidades alveolares que estaban colapsadas o menos ventiladas, y previene el colapso de la vía aérea durante la espiración, favoreciendo el reclutamiento alveolar y, por tanto, mejorando la oxigenación. Así mismo, produce disminución del trabajo respiratorio, por un lado, debido a que mejora la distensibilidad del sistema respiratorio por un aumento de la capacidad residual funcional y, por otro lado, por disminuir las resistencias y el esfuerzo inspiratorio al iniciar una respiración espontánea en presencia de PEEP intrínseca ya que la presión espiratoria externa contrarresta la PEEP intrínseca²¹³.
- Modo PSV (ventilación con presión de soporte). Esta modalidad ventilatoria es un modo limitado por presión en el que la variable independiente es la presión, mientras que el volumen depende de la presión programada y de la mecánica pulmonar. Dentro de la modalidad de presión de soporte, se encuentra el modo de ventilación con doble nivel de presión positiva en la vía aérea (BIPAP). Es un modo espontáneo en el que se aplica una presión positiva en la vía aérea del paciente a dos niveles, una presión inspiratoria (IPAP) y otra espiratoria (EPAP). La diferencia entre ambas presiones es el soporte de presión, el cual asiste al esfuerzo respiratorio del paciente, generando un volumen mayor con menos esfuerzo. Con niveles de IPAP entre 15-20 cmH₂O y de EPAP entre 4-7 cmH₂O

se consigue, en la mayoría de las ocasiones, una ventilación adecuada entre 4 y 7 ml/kilo^{206,214}.

Las complicaciones de la VNI se pueden deber a la interfaz bien por factores anatómicos del paciente o por la inadecuada elección de la mascarilla. Las mascarillas oronasales pueden producir ulceraciones cutáneas en el puente de la nariz sobre todo en el caso de VNI prolongada²¹⁵. En los pacientes con IRA que respiran habitualmente por boca y nariz, se prefiere la mascarilla facial, que disminuye la incidencia de úlcera nasal, pero aumenta el riesgo de claustrofobia, por lo que se debe seleccionar una máscara que se ajuste lo más posible al tamaño de la cara del paciente²¹⁶. Las fugas o pérdidas de aire son frecuentes en VNI, pero, si son excesivas, pueden hacer el soporte ventilatorio inefectivo. Se pueden reducir ajustando adecuadamente la máscara o cambiándola por otra más confortable para el paciente. Otra de las complicaciones de la VNI es la asincronía ventilación-paciente que es el desfase de la respiración del paciente y la respiración mecánica o bien la incapacidad del flujo del ventilador mecánico para satisfacer las demandas del paciente²¹⁷. Otra de las complicaciones más frecuentes, sobre todo si la VNI se aplica durante periodos prolongados, es la ansiedad y la agitación para lo que estaría indicado la administración de medicación ansiolítica y sedante. Se han descrito complicaciones mayores, aunque mucho más infrecuentes como la formación de tapones mucosos, la neumonía aspirativa, la aparición de neumotórax y en caso de pacientes con deterioro de la función cardíaca o hipovolemia la aparición de hipotensión²¹⁸.

Ambas modalidades, OAFN y VNI, se han utilizado de forma variable en pacientes críticos con COVID-19. En cohortes retrospectivas, las tasas de uso de OAFN oscilaron entre el 14% y el 63%, mientras que entre el 11% y el 56% fueron tratados con VNI²¹⁹⁻²²¹. Aunque estas modalidades mejoran la oxigenación y/o la disnea y existen datos que demuestran el éxito en la prevención de la progresión a la intubación, no se han encontrado reducciones claras de la mortalidad en los pacientes tratados con estas modalidades de soporte respiratorio no invasivo²²². El apoyo para avanzar a OAFN en pacientes con necesidades crecientes de oxígeno se deriva de ensayos aleatorizados que han demostrado una disminución de las tasas de intubación en comparación con el oxígeno de bajo flujo^{223,224}. En un ensayo aleatorizado de 220 pacientes con COVID-19 e IRA hipoxémica, las tasas de intubación fueron menores con la administración de oxígeno mediante OAFN (34,3%) en comparación con la administración estándar de

oxígeno bajo flujo (51%), marcando como objetivo mantener una $SpO_2 \geq 92\%$ ²²³. El OAFCN también redujo el tiempo hasta la recuperación clínica (11 días vs 14 días), pero la diferencia de mortalidad no fue estadísticamente significativa (8% vs 16 %). Otro ensayo aleatorizado abierto de 711 pacientes con IRA hipoxémica aguda debida a COVID-19 informó de tasas de intubación más bajas con OAFCN en comparación con el oxígeno estándar de bajo flujo administrado a través de una mascarilla (45% vs 53%), aunque la PaO_2 fue más baja en el grupo de OAFCN (75 mmHg vs 80 mmHg)²²⁴. No hubo diferencias en la mortalidad (10% vs 11%) ni en los días sin ventilación.

La elección entre VNI y OAFCN en pacientes con COVID-19 se basa en gran medida en las comorbilidades del paciente y la tolerabilidad del dispositivo:

La VNI debe utilizarse si el paciente tiene una comorbilidad para la que existe una eficacia demostrada de la VNI, por ejemplo, insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda por una exacerbación aguda de EPOC, edema pulmonar cardiogénico agudo, trastornos respiratorios subyacentes del sueño, hipoventilación por obesidad o debilidad muscular respiratoria. En ausencia de tales comorbilidades, cualquiera de las dos modalidades es aceptable. La tolerabilidad del dispositivo y la comodidad del paciente suelen ser los factores determinantes. En algunos casos, podemos alternar entre OAFCN y VNI durante períodos breves (por ejemplo, durante el sueño, episodios agudos de descompensación, periodos para alimentación oral) y, ocasionalmente, realizar ciclos entre ambas modalidades hasta que el paciente mejore o se deteriore. Los datos sugieren que la VNI puede estar asociada a menores tasas de intubación en comparación con OAFCN, aunque no se ha demostrado un beneficio sobre la mortalidad. Los estudios realizados en pacientes con COVID-19 y pacientes con IRA hipóxica no relacionada con COVID-19 sugieren que, en comparación con el oxígeno de bajo flujo, la asistencia respiratoria no invasiva (incluido OAFCN, CPAP y BIPAP) reduce las tasas de intubación y puede mejorar la mortalidad²²⁵. Sin embargo, los datos que comparan directamente la VNI y OAFCN en este contexto son más limitados. En un ensayo clínico en el que participaron 1.273 pacientes con IRA hipoxémica debida a COVID-19 que precisaban O_2 a una FiO_2 de al menos 0,4, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a VNI (administrada como CPAP), OAFCN u oxigenoterapia convencional (mediante mascarilla facial o cánula nasal de bajo flujo)²²⁶. La VNI redujo la intubación traqueal en comparación con el oxígeno convencional (33% vs 41%; odds ratio [OR] 0,71; IC del 95%: 0,53-0,96). Por el contrario, las tasas de intubación fueron similares con OAFCN y oxígeno convencional (41% cada

uno). Las tasas de mortalidad fueron similares en los tres grupos (17%, 19% y 20%, respectivamente). En un análisis post hoc en el que se compararon la VNI y el OAFCN, las tasas de intubación fueron inferiores en el grupo de VNI (32% vs 41%). Se trata de una comparación indirecta, ya que algunos centros sólo ofrecían una u otra modalidad. Dos estudios italianos informaron de altas tasas de fracaso de la VNI (38% a 44%) entre pacientes con hipoxemia moderada a grave por COVID-19, la mayoría de los cuales recibían VNI a través de una interfaz de casco o helmet²²⁷. Un estudio informó de tasas reducidas de intubación y ventilación mecánica con OAFCN, mientras que otro informó de tasas similares de intubación entre pacientes tratados con OAFCN (29%), presión positiva continua en las vías respiratorias (25%) u otros modos de VNI (28%)²²⁸. En el estudio de Carrillo et al, de pacientes con IRA por neumonía COVID-19 ingresados en UCI a lo largo de las seis olas pandémicas, el 96,2% recibieron VNI, de los cuales, el 72,1% no precisó VMI²²⁹. Las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cuidados intensivos sobre SDRA, recomiendan con alto nivel de evidencia el uso de VNI, pues disminuye el riesgo de intubación orotraqueal (IOT), en la IRA debida a COVID-19²³⁰. En un estudio que analiza estudios controlados aleatorizados que comparan OAFCN y VNI, concluyen que, aunque la evidencia es baja respecto a la mortalidad en ambas técnicas, la VNI comparada con OAFCN disminuye la necesidad de IOT con una evidencia moderada²³¹. En un reciente metaanálisis que compara OAFNC con VNI en cuanto a necesidad de intubación y mortalidad, no encuentran diferencias entre ambas técnicas comparadas con la terapia con oxígeno convencional. El momento de inicio del soporte no invasivo no se contempla en este estudio, ni se especifica el grado de severidad del SDRA. Aunque, se muestra una tendencia hacia mejores resultados con OAFCN y VNI, la evidencia no es concluyente²³².

- Prono despierto: Desde hace años se conocen los beneficios de la posición prono para los pacientes con SDRA en VMI. Mejora la relación ventilación-perfusión y favorece el reclutamiento pulmonar mejorando la oxigenación, disminuye la compresión de los lóbulos pulmonares posteriores aumentando la capacidad residual funcional²³³. Durante la pandemia, ante la falta de ventiladores y la alta mortalidad de la VMI, se implementaron medidas como la terapia de prono despierto, en el caso de pacientes con insuficiencia respiratoria grave, asociada a OAFCN y/o VNI, como medida para evitar la intubación orotraqueal. No presentaba grandes complicaciones, aunque las más frecuentes eran la ansiedad, claustrofobia, edema facial y la dificultad de mantener la

posición durante un número de horas prolongado. La mayoría de los estudios no muestran resultados en cuanto a disminución de la mortalidad, aunque existen estudios a favor y en contra en cuanto a la disminución de la intubación orotraqueal. Un metaanálisis de 17 ensayos aleatorizados que incluía 2.931 pacientes observó que se reducían las tasas de intubación, pero sin afectar a la mortalidad²³⁴. Otro ensayo sugirió que el prono durante 12 horas era más efectivo para evitar la IOT que con una duración menor²³⁵. Varios estudios prospectivos demostraron mejores parámetros de oxigenación que no siempre se mantenían al volver a la posición supino²³⁶. En un ensayo con 501 pacientes que comparaba un grupo de prono despierto y con otro de terapia convencional, no se observaron diferencias significativas en cuanto a intubación orotraqueal, duración de la estancia hospitalaria o mortalidad²³⁷. En otro ensayo abierto aleatorizado de 400 pacientes COVID el prono despierto no redujo la tasa de intubación orotraqueal (34 vs 41%; RR 0,81, IC 95%:0,59-1,12), tampoco tuvo impacto en la mortalidad²³⁸.

- Ventilación mecánica invasiva (VMI): En los pacientes críticos la decisión de intubar es un reto. Estaría indicada para pacientes que presenta empeoramiento rápido en horas, pacientes en los que, a pesar de máximas prestaciones de los dispositivos no invasivos durante tiempo prolongado, no presentan mejoría y pacientes con inestabilidad hemodinámica o fallo multiorgánico. Los pacientes COVID-19 que requieren ventilación mecánica deben recibir ventilación con bajo volumen corriente ≤ 6 ml/kg de peso corporal ideal (rango de 4ml/kg a 8 ml/kg) y un objetivo de presión de meseta (Pplat) ≤ 30 cm de H₂O y nivel de PEEP según la estrategia habitual de los pacientes hipoxémicos graves (10 cm H₂O a 15 cm H₂O)^{239,240}. Cuando a pesar de estas medidas no se produce una mejoría de oxigenación ($PO_2/FiO_2 \leq 100$) estaría indicado el decúbito prono durante el mayor tiempo posible en un periodo de 24 horas (es decir, de 12 a 16 horas en decúbito prono al día). La pronación se repite diariamente hasta que deja de ser necesaria o no hay respuesta²⁴¹. Los pacientes que no responden a la VMI pueden ser candidatos a oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) que es una forma de soporte vital extracorpóreo temporal que proporciona intercambio gaseoso a pacientes con insuficiencia respiratoria y/o soporte cardiaco a pacientes con insuficiencia cardíaca o circulatoria. La ECMO venovenosa (V-V) es la indicada para el SDRA debido al COVID-19. La mortalidad de los pacientes con COVID-19 sometidos a oxigenación por membrana extracorpórea es comparable o ligeramente superior a la de los pacientes sin COVID-19. Los primeros informes de China y Europa observaron tasas

de mortalidad muy elevadas para los pacientes con COVID-19 en ECMO (>80%)²⁴². Sin embargo, estudios posteriores han observado resultados más alentadores (mortalidad del 26% al 50%)²⁴³.

I.1.8. Mortalidad y Pronóstico

La enfermedad por COVID-19 ha afectado a más de 670 millones de personas en el mundo y ha causado la muerte de casi 7 millones según la Universidad Johns Hopkins a fecha 10-03-2023. En España, según la misma fuente, se han producido 13.770.429 casos con 119.479 muertes. La principal causa de muerte de la neumonía COVID-19 en pacientes críticos es la IRA hipoxémica debida a SDRA²⁴⁴. La tasa global de mortalidad por SDRA en los pacientes de COVID-19 fue del 39%; sin embargo, esta tasa varió significativamente entre los países (China 69%, Irán 28%, Francia 19%, Alemania 13%)²⁴⁵. Otras causas frecuentes de muerte son la sepsis o el shock séptico, el fallo multiorgánico asociado a sepsis, las coinfecciones bacterianas o víricas, la tromboembolia venosa y el fallo cardíaco²⁴⁶. La tasa de mortalidad depende de la edad y de la presencia de enfermedades subyacentes. Aproximadamente, el 99% de los pacientes que murieron de COVID-19 tenían al menos una afección de salud subyacente en un estudio de cohorte de Estados Unidos. Las tres comorbilidades más prevalentes en los pacientes fallecidos fueron la hipertensión, la diabetes mellitus y las enfermedades respiratorias. Los factores de riesgo de muerte más marcados fueron la obesidad, los trastornos relacionados con la ansiedad y el miedo, la diabetes, así como el número total de enfermedades subyacentes²⁴⁷.

Las tasas de mortalidad son elevadas en los pacientes en estado crítico. La mortalidad global por cualquier causa era del 35% en la UCI. Sin embargo, las tasas de mortalidad variaron según las regiones. Por ejemplo, la mortalidad llegó a ser del 48% en el sudeste asiático y del 15% en América²⁴⁸. Una revisión sistemática y metaanálisis hasta el 31 de diciembre de 2021 en pacientes en estado crítico que requerían cuidados intensivos obtenía datos de más de 5.000 pacientes de 11 países, referidos a la mortalidad hospitalaria, en UCI, pacientes en VMI, pacientes con TRR y pacientes con ECMO. Se medía la tasa de letalidad (TL): número de muertes dividido por el número de casos hospitalizados confirmados COVID-19. La TL en hospitalizados fue de 25,9%, en UCI 37,3%, con VMI 51,6%, con TRR 66,1% y con ECMO 58%. En general, la mortalidad por ventilación mecánica disminuyó significativamente desde el inicio de la pandemia (del 52.7% al 31.3%)²⁴⁹. Esta disminución en la tasa de mortalidad puede reflejar el impacto de los cambios en la estrategia hospitalaria y en los procesos clínicos, como el uso de corticosteroides, el OAFCN para evitar la intubación, la posición en decúbito prono y la

disminución del uso de la ventilación mecánica. La TL aumenta con la presencia de comorbilidades y con la gravedad de la enfermedad, siendo más elevada en los pacientes críticos, entre el 26% y el 67% según los estudios^{250,251}. También influye la variante del virus siendo menor con la variante Omicron que con la Delta^{252,253}.

Un estudio perteneciente al proyecto CIBERESUCICOVID coordinado por Antoni Torres, jefe de grupo del CIBERES en el Hospital Clinic de Barcelona encuentra que la mortalidad a un año fue del 35% para los pacientes ingresados en la UCI por COVID-19. Asimismo, determina que fue de 14% en pacientes con VNI y 40% en pacientes que recibieron VMI. Solo el 1% de los pacientes dados de alta fallecieron dentro del primer año de seguimiento. En comparación con otras causas de neumonía, la mortalidad a largo plazo relacionada con la COVID-19 es menor. De hecho, las tasas de mortalidad en neumonía adquirida en la comunidad grave aumentaron del 27% a los 30 días al 47 % al año, principalmente debido a eventos cardiovasculares. Las tasas de mortalidad no aumentaron a pesar de que la COVID-19 grave causa discapacidades como resultado del síndrome post UCI y la COVID persistente. La razón de por qué estos pacientes tuvieron menor mortalidad y reingresos después del alta no está clara; sin embargo, un seguimiento estrecho, menos comorbilidades y menos secuelas cardiovasculares pueden explicar tal observación²⁵⁴.

El espectro de síntomas y secuelas que ocurren después de la enfermedad COVID-19 es amplio y variable. Además, el ingreso en UCI supone un evento traumático y estresante tanto para los pacientes como para sus familiares, que provoca angustia y preocupación mayores que las de un ingreso en cualquier otra unidad. En relación con esto, se han descrito, hasta en el 50% de los casos, una serie de alteraciones psicológicas y emocionales además de secuelas físicas y cognitivas. Estas alteraciones pueden desembocar en disminución de la calidad de vida y limitación a la reincorporación laboral. Este conjunto de alteraciones se ha llamado Síndrome postcuidados intensivos (SPCI)^{255,256}. Las características del SPCI se pueden agrupar en:

Alteraciones de la función física (60% - 80%):

- de carácter neuromuscular: dolor persistente en articulaciones, debilidad adquirida en UCI (polineuropatía y miopatía), fatiga, debilidad, pérdida de fuerza, pérdida de masa muscular
- de carácter nutricional: malnutrición, pérdida de peso, anorexia
- de carácter pulmonar: alteraciones en las pruebas de función respiratoria y disminución de la capacidad respiratoria

INTRODUCCIÓN

- otras: amenorrea, caída de pelo, disfonía, cambios en la voz, estrías y cicatrices, escaras.

Alteraciones de la función psíquica (1% - 60%): ansiedad, depresión, alteraciones del sueño y pesadillas, trastorno de estrés postraumático, pánico, irritación, alucinaciones, baja autoestima.

Alteraciones de la función cognitiva (25% - 75%): pérdida de concentración y memoria, disminución de la atención, el lenguaje, la función ejecutiva y la velocidad mental, conflictos familiares y sociales.

Los familiares y cuidadores principales de los pacientes críticos también tienen riesgo de enfermedad psicológica y emocional. Por tanto, el Síndrome postcuidados intensivos familiar (SPCI-F) que afecta a familiares y cuidadores, abarca sobre todo alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático), lo que puede disminuir la calidad de vida, producir alteraciones en las comidas y el sueño, descuido de sus hábitos saludables, aseo personal y de sus propios problemas de salud, así como distanciamiento de amigos y trabajo²⁵⁷.

Dadas las características especiales de la pandemia COVID-19, la reorganización de los hospitales y las medidas de aislamiento y confinamiento de la población, los pacientes afectados de neumonía por COVID-19 tienen unas condiciones diferentes al resto de los pacientes de UCI, por lo que, según los expertos, el riesgo de SPCI será mayor, tanto el de paciente como el de familiar. A esto se le ha llamado Síndrome postCOVID. La OMS lo ha definido como una afección que puede afectar a los pacientes tras una infección grave por SARS-CoV-2 y que se traduce en síntomas que aparecen o persisten tres meses después del diagnóstico, duran al menos dos meses y no pueden explicarse por ningún otro diagnóstico²⁵⁸. Algunas de las condiciones especiales de los pacientes con neumonía por COVID-19, son el aislamiento de los pacientes por la imposibilidad de acompañamiento familiar, lo que lleva a aumento de alteraciones como la ansiedad, depresión o estrés postraumático. No pueden recibir rehabilitación ni fisioterapia precoz, lo que aumenta el índice de miopatía y polineuropatía. Al tratarse de una infección pulmonar grave, los pacientes tienen un alto riesgo de disfunción ventilatoria y fibrosis pulmonar, hasta en un 20% de los casos.

Se debe hacer una búsqueda activa de este síndrome, tanto a pacientes como a familiares, para saber si los pacientes tienen un deterioro físico, cognitivo o en su bienestar mental derivado de su paso por la UCI, entendiendo que la salud tiene una dimensión integral y no solamente referida a aquel problema por el cual se trataron. En España, la mayoría de las UCI pediátricas y en varias unidades de adultos, se ha puesto en marcha en los últimos años una consulta dedicada a la detección y seguimiento del SPCI. Esta iniciativa se enmarca en el programa de Humanización

en los Cuidados Intensivos y cuenta con un equipo multidisciplinar coordinado por la UCI para tratar a estos pacientes y sus familiares²⁵⁹. En otros países como Reino Unido, Estados Unidos o Canadá, el SPCI y la consulta de seguimiento son conceptos que ya están muy desarrollados. En Reino Unido, por ejemplo, desde el Gobierno se recomienda que los hospitales realicen seguimiento de los pacientes críticos, es considerado un estándar de calidad de UCI y se encuentra incluido en el plan de formación de residentes de UCI. Las guías NICE recomiendan revisión de los pacientes dos o tres meses tras el alta de UCI, por un profesional con competencias en cuidados críticos, mediante evaluación funcional de su salud y necesidades sociales, y con posibilidad de derivar a otros servicios²⁶⁰. Las consultas de seguimiento post-UCI están formadas por equipos multidisciplinarios en los que participan profesionales de los Servicios de Medicina Intensiva, Neumología, Rehabilitación y Fisioterapia, Salud Mental, Farmacia y Atención Primaria, cuyo objetivo es minimizar y tratar las secuelas físicas, sociales y neurocognitivas que pueden desarrollar estos pacientes.

I.2 EVOLUCION EPIDEMIOLOGICA DE LA PANDEMIA

I.2.1. Definición de olas

Una ola pandémica de COVID-19 se refiere a un aumento significativo de los casos de infección por el virus SARS-CoV-2 en una región específica o a nivel global, que ocurre después de un período de menor actividad. En realidad, se trata de una metáfora de larga data, utilizada por primera vez durante la epidemia de influenza estacional de 1889 a 1892 siendo la primera informada ampliamente por la prensa. Cuando, después de un primer repunte de infecciones y un momento en que la enfermedad parecía desaparecer, los casos empezaron a subir de nuevo, los periodistas hablaron de una “segunda ola”. El término se consolidó en el lenguaje común durante la epidemia de influenza de 1918 a 1929, caracterizada, en diferentes partes del mundo por el repetido resurgimiento de las infecciones, modelo que se parece al de la pandemia COVID-19. La OMS afirma que para decretar el fin de una ola pandémica el virus debe estar bajo control y los casos deben reducirse sustancialmente, para decretar una segunda ola es necesario un crecimiento sostenido de casos. La característica de las olas epidémicas es que son causadas por el mismo agente infeccioso, pero tienen perfiles diferentes, porque cada una de ellas puede impactar en distintas poblaciones, incluso en el mismo país. Por ejemplo, al inicio, una epidemia puede afectar a casi todas las personas sin distinción, como sucedió con COVID-19, pero luego gracias a la inmunidad lograda por medios naturales o por la vacunación de una parte de la población, cambia el objetivo, enfocándose en la población de edad avanzada o en la población

INTRODUCCIÓN

pediátrica²⁶¹. Las olas pueden estar separadas por las estaciones como ocurre con los virus clásicos como la influenza, también ligadas al cambio en el estilo de vida de la comunidad con la llegada del calor²⁶². Hoy en día, el estudio de las olas puede contar con nuevas metodologías y el análisis de gran cantidad de datos. A falta de una adecuada definición se han llegado a proponer diferentes modelos matemáticos para una correcta clasificación²⁶³.

La historia de las olas pandémicas durante la pandemia de COVID-19 se caracteriza por una serie de picos en la propagación del virus que han sido influenciados por diversos factores, incluyendo la aparición de nuevas variantes, cambios en las políticas de salud pública y el comportamiento de la población. A continuación, se resumen las principales olas que se han registrado en España.

- Primera ola desde Marzo a Abril 2020. Origen en Wuhan (China). La pandemia comenzó a extenderse globalmente afectando a muchos países a medida que el virus se propagaba rápidamente. Alta tasa de contagio y hospitalizaciones. Los sistemas de salud en muchos países se enfrentaron a una gran presión debido a la falta de preparación y recursos. Se implementaron confinamientos estrictos, restricciones de movilidad y medidas de distanciamiento social.
- Segunda ola de Agosto a Diciembre 2020. Aumento de casos debido a la relajación de medidas durante el verano. Además, la aparición de variantes más transmisibles aceleró la propagación. Se reimpusieron restricciones y confinamientos parciales
- Tercera ola de Diciembre 2020 a Marzo 2021. Comenzó después de las festividades navideñas. Enero de 2021 fue el mes con más casos de toda la pandemia en España. Las restricciones se intensificaron en Enero, pero la vacunación comenzó a ganar impulso en Febrero.
- Cuarta ola de Abril a Mayo de 2021. Nuevo aumento en los casos, aunque con menos impacto en hospitalizaciones y muertes en comparación con olas anteriores, probablemente gracias a las vacunas.
- Quinta ola de Julio a Octubre 2021. La variante Ómicron altamente transmisible, afectó la dinámica de la pandemia. Aunque la severidad de la enfermedad se mantuvo baja en comparación con las olas anteriores, la propagación seguía siendo significativa. Continuaron las campañas de vacunación.
- Sexta ola Noviembre 2021 a Marzo 2022. Estuvo asociada con la variante Ómicron y sus subvariantes, que eran más transmisibles en comparación con variantes anteriores. Ómicron se identificó por su capacidad para evadir parcialmente la inmunidad de vacunas y las infecciones previas. Las campañas de vacunación continuaron siendo una

herramienta crucial en la gestión de la pandemia, con un enfoque en la administración de dosis de refuerzo para mejorar la protección contra las nuevas variantes.

En general, cada una de estas olas fue impulsada por una combinación de variantes más transmisibles, relajación de las medidas sanitarias y, en algunos casos, la falta de vacunación o de acceso equitativo a las vacunas. A lo largo de la pandemia, las olas han ido disminuyendo en intensidad gracias a la vacunación y a la adquisición de inmunidad en la población, aunque nuevas variantes y cambios en las dinámicas sociales pueden seguir influenciando la situación.

I.2.2. Variantes del virus

El virus SARS-CoV-2 tiene una enorme capacidad de mutación lo que da lugar a una gran cantidad de variantes. Las variantes del virus SARS-CoV-2, que causa la COVID-19, han sido un factor crucial en la evolución de la pandemia. Estas variantes surgen debido a mutaciones en el material genético del virus, lo que puede afectar su transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad que causa, y la efectividad de las vacunas y tratamientos²⁶⁴.

Las principales variantes del SARS-CoV-2 con trascendencia clínica importante han sido:

- Variante Alfa (B.1.1.7). Identificada por primera vez en el Reino Unido en Septiembre de 2020. Mayor transmisibilidad y, en algunos estudios, se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad. Rápida propagación en muchos países, impulsando nuevas olas de infecciones.
- Variante Beta (B.1.351). Identificada en Sudáfrica en mayo de 2020. Contiene mutaciones que podrían reducir la efectividad de algunas vacunas y tratamientos.
- Variante Gamma (P.1) Identificada en Brasil en Noviembre de 2020. Mutaciones en la proteína de espícula que pueden afectar la capacidad del sistema inmunitario para reconocer el virus.
- Variante Delta (B.1.617.2) Identificada en India en Octubre de 2020. Alta transmisibilidad y mayor riesgo de hospitalización comparada con variantes anteriores. También se observó una cierta reducción en la eficacia de las vacunas.
- Variante Ómicron (B.1.1.529). Identificada en varios países en Noviembre de 2021. Gran número de mutaciones en la proteína de espícula, lo que aumentó su capacidad de evadir parcialmente la inmunidad generada por vacunas y la infección previa. Se ha asociado con una mayor transmisibilidad, pero menor gravedad en general comparada con la variante Delta.

INTRODUCCIÓN

La OMS clasifica las variantes en dos categorías:

Variant of concern (VOC): Son aquellas variantes que muestran evidencia de ser más transmisibles, causar enfermedad más grave, evadir inmunidad, o afectar la eficacia de las medidas de salud pública.

Variant of interest (VOI): Son variantes que tienen mutaciones que pueden impactar la transmisión, la enfermedad, o la efectividad de las medidas de control, pero que aún no muestran un impacto claro en esos aspectos.

En España las VOC con más repercusión han sido las variantes Alpha, Delta y Ómicron.

La vigilancia y monitorización continua de las variantes son esenciales para adaptar las estrategias de salud pública y asegurar que las vacunas y tratamientos sean efectivos contra nuevas formas del virus.

Otra característica que ha influido en la evolución de la pandemia ha sido la evolución de los tratamientos administrados. Inicialmente las medidas terapéuticas utilizadas eran empíricas, pero la rápida realización y difusión de ensayos clínicos supuso la disposición de información suficiente para tomar decisiones basadas en la evidencia científica y así abandonar terapias sin repercusión clínica^{265,266}. El inicio de los programas de vacunación, a partir de finales de 2020 supuso el principal punto de inflexión en el manejo de la pandemia, además de evitar el contagio disminuyeron los casos graves y, por tanto, las hospitalizaciones y la mortalidad^{264,267}.

1.2.3. Estudios clínicos que analizan las diferencias clínicas según la ola de la pandemia

Múltiples trabajos de investigación han analizado las características clínicas, sociodemográficas y evolutivas de los pacientes con infección SARS-CoV-2 en diferentes ámbitos sanitarios. Estos estudios se han realizado en la población general, mediante análisis de bases de datos o registros de organismos oficiales; estudios de pacientes a nivel extrahospitalario; estudios de pacientes a nivel hospitalario (en Urgencias o ingresados en salas de hospitalización), o estudios en pacientes críticos generalmente ingresados en UCI. Por otro lado, los estudios que relacionan las diferentes olas de la pandemia con el pronóstico de la enfermedad se han realizado en población general o en grupos de población determinados como ancianos, gestantes, inmunodeprimidos o trasplantados.

En las tablas de introducción, 1 a 6, se muestran los periodos en que los autores dividen la pandemia y que en la mayoría de los casos denominan olas. Así mismo, se muestra el número

de pacientes analizados por ola/periodo y, en algunos estudios, la variante vírica predominante en esos periodos.

Los estudios más relevantes son los siguientes:

1.2.3.a. Estudios generales

Son estudios que incluyen pacientes ambulatorios y hospitalizados con amplio tamaño muestral. Los datos se obtienen de registros o bases de datos oficiales e informan de la incidencia de la infección, de las características de los pacientes infectados y del porcentaje que ingresan en el hospital y en la UCI, además, de las tasas de mortalidad y letalidad.

Amin et al²⁶⁸ realizaron un estudio de todos los pacientes COVID-19 de Teherán, durante las cinco olas sufridas en Irán. En total fueron diagnosticados 328.410 pacientes. La media de edad fue de 53,5 años, con un valor de 52,1 años en la primera, 55,4 años en la segunda, 57,4 años en la tercera, 55,7 años en la cuarta y 50,9 años en la quinta ($p < 0,001$). En cuanto al género en la primera ola la proporción de hombres infectados fue mayor, pero esta diferencia fue disminuyendo en las siguientes olas, hasta que, en la quinta, la proporción de mujeres fue mayor (del 44% en la primera ola al 51,9% en la quinta ($p < 0,001$)). Entre las comorbilidades que presentaban los pacientes, la diabetes, HTA, enfermedad cardiovascular, enfermedad neurológica crónica, asma y consumo de opioides fue cada vez más frecuente alcanzando su máximo en la tercera ola, disminuyendo la frecuencia en la cuarta y quinta olas. La presencia de cáncer y enfermedad hematológica fue mayor en la segunda ola. La presencia de una saturación de oxígeno menor del 93% se objetivó en el 59,3% de los pacientes de la primera ola, en el 47,7% de los de la segunda, 43,5% en la tercera, 40,4% en la cuarta y en el 81% en la quinta ($p < 0,001$). Se objetivaron hallazgos patológicos en la TAC de tórax en el 30,1%, 65,6%, 70,4%, 76,7% y 74,1% respectivamente en las cinco olas. La proporción de pacientes que requirieron ingreso en UCI fue del 14,7%, 17,6%, 18,8%, 14,7% y 10,1%, respectivamente; y la muerte se produjo en el 9,8%, 13,1%, 15,7%, 7,9% y 3,9%, respectivamente ($p < 0,001$). En el análisis multivariante, el sexo masculino, la edad > 65 años, presencia de comorbilidades, antecedentes de tabaquismo, consumo de opioides y la segunda y tercera ola se relacionaban de manera independiente con mayor mortalidad.

Ayala et al²⁶⁹ realizaron un análisis del impacto de la pandemia por olas y regiones de Chile. Este periodo se correspondió en el país con cuatro olas. El estudio se realizó mediante el análisis de datos de diferentes instituciones públicas chilenas. En el país, la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes fue de 71,3 casos en la primera ola; 123,5 casos en la segunda ola; 6,4 casos en la

INTRODUCCIÓN

tercera ola y de 38,3 casos en la cuarta ola. La tasa de letalidad por cada 1.000 casos de COVID-19 fue de 4,44% en la primera ola, 2,37% en la segunda ola, 1,41% en la tercera ola y 0,45% en la cuarta ola. La ola que más duró fue la segunda (treinta semanas), la cuarta ola la que registró la mayor tasa de casos y la segunda y tercera las que presentaron mayor promedio de ocupación en UCI.

Casado et al²⁷⁰ analizaron los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en Navarra entre Febrero de 2020 a Septiembre de 2022, integrando la información de varias fuentes oficiales. En el periodo de estudio se confirmaron 295.424 casos, lo que supone un 45% de la población navarra. Dividieron el periodo de estudio en ocho olas. El mayor número de casos se produjo en la sexta ola. Durante la pandemia se registraron 8.594 ingresos hospitalarios debido a COVID-19 (2,9% de los casos confirmados). El mayor porcentaje de hospitalización fue en la primera ola con el 18,8% y el menor en la sexta con el 0,9%. El porcentaje de ingresos en UCI fue mayor en la quinta ola con el 17,1%, el mínimo porcentaje fue en la octava ola con el 1,9%. La letalidad máxima fue del 5,1% de la primera ola y la mínima de 0,18% de la sexta ola. Hasta la tercera onda pandémica la letalidad de los casos de COVID-19 se mantuvo por encima del 1%. A partir de entonces, conforme la vacunación se fue extendiendo en la población, la letalidad fue descendiendo progresivamente hasta el 0,7% en la cuarta ola, el 0,35% en la quinta y el 0,18% en la sexta.

Irassar et al²⁷¹ analizaron los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Salud (SNVS 2.0) del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SIISA). Compararon tres periodos de tiempo, correspondientes a las tres primeras olas, y la letalidad fue del 3,5%, 2,2% y 2,3%, respectivamente.

Meethal et al²⁷² analizaron las características de las dos primeras olas en el Sur de India. Fueron comparados 132.089 casos de cada ola, mediante un muestreo consecutivo. La edad fue de 39 años de media en la primera ola y de 38,8 años en la segunda. Las comorbilidades fueron poco frecuentes, 2,1% en la primera ola y 0,5% en la segunda ola. El 82,7% de los pacientes de la primera ola eran asintomáticos y el 79,9% de la segunda. El porcentaje de hospitalizados fue mayor en la primera ola, mientras que en la segunda ola fueron más frecuentes los ingresos en UCI. La mortalidad de la primera ola fue del 0,69% y del 0,72% en la segunda ola.

Chen et al²⁷³ analizaron un registro de pacientes COVID-19, en USA, con y sin ingreso hospitalario para relacionar las comorbilidades con la mortalidad a lo largo de las olas de la pandemia, entre Marzo de 2020 a Septiembre 2022. Fueron analizados 44.499 casos, con un 56,4% de mujeres y el 77,6% de pacientes entre 18 y 69 años. El 30,2% del total fueron hospitalizados. De los 50

pacientes hospitalizados, el 44,9% (n = 6.042) tenían entre 18 y 49 años, el 52,2% (n = 7.029) eran mujeres. El 14,3% (n = 1.922) tenían enfermedad pulmonar crónica y el 11,4% (n = 1.539) tenían diabetes sin complicaciones crónicas. La tasa de hospitalización más alta se observó en el grupo de mayor edad (> 90 años; n = 162, 62,1%), seguido de 70 a 90 años (n = 1.937, 50,2%) y 50 a 69 años (n = 3.376, 32,0%). La tasa de hospitalización fue mayor en hombres que en mujeres (33,1% frente a 28,0%). Las cinco comorbilidades más comunes en pacientes hospitalizados fueron enfermedad pulmonar crónica, diabetes sin complicaciones crónicas, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes con complicaciones crónicas. La mortalidad total fue del 2,4%, el 81,7% en pacientes hospitalizados y el 18,3% en no hospitalizados. La mayor tasa de ingresos en UCI ocurrió en la tercera ola con la variante Delta (6,4%) y la menor tasa en la quinta ola (2,2%). La tasa de mortalidad más elevada fue en la tercera ola, del 3,2% y las menores, del 0,7% en la sexta ola y del 0,8% en la quinta ola. En todas las olas, la mayoría de las muertes fueron en pacientes hospitalizados, y entre los grupos de edad de 50–69 años y 70–90 años. La mortalidad fue mayor en los pacientes entre 70 y 90 años en todas las olas. Aunque, las muertes fueron ligeramente más frecuentes en mujeres en la primera, tercera y quinta olas, la tasa de mortalidad fue más frecuente en hombres en todas las olas.

McKeown et al²⁷⁴ analizaron tres olas de la pandemia en un registro nacional en Irlanda intentando relacionar el pronóstico con las zonas de mayor desempleo y menores ingresos. Mediante análisis multivariante, el predictor principal de ingreso a la UCI fue la comorbilidad, seguido del aumento de la edad hasta los 80 años y de la ola de la pandemia en que se padecía la infección. Los pacientes diagnosticados en la segunda ola de la pandemia tuvieron significativamente menos probabilidades de ser admitidos en la UCI. Los hombres tenían significativamente menos probabilidades de ser admitidos en la UCI, al igual que los casos con antecedentes de viaje, aunque en este último caso, el tamaño del efecto no fue grande. El pertenecer a una clase social menos favorecida no se asoció con ninguna diferencia en la probabilidad de ingreso en UCI. Los factores independientes relacionados con la mortalidad fueron: mayor edad, comorbilidad, ingresar en la segunda y tercera ola (con un menor riesgo comparado con la primera ola), desarrollo de la enfermedad asociado a un viaje (con un menor riesgo), ser hombre (menor riesgo), y los casos asociados a los picos máximo de las olas. Un menor soporte económico no se relacionó con mortalidad.

Oliva et al²⁷⁵ analizaron los datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER), generado por la Secretaría de Salud de México. Se utilizó la base de datos hasta el 18 de Septiembre del 2021, que incluía 10.347.746 individuos. Para el análisis,

INTRODUCCIÓN

compararon la información correspondiente a las tres grandes olas epidemiológicas. La proporción de hombres disminuyó a partir de la primera ola, 54,5%, 50,5% y 50,4%, respectivamente. En la tercera ola, los grupos de edad muestran un mayor porcentaje de pacientes menores de 35 años. La necesidad de ventilación mecánica fue del 9,7%, 8,3% y 9,7%, respectivamente. El porcentaje de pacientes ingresados en UCI fue del 8,5%, 7,2% y 7,3%. Finalmente, la mortalidad fue del 3,9% en la primera ola, 4,6% en la segunda y 8,6% en la tercera.

Seong et al²⁷⁶ analizaron los datos a nivel nacional en Corea del Sur, de la segunda ola y tercera ola. Los autores definen el inicio de las olas como el primer día con más de 100 nuevos casos al día, durante 2 días consecutivos, y el fin de la ola cuando disminuyen por debajo de 100 nuevos casos por día durante 7 días. En la segunda ola hubo una mayor proporción de mujeres (54,3% vs 49,6%; $p < 0,01$), también en la segunda ola los pacientes eran más jóvenes ($p < 0,01$). La proporción de exitus fue del 0,91% en la segunda ola y del 1,26% en la tercera ($p = 0,01$).

Skarbinski et al²⁷⁷ analizaron un sistema integrado de salud del Norte y Centro de California comparando el periodo Ómicron (de 18 Diciembre 2021 a 7 Enero 2022) con el periodo Delta (de 5 de Julio a 30 Noviembre 2021). Fueron analizados 118.078 casos, 48.101 en el periodo Ómicron y 69.977 en el periodo Delta. Entre los pacientes infectados, la edad mostraba una mediana de 37 años en ambos grupos, con un ligero pero significativo aumento en la proporción de mujeres en el periodo Ómicron (57% y 53%). Las comorbilidades fueron más frecuentes en el periodo Delta. El porcentaje de pacientes que precisaron VMI fue del 0,1% y 0,7% ($p < 0,001$) en el periodo Ómicron y Delta, respectivamente. La mortalidad fue del 0,2% y 0,7%, respectivamente ($p < 0,001$). Entre los pacientes hospitalizados, la edad fue menor en el periodo Delta, 58 años y 62 años de mediana; ($p < 0,001$), sin diferencias significativas en el género entre los dos periodos y la presencia de comorbilidades fue más frecuente en el periodo Ómicron. Los pacientes tratados con soporte respiratorio no invasivo fueron del 26% y 36% en el periodo Ómicron y Delta, respectivamente ($p < 0,001$). La VMI la precisó el 6% y el 9,6% respectivamente ($p < 0,001$). La mortalidad fue del 6,4% y del 7,3%, respectivamente en los dos periodos analizados.

Varea et al²⁷⁸ realizaron un estudio analizando los datos de la red nacional española de vigilancia epidemiológica comparando la gravedad de pacientes hospitalizados con diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 y el estado de vacunación. Analizaron los datos de los pacientes entre Junio y Julio de 2021 para comparar las variantes Alpha y Delta, y entre Diciembre de 2021 y Enero de 2022 para comparar Delta y Ómicron. En el primer periodo analizado, los pacientes estudiados

fueron 521 con variante Alpha y 1.658 con variante Delta. La mediana de edad fue de 51 años y 63 años, respectivamente, sin diferencias en el género, pero con predominio de hombres en ambos grupos. Estaban vacunados el 31,9% del grupo Alpha y 52,7% del Delta. Reinfeción confirmada, posible o probable se produjo en el 2,4% del grupo Alpha y en el 1% en el Delta. Los ingresos en UCI se produjeron en el 12,7% del grupo Alpha y 15,4% del Delta (pero hubo un porcentaje muy elevado de datos desconocidos). La mortalidad fue del 10,4% y 15,7% (aunque con un 29,7% y 27,1% de datos perdidos, respectivamente). Entre los no vacunados, Alpha se asoció con un 43% menos de probabilidad de hospitalización en comparación con Delta, excepto para las personas de más de 65 años donde no se observó diferencia entre las variantes. La vacunación completa se asoció en, general, con un 84% menos de hospitalización, igualmente para Alpha y Delta, y con una tendencia mayor en los grupos de edad más jóvenes. En este mismo periodo, respecto a los pacientes no hospitalizados, la edad mediana era de 30 años en el grupo Alpha y 33 años en Delta, con predominio de mujeres en ambos grupos. El porcentaje de vacunados era del 19,8% en el grupo Alpha y 45% en el Delta. El porcentaje de reinfecciones fue similar (2,6%). La mortalidad fue del 0,1% en Alpha y 0,46% en Delta, pero con un 36% de datos desconocidos en ambos grupos. La comparación entre variantes, en el segundo periodo analizado, en los pacientes hospitalizados, mostraba una mayor edad en Ómicron (mediana 73 años) que en Delta (66 años), con predominio de hombres, pero sin diferencias entre los dos grupos. Estaban vacunados el 80,7% de los pacientes del grupo Ómicron y el 62,8% de los pacientes Delta. La reinfección fue del 2,9% en Ómicron y 1,3% en Delta. El ingreso en UCI fue del 10,8% y 24,1%, respectivamente y la mortalidad del 15,8% y 19,1%, respectivamente en los dos grupos de pacientes. Sin embargo, el porcentaje de datos desconocidos tanto en el ingreso en UCI como en la mortalidad fue muy elevado (mayor del 25%). Entre los pacientes no hospitalizados, la mediana de edad fue similar, con 44 años el grupo Ómicron y 45 años el Delta. Hubo predominio de mujeres en ambos grupos. La vacunación fue del 86,5% de pacientes Ómicron y 82% de pacientes Delta, con un porcentaje de reinfecciones de 2,8% y 1,2%, respectivamente. La mortalidad fue del 0,9% en Ómicron y 1% en Delta, pero con más del 60% de pacientes con estado desconocido. Entre los no vacunados, Ómicron se asoció con un riesgo 72% menor de hospitalización en comparación con Delta, con una diferencia menor entre las personas mayores de 65 años. La diferencia en gravedad entre Ómicron y Delta fue menor entre los vacunados. La vacunación completa se asoció con un menor riesgo de ingreso hospitalario, con una magnitud mayor para Delta (64 % menor) en comparación con Ómicron (37 % menor). Al igual que en el primer período del estudio, hubo una tendencia a una mayor asociación de la vacuna con una menor hospitalización en los grupos de edad más jóvenes. El efecto de la vacuna

contra la infección Delta fue menor en este período (diciembre de 2021-enero de 2022), en comparación con el anterior (Junio-Julio de 2021), compatible con una protección decreciente por el tiempo transcurrido desde la vacunación.

Xie et al²⁷⁹ realizaron una comparación de la presencia de secuelas post-COVID con la variante implicada. Para ello, llevaron a cabo un estudio de cohortes analizando la base de datos del Sistema de Salud de los hospitales de veteranos en Estados Unidos. Seleccionaron a 441.583 pacientes con infección por SARS-CoV-2, vivos a los 30 días de la fecha de infección y en un periodo de tiempo entre el 1 de Marzo de 2020 y el 31 de Enero de 2022. Los pacientes fueron incluidos en una de estas cinco cohortes: pacientes sin vacunación y con infección por SARS-CoV-2 durante la era pre-Delta (n = 206.011), sin vacunación y con infección por SARS-CoV-2 durante la era Delta (n = 54.002), vacunación y con infección por SARS-CoV-2 durante la era Delta (n = 56.260), sin vacunación, con infección por SARS-CoV-2 durante la era Ómicron (n = 40.367) y vacunación y con infección por SARS-CoV-2 durante la era Ómicron (n = 84.943). Los pacientes COVID-19 fueron seguidos durante un año. Entre los pacientes no vacunados la incidencia acumulada de Secuelas Post-Agudas de la Infección por SARS-CoV-2, también llamada "COVID prolongado", al año de la infección fue de 10,42 eventos por 100 personas durante el periodo pre-Delta, 9,51 eventos por 100 personas en el periodo Delta y 7,76 eventos por 100 personas durante el periodo Ómicron. Las diferencias fueron significativas entre el periodo Ómicron comparado con el periodo pre-Delta y Delta. Entre las personas vacunadas la incidencia acumulada fue de 5,34 eventos por 100 personas durante el periodo Delta y 3,50 eventos por 100 personas en la Ómicron, con diferencias entre ellas. La incidencia acumulada entre vacunados y no vacunados muestra diferencias significativas tanto en el periodo Delta como Ómicron.

1.2.3.b. Estudios a nivel extrahospitalario

Se trata de estudios realizados en pacientes no ingresados inicialmente, en general de muestras pequeñas y donde el desenlace de interés es la aparición de una complicación.

Barris et al²⁸⁰ analizaron a mujeres gestantes y puérperas (en las primeras 48 horas del parto), atendidas en un centro municipal de Buenos Aires, Argentina. Compararon las características de las pacientes en las dos primeras olas. Se incluyen 103 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 en el periodo entre el 1 de Abril de 2020 y el 31 de Julio de 2021. Fueron seguidas 61 pacientes de manera ambulatoria mediante telemedicina y el resto fueron ingresadas, 31 en sala

convencional y 11 en UCI. Del total, 56 mujeres fueron atendidas en el año 2020 y 47 mujeres en 2021. No había diferencias en la edad ni en las comorbilidades entre las mujeres comparadas en los dos años del estudio. En el 2021 hubo un mayor número de casos moderados-graves ($p = 0,005$), mayor número de neumonías ($p = 0,005$) y mayor necesidad de asistencia respiratoria mecánica ($p = 0,048$).

Ito et al²⁸¹ analizaron a los pacientes que acuden al hospital en una ciudad japonesa con diagnóstico clínico de COVID-19 en Enero de 2022 (primer mes de periodo Omicron) y los comparan con el periodo de Julio de 2021 (periodo Alfa y Delta) para ver si existían diferencias en la aparición de neumonía entre los dos periodos analizados. Se analizaron 231 pacientes en el periodo Omicron y 87 en el periodo pre-Omicron. A todos se les realizó TAC de tórax. En el momento de la visita al hospital, únicamente 17 de los pacientes del grupo Ómicron presentaban una SpO2 menor del 93% y ninguno de los del grupo pre-Omicron. La edad de los pacientes en la ola Ómicron fue de 44 años de mediana y de 41 años en la ola pre-Omicron ($p = 0,124$). La proporción de pacientes mayor o igual a 65 años fue mayor en la ola Ómicron, así como la proporción de mujeres (49,8% y 33,3%, respectivamente; $p < 0,001$). La HTA y la enfermedad respiratoria crónica fueron más frecuentes en los pacientes ingresados en la ola Omicron. La prevalencia de neumonía fue significativamente menor en la ola Omicron (34,2% frente a 77%, $p < 0,001$).

Lobo et al²⁸² realizaron un estudio en un centro de enfermedades inflamatorias inmunomediadas de Madrid, comparando los pacientes de la primera ola y los de la sexta ola. De los 1.627 pacientes en seguimiento, contrajeron COVID-19 durante la primera ola 77 pacientes (4,60%) y 184 en la sexta (11,3%). De los 184 pacientes de la sexta ola, 180 (97,8%) tenían puesta al menos una dosis de vacuna, y de estos, 104 (58,1%) tenían tres dosis, 66 pacientes (36,9%) dos dosis y 9 pacientes (5,0%) una dosis. Las principales diferencias encontradas entre los dos grupos fueron, pacientes con menor edad, menor presencia de neumonía y de síntomas asociados en la sexta ola. La necesidad de hospitalización fue del 22,1% en la primera ola y del 3,3% en la sexta ($p < 0,001$), el ingreso en UCI fue del 17,65 % en la primera ola y del 0% en la sexta ola ($p < 0,001$). Hubo tres fallecimientos en el primer periodo y ninguno en el segundo.

Soriano et al²⁸³ analizaron las diferencias entre los pacientes atendidos en un centro sanitario madrileño, en la primera y la segunda ola. La proporción de pacientes con síntomas moderados-graves (duración de al menos 4 días), comparados con aquellos asintomáticos o con síntomas

INTRODUCCIÓN

leves (duración de menos de 3 días) era significativamente más alto durante la primera ola que durante la segunda (27,8% vs 10,6%; $p = 0,03$).

1.2.3.c. Estudios a nivel hospitalario

En estos estudios se analizaron pacientes hospitalizados en salas convencionales o en unidades de intermedios, que no padecen enfermedad crítica. Los desenlaces analizados son la necesidad de ventilación mecánica, el ingreso en UCI y la mortalidad. En algunos casos se realizan estudios multivariantes para determinar factores predictivos independientes de los desenlaces de interés. Los tamaños muestrales son variables pues hay estudios en un solo centro y también multicéntricos.

Estudios Unicéntricos

Accordini et al²⁸⁴ analizaron de forma retrospectiva los ingresos en una unidad de cuidados intermedios italiana debido a IRA por COVID-19 y tratados con CPAP, comparando los resultados entre cuatro olas de la pandemia. Fueron analizados 300 pacientes. El 85% de los pacientes ingresaron desde el área de urgencias. El 10,7% de los pacientes fueron transferidos a UCI. La mortalidad hospitalaria fue del 36,3%. La comparación por olas mostraba pacientes de menor edad en la primera ola 65 años, 75 años en la segunda ola, 71 años en la tercera y 77 años en la cuarta. La distribución por género no mostro asociación con la ola. El antecedente de inmunosupresión fue más frecuente en los pacientes de la cuarta ola (25,7%) que en la primera (1,1%), segunda (9,9%) y tercera ola (5,6%). El número de enfermedades concomitantes fue mayor en la cuarta ola (mediana de 3) y también fue mayor el índice de comorbilidad de Charlson en esta ola. Aunque el APACHE II fue más elevado en la segunda y cuarta ola (mediana de 15 puntos en ambos casos), el nivel de SOFA no difirió entre las olas. Tanto el nivel de ferritina como el de PCR fueron más elevados en la primera ola. Aun sin diferencias significativas, el valor más bajo en la PaO_2/FiO_2 fue en la cuarta ola. El ingreso en UCI fue del 22%, 4,9%, 13% y 1,4%, respectivamente en las cuatro olas analizadas ($p < 0,001$) y la mortalidad fue del 33%, 35,8%, 29,6% y 45,9% ($p = 0,216$).

Alam et al²⁸⁵ compararon en un estudio retrospectivo unicéntrico de Pakistán, los casos de COVID-19 ingresados en el hospital desde Abril de 2020 a Diciembre de 2021, analizando las características clínicas, tratamiento y resultados. Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos de acuerdo con la ola en el momento de ingreso. Fueron ingresados 903 pacientes en las cuatro olas. Las mujeres predominaban en las tres primeras olas, mientras en la cuarta ola eran el 49,6%

($p < 0,001$). Los pacientes de menor edad fueron los de la primera ola con una media de 51 años mientras los de mayor edad fueron los de la cuarta ola con 56,8 años ($p < 0,001$). Los niveles más bajos de PCR fueron los de la primera ola. La vacunación completa fue muy poco frecuente, 0,4% y 7,8% en la tercera y cuarta ola; la vacunación incompleta fue del 1,1% y 8,9% respectivamente. El ingreso en UCI fue del 22,6%, 26,8%, 16,8% y 8,2%, respectivamente en las cuatro olas. La utilización de VMI en el 15,1%, 14,6%, 6,9% y 4,9%, respectivamente y la mortalidad del 22,6%, 31,7%, 38,9% y 34,1%, respectivamente.

Arvelo et al²⁸⁶ analizaron los pacientes ingresados en un hospital privado de Caracas, Venezuela, a lo largo de cuatro olas. Fueron ingresados 1.025 pacientes adultos, con una edad media de 63,5 años y predominio de hombres (55,5%). Los pacientes de la cuarta ola presentaron mayor edad (media de 72,5 años) y en esta ola la proporción de hombres fue menor (44,8%). La SpO2 al ingreso fue más baja en la primera ola (93%). La enfermedad grave-crítica la presentaron el 65,3% de los pacientes de la primera ola, 57% en la segunda, 51,7% en la tercera y el 44,8% de los pacientes en la cuarta ola ($p < 0,001$). El remdesivir se usó por encima del 90% en los pacientes a partir de la segunda ola. Los esteroides se usaron en el 70,3% del total de pacientes, con un descenso progresivo del porcentaje en las cuatro olas, 88%, 75,2%, 61,3% y 56,9%, respectivamente, ($p < 0,001$). La necesidad de VMI fue del 17,3%, 11,3%, 11,6% y 10,3%, respectivamente en las cuatro olas ($p = 0,217$). Un total de 161 (15,7%) pacientes ingresaron en UCI y la mortalidad general fue del 11,3%. A medida que avanzó la pandemia se observó disminución progresiva en los ingresos en la UCI según la ola, primera 23,3%, segunda 15,7%, tercera 14,0%, y cuarta 11,2%; ($p = 0,027$) y en la mortalidad, primera 21,8%, segunda 10,7%, tercera 9,1%, y cuarta 7,1%; ($p < 0,001$).

Ayala et al²⁸⁷ analizan las dos primeras olas de la pandemia, en un centro sanitario privado en Perú. No hubo diferencias en la edad, pero en la segunda ola hubo más mujeres ingresadas. La mortalidad en la primera ola fue del 7,7% y en la segunda ola del 6% ($p = 0,445$). El número de pacientes que precisó ingreso en UCI fue del 15,7% y del 19%, respectivamente ($p = 0,248$).

Bechmann et al²⁸⁸ compararon los ingresos hospitalarios de pacientes con COVID-19 y los ingresados con gripe, en un hospital alemán. Fueron analizados los pacientes ingresados entre Enero de 2018 y Diciembre de 2022, con una prueba PCR positiva para SARS-CoV-2 o influenza, antes o dentro de los 5 días desde el ingreso. Los pacientes fueron agrupados según el tipo de virus, virus tipo Wild, variante Alpha, Delta, Ómicron BA.1/BA.2, Ómicron BA.5 e influenza. Los pacientes con diagnóstico principal de enfermedad respiratoria aguda fueron del 74% en los

INTRODUCCIÓN

pacientes con influenza, 73% en la ola tipo Wild, 80% en la Alpha, 76% en Delta, 30% en Ómicron BA1/2 y 25% en Ómicron BA.5. La duración de la estancia hospitalaria cuando el diagnóstico principal era enfermedad respiratoria disminuyó desde 11,2 días de media en la primera ola, a 7,2 días en la última, mientras que la estancia media de los pacientes con influenza fue de 7,7 días. La edad media fue aumentando con las olas de la pandemia, en la primera ola era de 64,7 años y en la última de 76 años. La edad de los pacientes con influenza fue de 69,4 años. La mortalidad de los pacientes COVID-19 con un diagnóstico principal de enfermedad respiratoria fue de 22,7% en la primera ola y del 12,1% en la última, mientras que la mortalidad de los pacientes con influenza fue de 10,5%. La tasa de ingreso en UCI disminuyó del 33,6% en la primera ola al 3,3% de la última y la VMI del 25 al 2,2%. La tasa de ingreso en UCI y de VMI en influenza fue del 5,8% y 2,3%, respectivamente.

Borghesi et al²⁸⁹ realizaron un estudio en un hospital de Lombardía, Italia, comparando los 100 primeros pacientes de la primera ola y los primeros 100 de la segunda ola, analizando la gravedad de la neumonía mediante la radiografía de tórax, la mortalidad y los niveles de PCR. Solo fueron seleccionados hombres caucásicos, por encima de 50 años y sin antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o resección pulmonar. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes. El valor del score Brixia en la primera ola mostro una mediana de 10 puntos y de 7 puntos en la segunda ($p < 0,001$). El 35% de los pacientes de la primera ola precisaron VMI y el 26% de la segunda. En este grupo de pacientes el Brixia fue mayor significativamente en la primera que en la segunda ola. El nivel de PCR fue mayor en la primera ola que en la segunda. La mortalidad fue del 28% y 16% ($p = 0,041$), respectivamente.

Briciu et al²⁹⁰ analizaron las manifestaciones y pronóstico de los pacientes COVID-19 según la variante predominante en un estudio retrospectivo unicéntrico realizado en Rumania, analizando a los pacientes hospitalizados entre el 27 de Febrero de 2020 a 31 de Marzo de 2023. Fueron incluidos 9.049 pacientes. La mediana de edad fue de 61 años, y la edad se incrementó desde los 54 años del primer periodo hasta 70 años del último periodo. Globalmente había un ligero predominio del género femenino. Las enfermedades cardiovasculares fueron las más prevalentes en la ola Delta y las menos prevalentes en la ola Wuhan. La obesidad fue más prevalente en la ola Alpha y menos prevalente en la Ómicron. Diabetes y enfermedad neurológica mostraron una tendencia ascendente, con un mayor porcentaje en la ola Delta. Las enfermedades respiratorias, cáncer, renales y hepáticas fueron más prevalentes en el último periodo. Las formas graves y críticas fueron más frecuentes en la ola Delta. La mediana de estancia en hospital más elevada fue en la ola Delta con 10 días. La mortalidad en la UCI fue del

58

34,18%, 39,49%, 55,29% y 47,53%, respectivamente en las cuatro olas analizadas. La mortalidad hospitalaria fue del 3,86%, 8,65%, 13,6% y 6,83%, respectivamente. Las complicaciones pulmonares (neumotórax, neumomediastino y embolismo pulmonar) fueron más frecuentes en la ola Delta, así como la lesión hepática. La insuficiencia renal aguda y la afectación isquémica o hemorrágica cerebral fueron más frecuentes en el último periodo. Todas las complicaciones fueron más frecuentes en los pacientes ingresados en UCI. Mediante análisis multivariante y tomando de referencia la ola Wuhan, la ola Delta mostraba una OR para mortalidad de 2,87 y la Alpha de 1,71. La ola Ómicron no mostró diferencias significativas con la ola Wuhan.

Brusić et al²⁹¹ en un estudio unicéntrico en un hospital croata compararon dos grupos de pacientes. El primer grupo de 153 pacientes ingresados en UCI durante la segunda y la tercera ola tratados predominantemente con VMI y VNI, y el otro grupo de 102 pacientes ingresados en planta en la cuarta ola tratados con CPAP. Las indicaciones para tratamiento en UCI o CPAP en planta eran similares. La mortalidad fue del 58% en el primer periodo y 29% en el segundo ($p < 0,001$). Los pacientes presentaban una edad similar y sin diferencias en género ni en comorbilidades.

De Paepe et al²⁹² realizaron un estudio unicéntrico en Bélgica, donde analizan las características y evolución de los pacientes hospitalizados en las primeras tres olas. Fueron analizados 722 pacientes. No había diferencias en cuanto al género, pero si una mayor proporción de menores de 50 años, en la primera y la segunda ola en relación con la última ($p = 0,006$). El índice de Charlson < 2 fue más frecuente en la primera ola. La única comorbilidad que mostró diferencias significativas entre las olas fue la presencia de inmunosupresión, el 21% en la primera ola, 9,8% en la segunda ola y el 7,2% en la tercera ola ($p < 0,001$). Ni la gravedad, ni el IMC difieren entre los tres periodos de tiempo. La necesidad de cuidados intensivos se presentó en el 31,2% del total de pacientes, sin diferencias entre las olas, 26,5%, 33,1%, y 32%, respectivamente ($p = 0,285$). El uso de VNI fue aumentando con el tiempo, fue utilizado en el 12,7% de pacientes de la primera ola, 21,9% en la segunda ola y en el 29,4% en la tercera ola ($p < 0,001$). La VMI no varió entre las tres olas, 23,2%, 21,6% y 24,7% ($p = 0,780$). Sin embargo, si mostró diferencias el número de pacientes con ECMO, 2,8%, 3,5% y 8,2% ($p = 0,025$). El uso de antibióticos al ingreso fue frecuente, el 56,4% en la primera ola, 37,8% en la segunda ola y el 36,1% en la tercera ola ($p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria global fue del 14,8%, sin diferencias entre las tres olas, 16,6%, 15,6% y 11,9%, respectivamente ($p = 0,378$). El SDRA, la insuficiencia renal aguda, el desarrollo de neumonía nosocomial, el fracaso multiorgánico y la enfermedad tromboembólica fue más frecuente en la tercera ola, el shock séptico fue más frecuente en la primera ola (6,6%)

INTRODUCCIÓN

y segunda ola (7,2%) que en la tercera (4,6%) [$p = 0,034$]. El sangrado fue bajo en la primera ola (1,1%), pero afectó al 9,2% de los pacientes de la segunda ola y al 6,7% de la tercera ($p < 0,001$).

Durá et al²⁹³ analizaron el uso de antibióticos en las diferentes olas de la pandemia en un hospital universitario español. Fueron analizados 2.415 pacientes admitidos durante cuatro olas. En este estudio no se analizan los periodos completos de cada ola sino únicamente los ingresados en las semanas con mayor ocupación del hospital. La no inclusión de la cuarta ola la defienden los autores por los pocos casos registrados. Durante la quinta ola los pacientes fueron más jóvenes y con menos comorbilidades. Los pacientes que ingresaron en la primera ola fueron menos graves atendiendo al nivel de la SpO₂/FiO₂. Globalmente las tasas de pruebas microbiológicas fueron más elevadas en la primera ola y los resultados fueron positivos con más frecuencia en la quinta ola. La necesidad de ingreso en UCI fue del 11,6%, 15,8%, 16,5% y 14,9%, respectivamente ($p = 0,035$). La mortalidad fue menor en la quinta ola (11,9%) y más elevada en la segunda ola (21,1%), seguida de la tercera ola (20,5%) y la primera ola (19,2%). Se realizó detección de antígeno urinario para *Legionella pneumophila* al 17,9%, 10,3%, 7,4% y 7,3% de pacientes en las olas analizadas, con dos positividades en la primera ola y otras dos en la quinta ola. Se realizó detección de antígeno urinario para *Streptococcus pneumoniae* en el 19,4%, 12,1%, 8,4% y 7,6% de pacientes respectivamente en las diferentes olas analizadas, con un porcentaje de positividad de 6,9%, 15,4%, 12,1% y 13,6%, respectivamente. Hemocultivos fueron realizados al 38,8%, 41,6%, 31,2% y 21,8%, de pacientes respectivamente en las olas analizadas, con positividad en 2,6%, 6,5%, 3,3% y 5,5%, respectivamente. Otras infecciones diagnosticadas fueron neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) en 2,6%, 6,5%, 3,3% y 4,5%, respectivamente, neumonía no asociada a ventilador en 1,3%, 2,5%, 3,3% y 4,2%, respectivamente, y traqueobronquitis nosocomial en 2%, 3,7%, 0 y 0,9%, respectivamente. El 59% de los pacientes recibieron al menos un antibiótico durante la hospitalización. El porcentaje de pacientes que no recibieron antibióticos en la primera ola fue del 22,4%, el 57,1% en la segunda ola, el 52,4% en la tercera ola y el 60% en la quinta ola. El porcentaje de pacientes con un antibiótico fue del 54%, 18,6%, 22,5% y 18,5%, respectivamente. Dos antibióticos lo recibieron el 12,5%, 9,9%, 9,9% y 10,2%, respectivamente. De tres a cinco antibióticos el 7,2%, 8,7%, 11,4% y 7,6%, respectivamente. Más de cinco antibióticos lo recibieron el 3,9%, 5,5%, 3,8% y 3,6%, respectivamente. Los antibióticos más usados fueron amoxicilina-clavulánico (14,20 días de tratamiento por 100 pacientes y día), seguido de piperacilina tazobactam (8,61 días de tratamiento por 100 pacientes y día). Según la categoría de la OMS, la categoría WATCH fue la más utilizada en todas las olas, con 27,92 días de tratamiento por 100 pacientes y día, seguida

de la categoría ACCESS y RESERVE, con una media de 19,43 días y 5,29 días de tratamiento por 100 pacientes y día, respectivamente.

Gautret et al²⁹⁴ analizaron los pacientes que fueron atendidos en un hospital de Marsella en dos periodos de tiempo del año 2020. Los pacientes atendidos en el segundo periodo eran más jóvenes y de género masculino en mayor proporción. Los pacientes hospitalizados fueron el 18% en el primer periodo y el 10,7% en el segundo ($p = 0,499$). Los pacientes ingresados en UCI fueron en el primer periodo del 1,8% y del 0,9% en el segundo periodo ($p = 0,048$). La mortalidad fue del 1,1% y del 0,1%, respectivamente ($p = 0,009$).

Heydarifard et al²⁹⁵ analizaron de forma retrospectiva todos los pacientes hospitalizados en un centro de referencia para COVID-19 en Teherán entre el 9 de Abril de 2021 y el 22 de Mayo de 2022 (cuarta, quinta y sexta ola). Fueron analizados 760 pacientes en total. El 14,9% de los pacientes precisaron UCI y el 13,4% murieron. Los pacientes de mayor edad se daban en la sexta ola con 67,5 años, 58 años en la cuarta ola y 55,5 años en la quinta ola. La tasa de ingreso en UCI fue del 13%, 14,4% y 23%, respectivamente entre la cuarta y sexta ola ($p < 0,001$). La mediana de estancia en UCI de 6, 5 y 12 días, y la mortalidad del 12,4%, 14,4% y 14%, respectivamente.

Iftimie et al²⁹⁶ realizaron un estudio unicéntrico en un hospital de Reus, España, analizando los pacientes hospitalizados entre el 15 de Marzo y el 15 de Octubre de 2020. Los pacientes ingresados en UCI fueron del 17,1% en la primera ola y del 7,2% en la segunda ($p = 0,029$). Los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intermedios fueron del 20,6% en la primera ola y del 17,8% en la segunda ola ($p = 0,596$). Los pacientes ingresados en la segunda ola eran de menor edad, 67 años de media en el primer periodo y 58 años en el segundo ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes con insuficiencia renal aguda aumento en el segundo periodo, del 10,2% a 17,4% ($p = 0,048$). Ninguna comorbilidad varió entre las dos olas, pero en la segunda ola aumento el número de pacientes gestantes, del 0,4% al 4,5% ($p = 0,016$), así como las pacientes en el periodo post-partum (del 0,9% en la primera ola al 5,7% en la segunda; $p = 0,024$). El tratamiento con VNI aumentó en la segunda ola del 3,4% al 9,5% ($p = 0,007$), mientras que la VMI disminuyó del 13,2% al 4,2% ($p < 0,001$). El OAFCN no varió entre los dos periodos (8,8% y 10,6%, respectivamente ($p = 0,315$)). El tratamiento anticoagulante disminuyó en la segunda ola (del 90,2% al 71,2%; $p < 0,001$) y los corticoides aumentaron del 42,2% en la primera ola al 59,1% en la segunda ($p < 0,001$). La mortalidad en la primera ola fue del 24% y del 13,2% en la segunda. Los factores predictivos independientes de mortalidad en la primera ola fueron la edad,

INTRODUCCIÓN

presencia de fiebre, disnea, SDRA, diabetes tipo 2 y cáncer. En la segunda ola fueron edad, género, hábito tabáquico activo, SDRA y enfermedad crónica neurológica.

Jachman-Kapułka et al²⁹⁷ realizaron un estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes ingresados en un hospital polaco, dividiéndose los ingresos en tres grupos, periodo pre-Delta, periodo Delta y periodo Ómicron. Los pacientes analizados fueron los primeros 200 de cada periodo. La edad mediana fue de 68 años, siendo más jóvenes durante el periodo Delta que Pre-Delta y Ómicron, 65 años, 68 años y 71 años respectivamente; ($p = 0,002$). La mitad de los pacientes eran hombres con similar porcentaje en los tres periodos. La duración de los síntomas antes del ingreso hospitalario fue menor en el tercer periodo, mediana de 4 días vs 7 días en los otros dos periodos. La duración de la estancia fue mayor en el periodo pre-Delta, mediana 11,5 días vs 9 días en periodo Delta y 8 días en Ómicron ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que habían recibido al menos una dosis de vacuna fue del 4,5%, 34,6% y 52,1%, respectivamente, ($p < 0,001$). Las comorbilidades que mostraban diferencias significativas en los tres periodos fueron, enfermedad cardiovascular previa, HTA, insuficiencia circulatoria crónica, enfermedad respiratoria y cáncer, todas más frecuentes en el tercer periodo. Entre las comorbilidades neurológicas, únicamente el antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio (TIA) fue más frecuente en el primer periodo. Ni la VNI (7,5%, 7% y 8% en los tres periodos analizados) ni la VMI (9,5%, 7,5% y 7%, respectivamente) modificaron su uso durante el estudio. El tratamiento con dexametasona fue menor en el último periodo analizado, 63%, 83% y 55,5%, ($p < 0,001$). El ingreso en UCI fue del 7% en el primer y segundo periodo, y del 8% en el tercero ($p = 0,907$). Los niveles de PCR, dímero D, ferritina, LDH y contejo de leucocitos fue más elevado en el primer periodo analizado. Las manifestaciones neurológicas fueron observadas en la mitad de los pacientes, sin diferencias entre las olas. La mortalidad no mostró diferencias entre los tres periodos analizados, 20% en el periodo pre-Delta, 17,68% en el Delta y 19% en el Ómicron.

Jarrett et al²⁹⁸ realizaron un estudio observacional en un hospital de Filadelfia durante la primera y segunda ola. Ingresaron 325 y 300 pacientes, respectivamente. Los autores compararon el grupo global de pacientes, y además una muestra de 224 pacientes en cada grupo seleccionada mediante análisis de propensión apareado. De las características de los pacientes, el IMC fue significativamente más elevado en la segunda ola (32,6 kg/m²) que en la primera (29,8 kg/m²) [$p < 0,001$]. De las comorbilidades analizadas únicamente el asma fue más frecuente en la segunda ola (14% vs 8%, $p = 0,019$). Los corticosteroides fueron utilizados en el 30% de pacientes en la primera ola y 99% en la segunda ($p < 0,001$), el tocilizumab se administró en el 13% de pacientes de la primera ola y en ningún caso en la segunda ($p < 0,001$) y el remdesivir en el 2%

de pacientes de la primera ola y en el 43% de la segunda ($p < 0,001$). La mortalidad no mostró diferencias significativas, 25% en la primera ola y 26% en la segunda. Tampoco la muestra apareada mostró diferencias en la mortalidad. La necesidad de intubación fue del 27% en la primera ola y del 24%, en la segunda, la necesidad de técnicas de reemplazo renal fue del 17% en la primera ola y del 15% en la segunda y el uso de vasopresores fue del 25% en la primera ola y del 22% en la segunda, sin diferencias significativas en ninguna de las tres comparaciones.

Kumar et al²⁹⁹ analizaron de forma retrospectiva los pacientes ingresados en un hospital de India en la primera y segunda ola. La edad media fue de 49 años en la primera ola y de 54 años en la segunda, 77,6% eran hombres en la primera ola y 70,6% en la segunda. La mortalidad en la primera ola fue del 11,9% y del 24% en la segunda ola.

Lambermont et al³⁰⁰ mostraron en un estudio prospectivo de pacientes ingresados en un hospital belga, una mejoría en el pronóstico, entre la primera y la segunda ola. Se incluyeron los pacientes ingresados por IRA debido a neumonía por SARS-CoV-2. Fueron analizados 341 en la primera ola y 695 pacientes en la segunda ola. Fueron excluidos 33 (4,8%) pacientes de la segunda ola al ser transferidos a otros centros. Al ingreso hospitalario, los datos sociodemográficos, comorbilidades, datos fisiológicos y biológicos no difirieron entre las dos olas, excepto para el nivel de ferritina y la frecuencia respiratoria que fueron ligeramente más elevados en la primera ola. En relación con los tratamientos recibidos, el 3,2% de los pacientes de la primera ola y el 61% de la segunda ola recibieron dexametasona, el 0,6% de la primera ola y el 13,3% de la segunda recibieron remdesivir y el 73% de la primera ola y el 0% de la segunda ola hidroxycloquina. En planta recibieron OAFN en la primera ola el 2% de los pacientes y el 12% en la segunda. El ingreso en UCI fue preciso en el 26% y 19% de los pacientes respectivamente ($p = 0,024$). En los pacientes ingresados en UCI, la mediana de edad era de 65 años y 67 años respectivamente, el IMC era de 30,8 kg/m² en la primera ola y de 28,1 kg/m² en la segunda, y había un mayor porcentaje de HTA en la segunda ola. La mediana de SOFA fue de 6 en la primera ola y de 4 en la segunda, y la relación PaO₂/FiO₂ fue de 108 mmHg en la primera ola y de 91 mmHg en la segunda. También en los ingresados en UCI, los niveles de leucocitos, PCR, dímero D y bilirrubina fueron mayores en la primera ola que en la segunda. La mortalidad a día 30 fue del 22% en la primera ola y del 15% en la segunda, y en los pacientes ingresados en UCI fue del 29% en la primera ola y de 24% en la segunda. En UCI el 72% de la primera ola y el 77% de la segunda ola fallecieron con limitación del esfuerzo terapéutico previamente decidido.

INTRODUCCIÓN

López Juárez et al³⁰¹ analizaron los pacientes ingresados en un hospital de Ciudad Real, España, en la primera y la segunda ola de la pandemia. La edad media fue de 69,3 años de media en la primera ola y de 67,8 años en la segunda ($p = 0,248$); el género, 45,7% de mujeres en la primera ola y 46,1% en la segunda ola ($p = 0,885$). Respecto a los antecedentes, los pacientes de la segunda ola presentaron mayor prevalencia de patología cardíaca ($p = 0,011$) y respecto a los síntomas, porcentajes inferiores de fiebre ($p < 0,001$) y mayores de disnea ($p = 0,047$) y anosmia ($p < 0,001$). La VMI se utilizó en el 6,9% en la primera ola y en el 9,6%, en la segunda ($p = 0,099$); el uso de corticoides fue del 39,1% en la primera ola y del 91% en la segunda ($p < 0,001$). La tasa de letalidad fue del 23% en la primera ola y del 18,7% en la segunda ($p = 0,085$).

Martinot et al³⁰² realizaron un estudio unicéntrico en un hospital francés analizando los pacientes en las dos primeras olas de la pandemia. Ni la edad, ni el género, ni el IMC mostraron diferencias significativas entre los dos periodos analizados. En la segunda ola había un mayor porcentaje de pacientes con insuficiencia renal crónica ($p = 0,009$), enfermedad hepática crónica ($p = 0,012$) y enfermedad neurológica ($p = 0,020$). El tratamiento con corticosteroides aumentó desde el 6,3% en la primera ola al 54,1% en la segunda ($p < 0,001$) y el tratamiento con remdesivir desde el 0,3% de la primera ola al 4,8% de la segunda ($p < 0,001$). La única complicación que mostró diferencias significativas fueron los eventos cardiovasculares, presentes en el 5,5% de la primera ola y en 10,2% de la segunda ($p = 0,024$). La terapia con OAFCN no se aplicó a ningún paciente en la primera ola y al 8,3% en la segunda ($p < 0,001$). La mortalidad fue del 19,2% en la primera ola y del 12,7% en la segunda ($p = 0,043$).

Miele et al³⁰³ realizaron un estudio observacional unicéntrico para relacionar el índice Fib-4 de fibrosis hepática, con el pronóstico de los pacientes de las cuatro primeras olas ingresados en un hospital italiano. El índice Fib-4 toma en cuenta la edad, los valores de transaminasas y el número de plaquetas. Los pacientes de la tercera y cuarta ola presentaban una mediana de edad de 64 años mientras que en los de la primera y segunda ola era de 69 años ($p < 0,001$). La proporción de hombres también varió con el tiempo, del 59,65% en la primera ola al 51,55% en la cuarta. La necesidad de ventilación mecánica fue del 14,39%, 12,03%, 14,85% y 10,66%, respectivamente ($p = 0,01$) y el ingreso en UCI, del 20,18%, 25,17%, 14,85% y 19,98%, respectivamente ($p < 0,001$). Finalmente, la mortalidad hospitalaria fue del 14,92% en la primera ola, 19,18% en la segunda, 12,5% en la tercera y 9,94% en la cuarta ola. El índice Fib-4 no mostró diferencias entre las olas.

Nagy et al³⁰⁴ en un estudio unicéntrico en Hungría, analizaron de forma retrospectiva las tasas de mortalidad relacionándolo con cuatro olas de la pandemia. Incluyeron pacientes ingresados

en sala de hospitalización y en UCI. El periodo de estudio comprendió entre el 15 de Marzo de 2020 al 31 de Diciembre de 2021. En la UCI ingresaron el 4,7% de los pacientes en la primera ola, 13% en la segunda, 14,4% en la tercera y 11,6% en la cuarta. La necesidad de ingreso en UCI aumentó desde el 16,7% del año 2020 al 37,5% del año 2021. La mortalidad global fue del 29,3%, 25%, 26,4% y 27,5% en cada ola respectivamente ($p = 0,504$). Respecto al impacto de la vacunación en la mortalidad y las necesidades de ingreso en UCI, en la tercera ola hubo 42 pacientes vacunados con una OR para mortalidad del 0,39 y de 0,11 para ingreso en UCI ambas significativas. En la cuarta ola hubo 357 vacunados, con una OR ajustada para mortalidad de 0,94, sin alcanzar la significación estadística, y de 0,69 para ingreso en UCI, estadísticamente significativa. Analizando los pacientes en UCI, la edad y el género varón eran ligeramente menores en la cuarta ola. La presencia de comorbilidades fue menor en la cuarta ola, con 18,1% de pacientes sin comorbilidades. La mortalidad en UCI fue del 41,7% en la primera ola, del 51% en la segunda, del 72,7% en la tercera y del 63,9% en la cuarta. Las complicaciones infecciosas desarrolladas durante la estancia en UCI fueron la bacteriemia con una tasa en las cuatro olas de 8,3%, 33,3%, 45,3% y 33,7%, respectivamente. La NAVM con una tasa del 0%, 29%, 26,4% y 37,7%, respectivamente. La neumonía adquirida en hospital fue del 0%, 1%, 1,2% y 2,4%, respectivamente. La ITU fue del 0, 3,9%, 0,6% y 2,4% respectivamente.

Rebellon et al³⁰⁵ analizaron los pacientes ingresados en un centro sanitario de Colombia durante cuatro olas de la pandemia. Definieron olas como un mes antes y después del pico máximo en cuanto a número de casos. Entre Junio de 2020 y Febrero de 2022 hubo 6.039.022 casos de COVID-19, de los cuales 4.275 consultaron en el centro sanitario, e ingresaron 2.733 pacientes. La edad media era de 60 años, el 74,8% presentaba al menos una comorbilidad y el 55,6% eran hombres. La segunda y tercera ola incluyeron una mayor proporción de pacientes mayores de 50 años, 38,4% en comparación con las otras olas, que fueron inferiores al 30%. Se registró una proporción cada vez menor de hombres a lo largo de las olas. La HTA (40,8%), diabetes (20,6%) y la obesidad (42,6%) fueron comorbilidades comunes durante las cuatro olas. Los pacientes ingresados en la tercera ola tuvieron una menor prevalencia de HTA ,34,8%, en comparación con las otras olas que fue hasta del 40% y de enfermedades cerebrovasculares, 2%, en relación con la tendencia superior al 3%. En la cuarta ola el antecedente de cáncer fue significativamente mayor (22,2%), mientras que la tendencia en las otras olas no superó el 10%. En la tercera ola, el 83,5% de los pacientes no habían recibido ninguna dosis de vacuna, disminuyendo al 43,3% en la cuarta ola. En general, los ingresos en la UCI fueron más frecuentes durante la primera ola (62,83%), A medida que avanzaba la pandemia, hubo una reducción significativa en la tasa de

INTRODUCCIÓN

admisiones a la UCI, 51,23% en la segunda ola, 58,23% en la tercera ola y 46,70% en la cuarta ($p < 0,001$). En general, los pacientes más jóvenes (de 49 años o menos) tuvieron mayores necesidades de UCI y VMI en la tercera ola, en contraste con los grupos de mayor edad (de 60 años o más) que fueron ingresados principalmente a la UCI durante la segunda ola. La necesidad de VMI mostraba un uso más frecuente en la primera ola con un 39,3%, disminuyendo a 32,2% en la segunda ola, 31,2% en la tercera ola y 21,6% en la cuarta ola ($p < 0,001$). La estancia hospitalaria fue más larga durante la primera ola, con una mediana de 9 días, y se mantuvo constante en 8 días para la segunda y tercera ola. La mortalidad hospitalaria se mantuvo estable a lo largo del tiempo, con tasas que oscilaban entre el 18 y el 20%. La mortalidad en la UCI fue del 82,3%, con una diferencia significativa entre los pacientes que no precisaron UCI (17,7%). Durante la primera ola se observó una mayor utilización de corticosteroides, con una disminución en las últimas olas, 86,3% en la primera ola, 79,2% en la segunda, 74,9% en la tercera y 57,8% en la cuarta ($p < 0,001$). La incidencia de infecciones secundarias fue del 23,8% en la primera ola, del 16% en la segunda ola, 13,2% en la tercera y 18,4% en la cuarta ola ($p < 0,001$). Entre los pacientes ingresados en UCI, una mayor proporción tenían antecedentes de diabetes y obesidad; los pacientes con cáncer y trasplante de órganos sólidos se manejaron principalmente en sala de hospitalización. No hubo diferencias significativas entre los pacientes que no estaban en la UCI y los de la UCI con respecto al estado de vacunación. De todos los pacientes ingresados en la tercera ola (que ya tenían al menos una dosis de vacuna), el 60% requirió ingreso en UCI, el 36% necesitó VMI y el 21% tuvo un resultado fatal.

Reid et al³⁰⁶ analizaron de forma retrospectiva todos los pacientes ingresados en un centro sanitario de Sudáfrica, con infección por SARS-CoV-2 entre el 1 de Mayo de 2020 a 30 de Abril de 2021 dividido en dos olas. Fueron analizados 1.359 pacientes, el 43,8% en la primera ola y 56,2% en la segunda. En general, la edad media de los pacientes ingresados fue de 54,6 años y el 52,4% eran hombres. No hubo diferencia significativa entre la edad ($p = 0,414$) y el sexo ($p = 0,913$) de los pacientes ingresados durante las dos olas. La tasa de letalidad intrahospitalaria durante la primera ola fue del 30,4%, y del 25,5% en la segunda ola ($p < 0,001$). En la primera ola, requirieron oxígeno durante su estancia hospitalaria, el 65,4% de los pacientes y el 79,3% de la segunda. El 7,1% de los pacientes ingresaron en cuidados intensivos, de los cuales el 73,2% requirieron oxígeno y el 5,2% fueron ventilados. Hubo más pacientes ingresados en cuidados intensivos en la segunda ola (10,0%) que en la primera ola (3,4%), ($p < 0,001$) y más pacientes fueron ventilados en la segunda ola (8,8%) que en la primera (0,7%), ($p < 0,0001$). La mediana general de duración de la estancia hospitalaria fue de 8 días, durante la primera ola la mediana

fue de 7 días y de 9 días en la segunda ola. En general, las comorbilidades más comunes fueron HTA (36,7%), diabetes (26,6%), infección por VIH (10,8%) y obesidad (11,0%). Los pacientes ingresados en la primera ola tuvieron un mayor riesgo de morir en comparación con la segunda ola (OR ajustada 1,79). Los pacientes masculinos tuvieron un mayor riesgo de mortalidad (OR ajustada 1,28). Los pacientes africanos que no eran de raza negra tuvieron un menor riesgo de mortalidad, con una OR ajustada de 0,63. Los otros factores predictivos independientes de mortalidad fueron la edad, el requerimiento de oxígeno, y la VMI.

Roig et al³⁰⁷ realizaron un estudio observacional y retrospectivo, unicéntrico en pacientes ingresados en un hospital de Orihuela, España, para determinar los reingresos por COVID-19 tras ser dados de alta del hospital. Fueron analizados los pacientes con diagnóstico microbiológico de COVID-19 e ingresados entre el 23 de Febrero de 2020 al 14 de Marzo de 2021, comprendiendo las tres primeras olas de la pandemia. Solo se incluyó a pacientes ingresados por primera vez. Durante el periodo analizado ingresaron un total de 1.165 pacientes, el 56,8% eran hombres, la mediana de edad era de 68 años, y 997 (85,6%) presentaban neumonía por COVID-19. En el primer periodo pandémico ingresaron 62 pacientes (5,3%); en el segundo 418 (35,9%); y en el tercero, 685 (58,8%). La letalidad del primer periodo fue del 28,8%; en el segundo, del 15,5%; y en el tercero, del 19,8% ($p = 0,025$). Fueron dados de alta 967 (83%) pacientes, reingresando 70 (7,2%). El reingreso fue del 6,5% en los pacientes con neumonía y del 10,9% en los que no la presentaban ($p = 0,054$). En cuanto a los reingresos, en cada uno de los periodos fue del 13,3%, 6,4% y 7,3% ($p = 0,24$), respectivamente. La letalidad en los pacientes reingresados con neumonía fue del 33,33%, en el resto fue del 20% ($p = 0,25$). La letalidad durante el reingreso fue del 16,67% en el primer periodo, del 30,44% en el segundo y del 29,27% en el tercero ($p = 0,78$). En el estudio multivariante, el reingreso se asoció de forma independiente con la diabetes mellitus (OR 1,96), la insuficiencia renal aguda durante el ingreso (OR 2,69), no ser candidato a UCI durante el ingreso (OR 7,68) y no tener prescritos corticosteroides al alta (OR 2,15).

Salas et al³⁰⁸ analizaron de forma retrospectiva los pacientes atendidos en el hospital de Barbastro, España, entre Marzo de 2020 y 31 de Diciembre de 2021, periodo dividido en seis olas. La primera ola se subdividió en dos debido al predominio de diferentes variantes en cada periodo. Se realizaron 102.307 PCR, siendo positivas el 14%. El porcentaje de pacientes con PCR positiva que precisaron ingreso globalmente fue del 7,4% y varió entre el 47,1% en la primera ola al 2,4% en la sexta. Entre los pacientes ingresados, la mediana de edad mayor la presentó la segunda ola con 74,5 años, y la menor la cuarta ola con 63 años ($p < 0,001$). El porcentaje de hombres ingresados fue superior a las mujeres, excepto en el segundo periodo de la primera ola

INTRODUCCIÓN

(49,5%) y en la quinta ola (50%) [$p = 0,024$]. Los pacientes que recibieron corticoides variaron entre el 66% en el primer periodo de la primera ola, y el 96% de la cuarta ($p < 0,001$). El porcentaje de fallecidos globalmente fue del 17,8%, con un mínimo en la cuarta ola (6,9%) y un máximo en la segunda (22,3%) y tercera (21,6%) [$p = 0,024$]. Las variables que se asociaron a una mayor mortalidad de forma independiente fueron: una mayor edad, presencia de EPOC, ingreso en segunda y tercera ola, diagnóstico de neumonía vírica, IRA, desarrollo de SDRA y aplicación de ventilación mecánica. El uso de glucocorticoides fue la única variable que se asoció a una disminución de la mortalidad.

Santos et al³⁰⁹ analizaron los pacientes ingresados en un hospital brasileño comparando los pacientes entre la primera y la segunda ola. La comparación en cuanto al género no mostraba diferencias, en cuanto a la edad existía una ligera, pero significativa diferencia, mayor en la primera ola (44,06 años vs 41,87 años, respectivamente ($p < 0,01$)). La media de comorbilidades fue de 3,1 en la primera ola y 2,63 en la segunda ($p < 0,01$). Ingresaron 1.908 pacientes, 31,72% en la primera ola y 22,20% en la segunda ($p < 0,01$). Ingresaron en planta 1.432 pacientes y en UCI 476 pacientes. De los pacientes ingresados en planta, 349 (24,37%) sufrieron deterioro clínico por lo que tuvieron que ingresar en UCI. En total ingresaron 825 pacientes en UCI, 13,84% en la primera ola y 9,56% en la segunda ($p < 0,01$), de los cuales 158 (19,15%) fueron intubados, 19,57% en la primera ola y 18,93% en la segunda ($p = 0,69$). Entre los pacientes ingresados en UCI, la estancia en hospital fue similar, 13,47 días y 12,12 días de media, respectivamente ($p = 0,30$). La mortalidad entre los ingresados fue del 6,52% en la primera ola y del 5,38% en la segunda ($p < 0,01$).

Sargin Altunok et al³¹⁰ en un estudio unicéntrico, retrospectivo, compararon entre las dos primeras olas a pacientes ingresados en un hospital turco con enfermedad grave y crítica. Analizaron 909 pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico. La enfermedad grave fue definida por la presencia de a) $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg; b) frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto; c) SpO_2 en reposo $< 90\%$ respirando aire ambiente. La enfermedad crítica se definió por la presencia de a) SDRA; b) sepsis; o c) shock séptico. Ni la edad (mediana de 64,5 años en primera ola y 65 años en la segunda ola) ni el género, difieren entre los dos grupos. El 68% de los pacientes de la primera ola y el 71,4% de la segunda ola tenían al menos una comorbilidad ($p = 0,35$). Únicamente la presencia de enfermedad renal crónica difiere entre los dos grupos, 5,3% en la primera ola y 7% en la segunda ola ($p = 0,03$). La mediana de PCR fue más elevada en la segunda ola de forma significativa. El tiempo entre ingreso en hospital y UCI fue mayor en la primera ola (mediana de 5 días) que en la segunda ola (mediana 3 días) [$p =$

0,01]. El ingreso en UCI no difiere entre los dos grupos, 28,1% y 28%, respectivamente. El porcentaje de pacientes con VMI tampoco difiere, el 21,1% en la primera ola y el 20,1% en la segunda ola. Tampoco la mortalidad hospitalaria, 20,2% y 21,9%, respectivamente. La mediana en el tiempo de hospitalización fue 1 día mayor en la primera ola (11 días vs 10 días) [$p = 0,04$].

Suarez et al³¹¹ realizaron un estudio unicéntrico en un hospital peruano, comparando la primera y la segunda ola. Las comorbilidades más frecuentes durante la primera y segunda ola fueron: obesidad (39,6% y 33,8%), diabetes mellitus (12,9% y 16,5 %), enfermedad cardiovascular (9,9% y 15,2 %) y enfermedad pulmonar crónica (4% y 28,5 %). El 27,7% y 31,1% de pacientes de la primera y segunda ola respectivamente no presentó ninguna comorbilidad. Los fármacos más utilizados para el tratamiento de los pacientes en la primera ola fueron: antibióticos (97%), siendo los más usados ceftriaxona (59,4%) y carbapenes (24,8%), glucocorticoides (80,2%), ivermectina (70,3%) y enoxaparina (54,5%). Mientras que en la segunda ola los fármacos más empleados fueron: antibióticos en un 76,2%, donde los más usados fueron ceftriaxona (43,7%) y ceftazidima (19,2%); glucocorticoides en un 96% y enoxaparina en un 65,6%. La mortalidad en el estudio reveló un mayor porcentaje en la primera ola (26,7%) con respecto a la segunda (23,2%). La estancia hospitalaria tuvo una mediana de 8 días en la primera ola y de 10 días en la segunda.

Thakur et al³¹² realizaron un estudio retrospectivo y unicéntrico, en un hospital de India, comparando factores de riesgo, características clínicas y resultados, entre las tres primeras olas de la pandemia. La edad fue menor en los pacientes de la segunda ola (media de 50,27 años), primera ola (54,4 años) y tercera (53,09 años), respecto al género fue mayor la proporción de hombres (62,8%, 55,2% y 52,5%) respectivamente. El 46,69% de las personas ingresadas en la primera ola, el 78,19% en la segunda ola y el 36,96% de la tercera ola, no presentaban ningún factor de riesgo. En la primera ola no había ningún paciente vacunado, habían recibido al menos una dosis de vacuna el 1,99% de pacientes de la segunda ola y el 70,10% de la tercera ola. La mortalidad fue del 12,87% en la primera ola, 14,89% en la segunda y 11,96% en la tercera.

Wolfisberg et al³¹³ realizaron un estudio retrospectivo observacional, comparando los pacientes hospitalizados durante la primera y la segunda ola en un hospital suizo. Fueron seleccionados los pacientes con al menos 24 horas de estancia hospitalaria. Fueron incluidos 486 pacientes con una edad media de 65,9 años, el 65% hombres, con una mediana de tres comorbilidades y una mediana de puntuación de fragilidad medida mediante el CFS (Clinical Frailty Scale) de 3 puntos. Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA (58%), obesidad (30%), diabetes (29%) y enfermedad renal crónica (22%). La mediana de tiempo entre el inicio de síntomas y la consulta

INTRODUCCIÓN

en el área de urgencias fue de 8 días en la primera ola y de 7 días en la segunda ($p = 0,02$). La VMI fue más frecuente en la primera ola ,19% vs 11,9% ($p = 0,06$). La mortalidad global fue del 18,9%, en la primera ola del 19% y del 18,9% en la segunda. El ingreso en UCI fue del 18,9%, del 24% en la primera ola y del 17,6% en la segunda y la estancia fue 2,5 días más corta en la segunda ola (9 vs 6,5). La mediana de estancia hospitalaria fue de 7 días. Un análisis de subgrupos muestra que ser mujer y un mayor CFS fueron predictores de menor ingreso en UCI durante la segunda ola. Los predictores independientes al ingreso relacionados con la mortalidad fueron la edad (OR 1,07), género masculino (OR 2,35), necesidad de oxigenoterapia (OR 7,33), el nivel de FiO₂ (OR 1,05), el índice de comorbilidad de Charlson ajustado a edad (OR 1,27), y la presencia de insuficiencia renal crónica (OR 2,25).

Yadav et al³¹⁴ realizaron un estudio observacional en un hospital de la ciudad de New York, comparando los pacientes afectados por las variantes Delta y Ómicron. De los pacientes con variante Delta, el 21,3% precisaron ingreso en UCI y el 28,3% de los pacientes con variante Ómicron. La mortalidad de Delta fue del 12,32% y de Ómicron del 15,54%, con una estancia hospitalaria de 7 y 9 días de media, respectivamente. Un análisis de regresión mostró que no había relación entre las cifras de las diferentes células sanguíneas al ingreso y el ingreso en UCI para ninguna de las dos variantes. Existía una asociación significativa en los pacientes con la variante Delta entre la cifra de leucocitos al ingreso y al alta y la mortalidad. En el caso de la variante Omicron existía una relación entre la cifra de leucocitos, hemoglobina y neutrófilos al alta y la mortalidad.

Estudios Multicéntricos

Auvigne et al³¹⁵ realizaron un estudio que combina tres bases de datos nacionales francesas, analizando pacientes ingresados entre Diciembre de 2021 y Enero de 2022, cuando en Francia predominaba la variante Delta y Ómicron. El estudio analiza eventos graves como el ingreso en UCI o la muerte, comparando entre la variante Delta y Omicron. La comparación entre los pacientes de los dos grupos se realizó mediante apareamiento por edad y semana de estudio. De un total de 184.364 pacientes (50% de cada una de las dos variantes), hubo 931 eventos graves, de ellos, 699 ingresaron en UCI y 232 muertes se produjeron sin ingreso en UCI, siendo más frecuente en los pacientes infectados por Delta que por Ómicron. En el grupo Delta, el 82% de los eventos fueron observados dentro de los 10 días del diagnóstico virológico y el 96% dentro de los primeros 20 días. En el grupo Ómicron 68% de los eventos se produjeron a los 10 días y 88% a los 20 días. Mediante análisis multivariante la infección Ómicron tenía menor riesgo de

evento grave, en todos los grupos de edad. La diferencia de riesgo entre los dos grupos disminuye a medida que la edad aumentaba. En los pacientes menores de 80 años, la mitigación del riesgo con la vacuna era independiente de la variante.

Barry et al³¹⁶ analizaron los pacientes ingresados en los hospitales de Gales en las tres primeras olas a través de un registro nacional. Fueron analizados 5.887 registros en la base de datos. La edad media disminuyó a lo largo de las olas para todos los ingresos en 3,5 años, en planta 5 años y en UCI 4 años. La edad media de los pacientes ingresados en UCI fue unos 10 años menor que la de los ingresos en planta para cada ola. La mediana de comorbilidades aumentó en la tercera ola, aunque hubo poca diferencia entre los ingresados en planta y UCI. Hubo una proporción mayor entre hombres (55% y 45%) en todas las olas. La mediana en días de estancia de los pacientes en planta fue de 7 días en las primera y segunda ola, y de 5 días en la tercera. En la UCI, la mediana de estancia fue de 15 días en la primera ola y de 13 días en la segunda y la tercera. La tasa de mortalidad global fue del 23,8%. Las tasas de mortalidad hospitalaria se redujeron de manera estadísticamente significativas a lo largo de las olas tanto en planta como en UCI. Respecto a la terapia ventilatoria, ningún paciente recibió únicamente OAFN en la primera ola, y muy pocos en las otras dos olas. Los pacientes que reciben CPAP en planta, tenían mayor edad que los que la reciben en UCI. Los pacientes que reciben CPAP en planta presentan un mayor número de comorbilidades. La duración de la CPAP no difirió en planta con respecto a UCI (8–10 días vs 10–11 días, respectivamente). Los pacientes bajo VMI fueron más jóvenes, 62 años en la primera ola, 60 años en la segunda y 58 años en la tercera. La mortalidad de los ingresados en planta con CPAP fue del 63,5% en la primera ola, 46,7% en la segunda y 39,2%. La mortalidad de los pacientes en UCI con CPAP fue del 35,7% en la primera ola, 24% en la segunda y 24,6% en la tercera. La mortalidad de los ingresados en UCI con VMI fue del 61,6% en la primera ola, 60% en la segunda y 54,6% en la tercera.

Bravata et al³¹⁷ analizaron en un estudio multicéntrico norteamericano, los pacientes ingresados durante la primera ola, entre Marzo y Agosto de 2020, diferenciando por meses. Fueron hospitalizados 8.561 pacientes en 88 centros. Los hallazgos más importantes fueron una mayor mortalidad en el pico de máxima de ocupación en UCI, un menor porcentaje de ingresos en UCI a lo largo del tiempo, una menor gravedad de los pacientes determinada por el nivel de APACHE II, disminución de pacientes que precisaron VMI, y una progresiva menor mortalidad, desde 22,9% en el mes de Marzo y 25% en Abril hasta 12,5% en Julio y 12,8% en Agosto.

Fernández et al³¹⁸ realizaron un estudio prospectivo multicéntrico de cohortes, de pacientes hospitalizados en las primeras cuatro olas de la pandemia, en el área metropolitana de Barcelona, España. El análisis por cluster identifica dos perfiles de pacientes para las olas primera y tercera, mientras que determina tres perfiles para las olas segunda y cuarta. Los principales factores para determinar los grupos fueron edad, número de obesos, número de comorbilidades, requerimiento de soporte respiratorio y diferentes índices de gravedad. Los datos de los cuatro grupos iniciales muestran una menor edad en la cuarta ola, mediana de 56 años, mientras que en las tres primeras eran de 66 años, 65 años y 66 años, respectivamente. El porcentaje de mujeres era del 39,7%, 36,7%, 42,7% y 37,2%, respectivamente. El mayor porcentaje de obesos lo presentó la tercera ola (41,4%). El índice de comorbilidad de Charlson fue similar en las cuatro olas, (2,5 puntos, 2,7 puntos, 2,5 puntos y 2,6 puntos, respectivamente). El índice ROX fue de 19,5 en la primera ola, frente a 18,4, 18,3 y 18,5, en las tres olas posteriores. La mortalidad hospitalaria muestra un rango entre las cuatro olas de 10,2% a 20%, el ingreso en UCI muestra un rango entre 12% y 15,8%, la VMI muestra un rango entre 8,3% y 10,8%. La agrupación por cluster muestra: en la primera ola dos cluster, el 74% de los pacientes agrupados en el cluster 1, con mejor pronóstico, caracterizándose por tener edades más bajas, un valor de FiO₂ más bajo y menos variable, valores de SatO₂/FiO₂ mayores, un menor número de comorbilidades relacionadas con la edad y menores puntuaciones en índices relacionados con la neumonía. Por otro lado, el conjunto de pacientes asignados al cluster 2 presentaba más enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como demencia, patología pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedades neurológicas degenerativas y enfermedades vasculares periféricas. También incluye más hombres y un mayor número de pacientes obesos. En la segunda ola, los pacientes se dividieron en tres grupos. El cluster 3 tenía mayor porcentaje de hombres, más pacientes obesos y presentaba peores indicadores pronósticos. El cluster 1 incluía pacientes más jóvenes con menos comorbilidades, lo opuesto se encontró para los pacientes en el cluster 2. En los pacientes de la tercera ola, se identificaron dos grupos, sin diferencias significativas en el número de comorbilidades entre los grupos, pero el cluster 1 contenía pacientes con peores resultados de salud, niveles más bajos de SatO₂/FiO₂, mayor edad, puntuaciones de neumonía más altas y síntomas de neumonía más graves. La cuarta ola se dividió en tres grupos y se observó un claro efecto de la vacunación en la clasificación de los pacientes. En el cluster 3 había pacientes de mayor edad que estaban completamente vacunados. Entre los dos grupos de pacientes menos vacunados, los asignados en el cluster 2 presentaban peores resultados de salud, y solo una pequeña proporción tenía un régimen de vacunación completo (16,6%) combinada, además con un rango de edad más amplio. Los

pacientes del cluster 2 comparados con el cluster 1, presentaron una SatO₂/FiO₂ más baja y peor puntuación en el índice de neumonía viral (MuLBSTA). Los pacientes de edad avanzada (cluster 3), a pesar de tener un mayor número de comorbilidades, no estaban etiquetados como el grupo de peor pronóstico. En la primera ola, la mortalidad en el cluster 1 fue del 15,9% y en el cluster 2 del 31,8%. En la segunda ola, la mortalidad en el cluster 1 fue del 1,7%, en el cluster 2 del 15,4% y en el cluster 3 del 34,6%. En la tercera ola, la mortalidad en el cluster 1 fue del 31,7% c, en el cluster 2 del 7,9%. En la cuarta ola, la mortalidad en el cluster 1 fue del 0%, en el cluster 2 del 22,9% y en el cluster 3 del 14%.

Gregoriano et al³¹⁹ analizaron los casos hospitalizados a nivel nacional en Suiza en la primera y segunda ola. En el periodo de 1 de Enero a 31 de Diciembre de 2020 se identificaron 36.517 hospitalizaciones por COVID-19, el 24,3% en la primera ola y 75,7% en la segunda. En la segunda ola los pacientes tenían mayor edad (73 años vs 69 años de mediana), ($p < 0,001$). El porcentaje de hombres durante la primera ola era de 58,6% y de 56,8% en la segunda, ($p = 0,004$). Los pacientes no mostraban diferencias en la puntuación del score que media la fragilidad. El ingreso en UCI fue preciso en la primera ola en el 16,5% y en el 11,8% en la segunda, ($p < 0,001$); la necesidad de VMI fue del 12,4% en la primera ola y del 7,7% en la segunda ($p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria no varió entre las dos olas, siendo de 11,6% en la primera ola y 11,8% en la segunda ($p = 0,61$).

Hojo-Souza et al³²⁰ analizaron una gran base de datos brasileña de pacientes COVID-19 hospitalizados durante cuatro olas de la pandemia. El porcentaje de hombres fue mayor en la primera ola (55,95%), que en la segunda (55,24%), tercera (51,22%) y cuarta ola (47,94%). Se observó un incremento en el número de pacientes por encima de 60 años en la tercera ola (70,03%) y en la cuarta ola (76,2%) comparado con la primera ola (54,90%) y segunda ola (46,17%). Las comorbilidades fueron frecuentes en todas las olas. Las comorbilidades más frecuentes en primera ola fueron, enfermedad cardíaca (41,62%) y diabetes (31,87%). En particular, en la segunda ola se observó una menor prevalencia para todas las comorbilidades en comparación con la primera ola, excepto obesidad (13,10% en la segunda ola y 8,57% en la primera). Las comorbilidades durante la tercera y cuarta olas en comparación con los pacientes de la primera ola aumentaron significativamente, sobre todo la presencia de enfermedad cardíaca, enfermedad neurológica, enfermedad pulmonar, inmunosupresión y enfermedad renal. El estado de vacunación de los pacientes cambió significativamente a lo largo del periodo de estudio, ya que la primera ola estuvo compuesta únicamente por pacientes no vacunados. En la segunda ola, el 7,15% de los pacientes estaban parcialmente vacunados y el 1,01% estaban

INTRODUCCIÓN

completamente vacunados. En la tercera ola el 50,52% de los pacientes estaban completamente vacunados y la cuarta ola presentó una alta proporción de pacientes con dosis de refuerzo (61,36%). El uso de VNI se mantuvo estable durante las olas con un incremento en la segunda ola, 53,06%, 61,87%, 53,58% y 51,14%, respectivamente. La necesidad de ingreso en UCI fue del 38,85%, 37,78%, 37,91% y 33,41%. La necesidad de VMI disminuyó del 21,24%, 24,32% de la primera y segunda ola, al 19,13% y 15% de la tercera y cuarta. La mortalidad hospitalaria fue del 33,68%, 36,92%, 35,99% y 28,45%, respectivamente en las cuatro olas.

Hohl et al³²¹ realizaron un estudio multicéntrico canadiense en las áreas de urgencias hospitalarias de 46 hospitales, comparando los pacientes entre la primera y la segunda ola. Fueron analizados 9.967 pacientes. La edad media era de 59 años y 53 años, respectivamente en las dos olas, con un porcentaje de mujeres similar, 49,7% en la primera y 49,2% en la segunda. El 10% de los pacientes de la primera ola y el 7,9% de la segunda, presentaban orden de no resucitación. Las comorbilidades fueron frecuentes, la más frecuentes fueron HTA, 36% y 27,6%, diabetes, 17,6% y 15,9% y enfermedad coronaria, 8,8% y 6%, respectivamente en la primera y segunda ola. No ingresaron en el hospital, el 47% de los pacientes de la primera ola y el 61,5% de los de la segunda ola ($p < 0,001$). El 12,6% de los pacientes de la primera ola y 7,6% de la segunda, precisaron ingreso en UCI. El 0,5% de los pacientes de la primera ola y el 0,2% de los pacientes de la segunda, murieron en el área de urgencias. De los pacientes inicialmente ingresados en planta, precisaron ingreso en UCI el 23,3% en la primera ola y el 19,4% en la segunda ola. La mortalidad hospitalaria fue del 19,1% en la primera ola y del 16,6% en la segunda ($p < 0,001$).

Izadi et al³²² analizaron el registro de todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en Irán entre Marzo de 2020 a Mayo de 2021, dividiendo este periodo en cinco olas. Mediante análisis multivariante, las olas se asociaban de forma independiente al ingreso en UCI. Tomando la primera ola como referencia, la segunda ola presentaba una OR de 1,20 para ingreso en UCI, en la tercera ola la OR era de 1,04, en la cuarta ola de 1,08 y en la quinta ola la OR era de 0,90.

Lee et al³²³ realizaron un subestudio del ARBs CORONA I, un estudio canadiense multicéntrico observacional de cohortes, que analiza la asociación entre el uso previo de bloqueadores de receptores de angiotensina con el pronóstico de pacientes COVID-19 ingresados en el hospital. Al evaluar hospitales de tres regiones diferentes (British Columbia, Ontario y Quebec), también lo eran los tiempos que definían las olas analizadas según la localización geográfica. Se analizaron 1.337 pacientes. Los pacientes de la tercera ola eran más jóvenes (63,3 años) comparados con

los de la primera (70,2 años) y los de la segunda (65,8 años). Las comorbilidades como enfermedad cardíaca crónica, HTA, enfermedad renal crónica o diabetes eran menos frecuentes en la tercera ola (60,7%) que en la segunda (67%) y en la primera (71,4%). El tratamiento con remdesivir aumento desde el 1,6% en la primera ola al 16,9% en la segunda ola para después descender al 9,8% en la tercera ola ($p < 0,001$). El uso de dexametasona aumento desde el 10,8% de la primera ola al 89% en la tercera ($p < 0,001$). Había una reducción significativa del uso de la VMI en las últimas olas. También disminuyó el uso de vasopresores y TRR entre la segunda y tercera ola comparados con la primera ola. La tasa de mortalidad al día 28, fue en la primera ola del 18,3%, en la segunda del 16,3% y en la tercera del 7,8%.

López Herrero et al³²⁴ analizaron a nivel nacional el desarrollo de infección nosocomial en pacientes hospitalizados con diagnóstico primario de COVID-19, desde el 1 de Enero a 31 de Diciembre de 2020. De los 208.166 ingresados en España, 4.754 (2,3%) desarrollaron infección bacteriana nosocomial. La infección bacteriana estuvo presente con mayor frecuencia en hombres, los pacientes con infección tuvieron una mayor duración de la estancia hospitalaria, mayor mortalidad intrahospitalaria, mayor admisión en UCI, mayor mortalidad en UCI y mayor duración de la estancia en UCI, así como una mayor necesidad de soporte ventilatorio, en comparación con los pacientes sin infección. Los pacientes con infección bacteriana presentaron tasas más altas de obesidad, enfermedades cardíacas y enfermedades respiratorias en comparación con los pacientes sin infección. Además, más pacientes del grupo con infección desarrollaron shock, y más de la mitad presentaron disfunción orgánica aguda, siendo las localizaciones más frecuentes el sistema respiratorio, renal y hematológico. El tracto respiratorio fue el sitio de infección más frecuente en ambos grupos del estudio. Dividiendo a los pacientes con infección bacteriana entre los ingresados en la primera y segunda ola, los pacientes de la primera ola tuvieron una mayor duración en la estancia tanto en UCI como en el hospital, así como una mayor necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, los pacientes de la segunda ola presentaron una mayor mortalidad intrahospitalaria y en UCI, y una mayor necesidad de asistencia ventilatoria. El perfil de las infecciones bacterianas fue similar en ambas olas, excepto por algunos agentes. En la primera ola, las infecciones causadas por bacterias Gram negativas fueron más elevadas, especialmente las co-infecciones con *Pseudomonas* spp. (42.08% vs. 38.02%). Mientras que, en la segunda ola, las co-infecciones con *Streptococcus pneumoniae* (61.64%) y *Haemophilus influenzae* (3.80%) fueron más frecuentes en comparación con la primera ola (44.26% y 1.58%, respectivamente). No se encontraron diferencias en los perfiles de resistencia antimicrobiana en los pacientes hospitalizados por COVID-19 entre las olas.

Martínez López et al³²⁵ analizaron en un estudio prospectivo multicéntrico los pacientes con neoplasia hematológica ingresados en la Comunidad de Madrid, durante las tres primeras olas de la pandemia. Los pacientes en el segundo periodo fueron más jóvenes (diferencia de 2,4 años) y presentaban menos comorbilidades que en el primer periodo. No presentaban comorbilidades el 65,2% del primer periodo y el 48,0% del segundo. Una mayor proporción de pacientes en la segunda cohorte habían recibido quimioterapia dentro de los 30 días del diagnóstico (27,5% vs 19,6%). La mortalidad no difiere entre los dos periodos. La supervivencia a los 30 días fue del 67,4% en el primer periodo y de 70,9% en el segundo, siendo a los 60 días del 56,3% vs 55,8%, respectivamente.

Matsunaga et al³²⁶ realizaron un estudio multicéntrico de pacientes ingresados en Japón en las tres primeras olas de la pandemia, antes de ponerse en marcha la campaña de vacunación. Se analizan pacientes ingresados por COVID-19 procedentes de un registro nacional (COVIREGI-JP). En este estudio definieron enfermedad grave si el paciente requiere VMI o VNI, necesidad de oxigenoterapia, presentar una $SpO_2 \leq 94\%$ y/o frecuencia respiratoria ≥ 24 respiraciones por minuto. Cuando un paciente recibía más de un tipo de dispositivo de soporte respiratorio durante la hospitalización solo se contó el máximo nivel de soporte que precisó. Fueron analizados 33.554 pacientes. El género masculino predominó en las tres olas, aunque más en la primera (58,5%). La edad media fue superior en la tercera ola con 64 años, de 56 años en la primera y 50 años en la segunda. Los trabajadores de la salud constituían el 5,3% de los casos, siendo más alta la proporción en la primera ola. El tiempo entre inicio de síntomas y hospitalización, fue mayor en la primera ola. La enfermedad grave al ingreso fue menor en la segunda ola (21,8%). La presencia de comorbilidades fue menor en la segunda ola y más frecuente en la tercera. Globalmente el 7,2% de todos los pacientes fueron admitidos en UCI, esta proporción fue más elevada durante primera ola. El OAFCN se utilizó en el 2,1% de los casos. El 4,3% de los casos fueron tratados con VMI y el 0,4% con ECMO. El uso de VMI fue más frecuente en la primera ola (8,2%) y la VNI durante la segunda ola (0,9%). La ECMO fue más frecuentemente utilizada en la primera ola. El uso de OAFCN fue más común en la tercera ola y menos común en la segunda ola. La tasa de letalidad más alta fue en la primera ola (7,3%) y la más baja, en la segunda (2,8%). La tasa de letalidad fue más alta entre los pacientes que recibieron ECMO (29,3%), seguidos por aquellos que recibieron VMI (25,6%), OAFCN (23,8%) y VNI/CPAP (21,6%). La neumonía bacteriana fue la complicación más común (5,3%), seguido del SDRA (4,5%) y la enfermedad tromboembólica (0,9%). El uso de esteroides, remdesivir y anticoagulantes fueron aumentando desde la primera a la tercera ola. El uso de tocilizumab fue

más frecuente en la segunda ola, seguida de la tercera y la primera. Tras ajustar por parámetros de confusión, la primera ola presentó mayor mortalidad que las otras dos.

Mukherjee et al³²⁷ llevaron a cabo un estudio prospectivo de cohortes multicéntrico, donde analizaron pacientes hospitalizados en planta y UCI con diagnóstico de infección vírica respiratoria aguda grave, englobando pacientes con COVID-19, gripe y otras infecciones víricas. El periodo de estudio comprendió desde 10 de Marzo de 2020 a 17 de Abril de 2023 y formaron parte 7 centros sanitarios norteamericanos. Fueron comparados 874 pacientes, 492 COVID-19 divididos en 4 periodos (pre-Delta, Delta, Omicron 1, Omicron 2) y 94 pacientes con otras infecciones víricas respiratorias graves desde el 10 de Marzo de 2020 a 17 de Abril de 2023. El porcentaje de mujeres fue del 32% en los pacientes COVID-19, con diferencias en los cuatro periodos, 29% en el pre-Delta, 37% en Delta, 32% en Omicron 1 y 50% en Omicron 2, mientras que en las otras viriasis el porcentaje fue del 49%. La edad difirió entre los grupos, mediana de 60 años en el periodo pre-Delta, 56 años en Delta, 60 años en Omicron 1 y 70,5 años en Omicron 2, mientras que en las otras viriasis fue de 64 años. El porcentaje más elevado de vacunación contra SARS-CoV-2 fue en el periodo Omicron (71% en Omicron 1 y 52% en Omicron 2), mientras que los pacientes no COVID-19 estaban vacunados el 27%. Aunque las diferentes comorbilidades fueron frecuentes, en los dos periodos Omicron presentaban mayores porcentajes. El porcentaje del total de pacientes ingresados inicialmente en UCI en los diferentes periodos fue de 57% en el periodo pre-Delta, 44% en Delta, 33% en Omicron 1 y 46% en Omicron 2, mientras que en las otras viriasis fue del 43%, pero los admitidos finalmente en UCI fueron el 94% en el periodo pre-Delta, 58% en el Delta, 47% en el Omicron 1, 58% en el Omicron 2 y 53% en otras viriasis. La necesidad de VMI fue del 73% en el periodo pre-Delta, 38% en el Delta, 26% en el Omicron 1, 12% en el Omicron 2 y 20% en otras viriasis. La mortalidad hospitalaria fue del 32% en el periodo pre-Delta, 25% en el Delta, 20% en el Omicron 1, 12% en el Omicron 2 y 6% en otras viriasis. Mediante ajuste de variables, y tomando como referencia la infección no COVID-19, el riesgo de muerte en el hospital fue 6,25 veces mayor en el periodo pre-Delta, 5,66 veces mayor en periodo Delta, 4,04 en el primer periodo Omicron y 1,63 en el segundo periodo Omicron.

Murillo et al³²⁸ realizaron de forma retrospectiva un estudio a nivel nacional en México, analizando 229.311 pacientes hospitalizados entre Marzo de 2020 y Febrero de 2022. Fueron analizados tres periodos. La edad media entre los tres periodos mostró un valor de 59,5 años, en el primer periodo, 56,3 años en el segundo y 61,8 años en el tercero ($p < 0,001$), con un mayor predominio de mujeres en el segundo y tercer periodo ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes vacunados fue del 0,2%, 20,5% y 30,2%, respectivamente en los tres periodos ($p < 0,001$). La

INTRODUCCIÓN

estancia en el hospital fue de 10,1 días de media en el primer periodo, 9,7 días en el segundo y 7,1 días en el tercero ($p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria fue de 49,8%, 45,3% y 42%, respectivamente. Al ajustar mediante análisis multivariante, los ingresados en el periodo Delta y Ómicron tenían un mayor riesgo de sufrir muerte hospitalaria frente al virus inicial, Delta (HR = 1,03) y Ómicron (HR = 1,17). Se calculó que el estado de vacunación redujo en alrededor de un 12% el riesgo de muerte.

Niv et al³²⁹ realizaron un estudio analizando los pacientes COVID-19 hospitalizados en 24 de los 30 hospitales generales, en Israel, entre el 28 de Febrero y el 5 de Noviembre de 2020. Fueron seleccionados, mediante aleatorización, cerca del 25% de pacientes de cada hospital: 3.582 pacientes no inmunizados pertenecientes a la primera y segunda ola, además, de los 2.994 pacientes del inicio de la tercera ola, que representaban más del 50% de esta ola. Fueron seleccionados mediante aleatorización un total de 1.632, para luego elegir 1.106 pacientes no inmunizados. Fueron excluidos los pacientes con PCR + pero ingresados por otro diagnóstico diferente a COVID-19. Los pacientes de la primera y segunda ola fueron agrupados y comparados con los de la tercera ola. El estado clínico definido como grave fue más frecuente en el segundo periodo (35,91%) que en el primero (19,35%). Los pacientes mayores de 60 años fueron más frecuentes en el segundo periodo (71,01%) que en el primero (58,23%). Predominaba el sexo masculino, 55,06% en el primer periodo y 57,89% en el segundo. En el segundo periodo había un mayor número de comorbilidades, excepto el tabaquismo activo que era más frecuente en el primer periodo. Ni la estancia ni la necesidad de ventilación mecánica difieren entre los dos periodos analizados. En cuanto a las pruebas de laboratorio, en el segundo periodo era más frecuente la hipoxemia, anemia, hipoalbuminemia y elevación del dímero D (10% más que en el primer periodo), a excepción de hipokaliemia. Entre los tratamientos utilizados, los porcentajes de pacientes que recibieron anticoagulantes, esteroides y vitamina D fueron mayores en el segundo periodo 79,79%, 75,69% y 20,96% respectivamente, frente a 66,19%, 48,99%, y 13,87% en el primer periodo. La mitad de los pacientes precisaron oxigenoterapia en el primer periodo frente a los dos tercios del segundo. Terapia con OAFCN recibieron el 19,16% en el primer periodo y 31,90%, en el segundo y con VMI 9,19% en el primer periodo y 14,21% en el segundo. La terapia con óxido nítrico y la posición decúbito prono fue similar en los dos periodos. La terapia con ECMO fue utilizada dos veces más frecuentemente en el segundo periodo. La mortalidad hospitalaria fue del 12,87% en el primer periodo y del 21,17% en el segundo. La mortalidad a los 30 días fue del 13,68% en el primer periodo y del 25,2% en el segundo. Mediante

análisis de regresión logística, el primer periodo presentaba un incremento de la mortalidad significativo.

Pelaez et al³³⁰ analizaron 13.974 pacientes COVID-19 ingresados en diferentes hospitales españoles, durante las seis olas de la pandemia y el periodo posterior a la sexta ola. La edad media de los pacientes era de 67,9 años, con un 30,9% mayor de 80 años y un 3,1% menor de 30 años. La edad varió de forma significativa durante los siete periodos estudiados, siendo mayor en el último y menor en la quinta ola. Las mujeres fueron el 45,3% siendo menor la proporción en la cuarta ola (41,8%). Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (30,3%), diabetes (18,3%) y arritmia cardiaca (16,8%). La estancia en el hospital fue de 10,9 días, la tasa de ingreso en UCI del 9,3% y la mortalidad del 11,3%, siendo del 24,7 % la mortalidad de los ingresados en UCI, variando de forma significativa según el periodo estudiado (máximo de 32% en primer y segundo periodo y un mínimo de 13,3% en el último). La primera ola fue la que presentó la mayor tasa de ingresos hospitalarios (29,8%) y mayor mortalidad (15,6%) y la quinta ola la que presentó mayor tasa de ingresos en UCI (14,4%). El índice de Charlson era leve en el 26,1% de los pacientes, moderado en el 10,8% y grave en el 5,1%. En el análisis multivariante la edad, el ingreso en UCI, la presencia de demencia, insuficiencia cardiaca y cáncer como comorbilidades y el índice de Charlson son variables directamente relacionadas con la mortalidad.

Ricoca et al³³¹ analizaron todos los pacientes ingresados en hospitales del Servicio Público de Sanidad de Portugal desde Marzo a Diciembre de 2020. Los dos resultados que se consideraron en este estudio fueron el ingreso en UCI y la mortalidad durante la estancia hospitalaria. De los 18.105 hospitalizados, el 10,22% ingresaron en UCI y el 20,28% murieron durante su estancia en el hospital. Las tasas de ingreso en UCI fueron más altas para los pacientes de entre 60 y 69 años, y disminuyeron progresivamente a partir de esa edad. La proporción de pacientes hospitalizados que fueron admitidos en la UCI fue mayor en el primer período. En el análisis multivariante, hubo un aumento en la probabilidad de ingreso en UCI en los grupos de edad de 50 a 59 años y de 60 a 69 años, seguido de una disminución por encima de esa edad. Las comorbilidades con mayor riesgo relativo ajustado (RR) de ingreso en UCI fueron la obesidad, la enfermedad hepática crónica, la enfermedad mental y el asma. Las neoplasias malignas, la enfermedad renal crónica y la demencia redujeron la probabilidad de ingreso en UCI. El riesgo de ingreso en UCI fue significativamente menor en la segunda ola. Al analizar las interacciones con el período, en el segundo período hubo un aumento significativo en el riesgo ajustado de ingreso en UCI para los hombres, y una reducción para los pacientes de 80 a 89 años, aquellos con cáncer metastásico, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar y enfermedad neurológica. En relación con la

INTRODUCCIÓN

mortalidad, mediante análisis multivariante, hubo un incremento continuo del riesgo de muerte con el aumento de la edad. Las comorbilidades que incrementaron el riesgo de muerte fueron las neoplasias malignas, el cáncer metastásico, la enfermedad cardíaca, la enfermedad renal crónica, la enfermedad hepática crónica, la demencia y las enfermedades neurológicas. El embarazo, el asma y la diabetes redujeron el riesgo de muerte, aunque la diabetes solo tuvo una reducción leve. Aunque la tasa de mortalidad fue mayor en el segundo período, el riesgo ajustado de muerte no difirió significativamente entre los periodos. Cuando se evalúan interacciones entre los periodos y otras variables, solo la interacción entre el segundo periodo con diabetes y demencia muestran una relación significativa con la mortalidad.

Roso et al³³² analizaron de forma retrospectiva 17.027 pacientes ingresados en 8 hospitales universitarios de Cataluña, España, entre el 28 de Febrero de 2020 y 28 de febrero de 2021, comprendiendo las tres primeras olas de la pandemia. El género masculino fue el predominante en los cuatro periodos analizados, mientras que la edad fue más elevada en la tercera ola, 66 años de mediana y menor en la ola de verano, 59 años. En los cuatro periodos analizados, la mediana del índice de Comorbilidad de Charlson fue de 1 punto. El ingreso en UCI fue del 22,3%, 23,9%, 28,9% y 31,3%, respectivamente. La mortalidad a 30 días fue del 16,6%, 8,3%, 12,8% y 12,7%, respectivamente. La proporción de pacientes con VNI fue del 11,2%, 12,9%, 16,5% y 19,2%, mientras que la de VMI fue del 11,2%, 7,42%, 9,64% y 9,62%, respectivamente.

Saito et al³³³ realizaron un estudio retrospectivo mediante el análisis de un registro japonés (COVIREGI-JP) para comparar los pacientes ingresados en hospitales en la primera y la segunda ola. Fueron analizados un total de 5.194 pacientes. La mediana de edad de todos los analizados fue de 52 años, siendo más jóvenes los de la segunda ola (56 años vs 37 años). Los pacientes de la segunda ola presentaban menos comorbilidades. VMI precisó el 1,8% de la primera ola y el 0,4% de la segunda. La mortalidad global fue del 5,7%, en la primera ola fue del 7,3% y en la segunda ola del 1,2%. Entre los pacientes graves, la mortalidad fue del 17% en la primera ola y del 7,4% en la segunda.

Seyler et al³³⁴ realizaron un estudio multicéntrico en hospitales de Bruselas analizando las diferencias en los pacientes COVID-19 atendiendo a cuatro variantes del virus SARS-CoV-2. Fueron analizados 1.326 pacientes. Mientras que el género no difiere en los cuatro periodos, los pacientes del tercer periodo eran de menor edad. La comorbilidad respiratoria fue diferente en los cuatro periodos con un incremento progresivo de pacientes crónicos respiratorios, 17,7%, 22,2%, 26,2% y 36,1%, respectivamente ($p < 0,001$). Los pacientes con cáncer muestran un mayor

número en el cuarto periodo (19,4%) [$p < 0,001$], así como un mayor nivel de fragilidad, medida mediante la Clinical Frailty Scale. La relación entre el estado vacunal y el periodo, muestra un mayor porcentaje de no vacunados en los tres primeros periodos, del 99,8%, 86,2% y 65,3% respectivamente, mientras que en el cuarto periodo era del 35,6% ($p < 0,001$). El tratamiento con corticoides fue del 42,5% en el primer periodo, del 87,9% en el segundo, del 88,3% en el tercero y del 76,1% en el cuarto ($p < 0,001$). La gravedad en cuanto a los pacientes críticos, medida mediante el NIH Severity score, fue de 35,5% en el primer periodo, 47,7% en el segundo periodo, 32,1% en el tercer periodo y 21,9% en el cuarto ($p = 0,022$). Las complicaciones, excepto el evento tromboembólico, fueron menos frecuentes en el cuarto periodo analizado. La mortalidad fue del 17,9%, 15,5%, 11,3% y 13,7% respectivamente en los cuatro periodos ($p < 0,001$). El ingreso en UCI fue del 23,6% en el primer periodo, 35,6% en el segundo, 27,9% en el tercero y 13,7% en el cuarto ($p < 0,001$). La estancia hospitalaria fue de 12,8 días en el primer periodo, 18,7 días en el segundo, 11,6 días en el tercero y 12,9 días en el cuarto ($p = 0,028$).

Shirafkan et al³³⁵ realizaron un estudio de pacientes hospitalizados en cuatro hospitales del norte de Irán y analizaron sus características demográficas, clínicas y resultados a lo largo de seis olas. Ingresaron 24.287 pacientes con sospecha de COVID-19 que se confirmó a través de pruebas de laboratorio en 11.037. Observaron diferencias entre las olas en todas las variables analizadas. Respecto a la media de edad era de 60 años en la primera ola, 57 años en la segunda, 59 años en la tercera, 53 años en la cuarta, 52 años en la quinta y 65 años en la sexta. El porcentaje de pacientes sin comorbilidades era del 52,3% en la primera ola, 39,6% en la segunda, 38,1% en la tercera, 54,7% en la cuarta, 68,8% en la quinta y 41,1% en la sexta. La mortalidad hospitalaria era del 22,9% en la primera ola, 8,1% en la segunda, 9,9% en la tercera, 6,8% en la cuarta, 2,7% en la quinta y 5,6% en la sexta. En este estudio destacaba que los pacientes de la quinta ola eran más jóvenes, con menos comorbilidades y mortalidad.

Solera et al³³⁶ analizaron el registro de los pacientes con COVID-19 que eran portadores de trasplante de órgano sólido desde 2020 a 2023 en Canadá. Los autores categorizan a los pacientes según la variante predominante en el tiempo y los dividen en seis periodos. La mediana de edad de la cohorte de estudio fue de 57,5 años y el 60,1% eran hombres. Los órganos que habían sido trasplantados fueron: 793 riñones (40,2%), 417 pulmones (21,1%), 392 hígados (19,8%), 167 corazones (8,5%) y 206 trasplantes combinados (10,4%). La distribución de órganos trasplantados a través de las diferentes olas varió y, un aumento significativo de receptores de trasplantes pulmonares que contrajeron COVID-19, se observó durante la aparición de la variante Ómicron BA.1. La mediana de tiempo desde el trasplante hasta la infección fue de 5,3

INTRODUCCIÓN

años. Presentaron dos episodios de COVID-19 durante el periodo de estudio, 103 pacientes (5,5%), mientras que tres infecciones se observaron en 3 (0,16%) pacientes. COVID-19 grave lo presentó el 14,7% de los pacientes, con un descenso a lo largo del tiempo. En el análisis no ajustado, la ola wild/Alpha/Delta mostró resultados significativamente peores que las olas de Ómicron. Entre este periodo inicial y el período Ómicron BA.1, la tasa de hospitalización disminuyó de 56,2% a 25,3% ($p < 0,001$), el ingreso en UCI de 18,9% a 6,8% ($p < 0,001$), la ventilación mecánica de 15,2% a 4,9% ($p < 0,001$), y la mortalidad a 30 días de 15,7% a 5,4% ($p < 0,001$). La proporción de pacientes con COVID-19 grave fue menor en el periodo de Ómicron BA.1 y se redujo aún más durante el periodo Omicron BA.2. La duración de la hospitalización fue significativamente más larga durante la ola wild/Alpha/Período Delta (10 días), en comparación con las olas Ómicron (7 días). La mortalidad al año también fue más frecuente en el primer periodo. Las variables relacionadas con COVID-19 grave fueron edad, trasplante de pulmón, más años desde el trasplante, la presencia de comorbilidades como diabetes, enfermedad crónica respiratoria o renal, el tratamiento previo con prednisona o haber recibido rituximab en el último año. Haber ingresado en cualquiera de las olas Ómicron y la reinfección por SARS-CoV-2 disminuía el riesgo de enfermedad severa. El número de dosis de vacuna, así como un tratamiento precoz eran factores protectores para enfermedad grave.

Suzuki et al³³⁷ analizaron los datos de los pacientes japoneses, ingresados en las cinco primeras olas de la pandemia, existentes en una base de datos comercial (Medical Data Visión Co). La base de datos contenía información de 71.112 pacientes ingresados por COVID-19 entre 2020 y 2021. El número de pacientes en la primera ola fue de 2.958 (edad media 61,2 años y 57,9% hombres); en la segunda ola 7.981 pacientes (edad media de 55,6 años y 57,4% hombres); en la tercera ola 18.788 pacientes (edad media 63,6 años y 55,9% hombres); en la cuarta ola 17.729 pacientes (edad media 60,6 años y el 56,4% hombres) y en la quinta ola 23.656 pacientes (edad media 51,2 años y el 58,7% hombres). El ingreso en UCI lo precisaron el 6,9% en la primera ola, 5,9% en la segunda, 6,9% en la tercera, 7,4% en la cuarta y 6,6% en la quinta. La necesidad de VM fue del 5,9% en la primera ola, 2,6% en la segunda ola, 4,3% en la tercera ola, 4,8% en la cuarta ola y 3,7% en la quinta. La mortalidad hospitalaria fue del 6,4% en la primera ola, 4,5% en la segunda, 6,7% en la tercera, 6,1% en la cuarta y 3,2% en la quinta ola.

Thietart et al³³⁸ realizaron un análisis de cohorte retrospectiva, multicéntrica de 39 hospitales de París, estudiando a los pacientes igual o mayores de 75 años hospitalizados entre el 1 de Marzo de 2020 hasta el 31 de Enero de 2022 dividido en cinco olas. La última ola fue considerada como una ola Ómicron ya que más del 50% de las determinaciones realizadas presentaban esta

variante. En el periodo de estudio fueron ingresados 195.084 pacientes, de ellos 19.909 presentaban 75 o más años. Se realizaron 3.339 determinaciones de variantes; en la primera ola no se realizaron determinaciones de la variante vírica; en la segunda ola todas las determinaciones mostraron variante Alpha; en la tercera ola predominaba Alpha, con pocos casos de Beta y Delta; en la cuarta ola predominaba Delta (76%) y Ómicron (24%); en la quinta ola, el 96% de las determinaciones fueron Ómicron. La mediana de edad fue de 85 años, con 53% de mujeres y una mediana de índice de comorbilidad de Charlson de 3 puntos. La mediana de hospitalización fue de 10 días. Aunque existían diferencias significativas, las medianas de edad fueron muy parecidas en las cinco olas (85 años, 84 años, 84 años, 84 años y 85 años, respetivamente). De forma similar había diferencias en el género, con ligero predominio de mujeres, 54%, 50%, 54%, 50% y 51% respectivamente. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA y demencia, con mayor proporción en las primeras tres olas. El porcentaje de pacientes que recibieron corticoides fue del 8%, 19%, 36%, 32% y 27% respectivamente. El porcentaje de pacientes que recibieron tocilizumab fue del 0,6%, 0,9%, 4%, 6% y 3% respectivamente. La necesidad de ingreso en UCI global fue del 14%; en la primera ola del 11%, en la segunda ola del 16%, en la tercera ola del 16%, en la tercera ola del 14% y en la quinta ola del 11%. El fracaso respiratorio fue del 23%, 26%, 30%, 25% y 15% respectivamente; la necesidad de VMI fue del 2%, 4%, 3%, 2% y 1% respectivamente. La mortalidad global fue del 22%; en la primera ola del 24%, en la segunda ola del 20%, en la tercera ola del 24%, en la cuarta ola del 19% y en la quinta ola del 17%. Mediante análisis multivariante las primera y tercera olas fueron las de mayor mortalidad. Entre los pacientes a los que se determinó la variante, y comparando con la variante Ómicron, la Alpha presentaba una OR ajustada para mortalidad de 1,90, la Beta de 2,21 y la Delta de 1,77. Únicamente el 14% de los pacientes precisó ingreso en UCI.

Wong et al³³⁹ realizaron un estudio multicéntrico de cohortes en hospitales de Ontario para comparar pacientes con 65 o más años, hospitalizados por COVID-19, en las tres primeras olas de la pandemia. Fueron analizados 1.671 pacientes. La mediana de edad fue en la primera ola de 78 años, en la segunda ola de 79 años y en la tercera ola de 75 años. La proporción de mujeres fue del 42,6%, 46,5% y 48%, respectivamente. Limitación en alguna actividad de la vida diaria se objetivó en el 37,2% de paciente de la primera ola, 38,2% en la segunda ola y 19,1% en la tercera. La fragilidad medida mediante la escala CFS, fue de 5,1 de media en la primera ola, en la segunda ola de 4,78 y en la tercera ola de 4,09. Al menos recibieron una dosis de vacuna el 1,2% de pacientes en la segunda ola y el 21,5% de pacientes en la tercera ola. Las comorbilidades fueron frecuentes en las tres olas, la mediana de comorbilidades fue de tres en la primera ola, tres en

INTRODUCCIÓN

la segunda y dos en la tercera. La mortalidad hospitalaria fue del 27,4% en la primera ola, 26,2% en la segunda ola y 18,3% en la tercera. La estancia hospitalaria fue de 13 días de mediana en la primera ola, 11 días en la segunda y 10 días en la tercera ola. La prevalencia de delirio fue del 55,7% en la primera ola, 51,1% en la segunda ola y 32,9% en la tercera. El ingreso en UCI lo precisó el 22,8% de los pacientes en la primera ola, 24,1% en la segunda y 24,8% en la tercera. Los factores predictivos independientes de mortalidad en la segunda y tercera ola fueron la edad, el género masculino, la fragilidad medida mediante la escala CFS, las comorbilidades, el desarrollo de delirio y el ingreso en UCI.

1.2.3.d. Estudios en pacientes críticos

En estos estudios se analizan pacientes hospitalizados en UCI o en otras salas, con enfermedad crítica. Los desenlaces analizados suelen ser la aparición de complicaciones, sobre todo infecciosas, la necesidad de ventilación mecánica, la duración del apoyo ventilatorio, la duración de la estancia en UCI y hospital, y la mortalidad. La mortalidad en algunos casos ha sido analizada en UCI, hospital, a día 28 o más tarde. En algunos casos se realizan estudios multivariantes para determinar los factores predictivos independientes de los desenlaces de interés. Los estudios pueden ser en un solo centro o multicéntricos, siendo muy diferentes los tamaños muestrales en uno u otro caso. Los estudios más destacados en este apartado serían:

Estudios Unicéntricos

Aries et al³⁴⁰ realizaron un estudio de pacientes COVID-19 en las islas Mayotte, departamento francés en el Océano Índico, en donde la variante VOC 20H/501Y.V2 fue la predominante en la segunda ola. El estudio de cohortes realizado compara los pacientes admitidos en UCI en la primera y la segunda ola. Fueron evaluados 190 pacientes y finalmente seleccionados 156 pacientes. Los 34 pacientes excluidos lo fueron por el riesgo de solapamiento entre variantes víricas. No se observaron diferencias entre las características sociodemográficas y comorbilidades entre las dos olas. La tasa de pacientes en VMI fue de 14,6% en la primera ola y de 21,7% en la segunda ($p = 0,03$). No hubo diferencias en los datos de laboratorio. Durante la segunda ola hubo mayor número de días de tratamiento con bloqueantes neuromusculares, porcentaje de pacientes tratados con óxido nítrico y con esteroides. Hubo un incremento en los pacientes que desarrollaron NAVM, 26,8% en la primera ola vs 57,4% en la segunda ola; ($p = 0,001$). En el análisis multivariante, a las 24 horas de estancia en UCI, la segunda ola se relaciona con un mayor porcentaje de pacientes en VMI, menor ratio de oxigenación e incremento del

riesgo de NAVM. La mortalidad a los 28 días fue del 25,6% en la primera ola y del 31,3% en la segunda ($p = 0,64$).

Asghar et al³⁴¹ compararon de forma retrospectiva pacientes ingresados en una UCI pakistaní en la primera y segunda ola. La edad de los pacientes era mayor en la segunda ola 9 años, de manera significativa. No había diferencias en el género. El APACHE II era ligeramente, pero significativamente menor en la segunda ola. En cuanto a los marcadores de laboratorio, los niveles máximos de leucocitos totales se alcanzaron de manera más temprana durante la segunda ola ($p = 0,017$). El recuento de neutrófilos mostró niveles máximos más elevados en la segunda ola ($p < 0,001$). De manera similar, los linfocitos fueron más bajos en el día 1 y con niveles persistentemente más bajos durante la segunda ola ($p < 0,001$). Se observaron recuentos de plaquetas similares entre ambas olas. Se observó un aumento similar en los niveles séricos de urea durante ambas olas, mientras que el día de pico fue alcanzado de forma más temprana en la segunda ola ($p = 0,040$). Niveles más altos de marcadores inflamatorios fueron observados durante la primera ola. Ni la VMI (27,1% primera ola vs 16,1% segunda ola) ni la VNI (30,4% primera ola vs 33,8% segunda ola) ni la mortalidad hospitalaria (25% primera ola vs 19,1% segunda ola) difirieron de forma significativa entre las dos olas. Tanto la estancia en UCI como hospitalaria fueron menores en la segunda ola.

Cannizzo et al³⁴² analizaron de forma retrospectiva en un centro de Los Ángeles (USA), las causas de muerte en pacientes ingresados en UCI, entre Marzo de 2020 y Diciembre de 2021. Fueron analizadas tres olas de la pandemia. Los autores encontraron un incremento no significativo de muertes de origen respiratorio en la segunda y tercera ola comparado con la primera ola. Las muertes por sepsis fueron significativamente menos frecuentes en la tercera ola, con una reducción del riesgo del 83% con respecto a la primera ola. También se constató un menor riesgo de muerte por sepsis en la segunda ola, disminución del 37%, que no alcanzó la significación estadística.

Coloretti et al³⁴³ analizaron mediante un estudio retrospectivo a los pacientes ingresados en UCI de un hospital italiano, en las tres primeras olas de la pandemia. Fueron ingresados 428 pacientes en UCI. La mediana de edad fue mayor en la segunda ola, 67 años, mientras que era de 63 años en la primera y tercera. Había un menor predominio de hombres en la tercera ola 68,1%, primera 79,4% y tercera 79,2% ($p = 0,036$). El SAPS II fue más bajo en la primera ola, mediana de 32, 37 y 35, respectivamente; $p < 0,001$). Presentaban comorbilidades el 57,8% de los pacientes de la primera ola, el 47,9% de la segunda ola y el 63,1% de la tercera ($p = 0,021$). El nivel de PCR fue de 15 en la primera ola, 7.7 en la segunda y 4.6 en la tercera ($p = 0.037$). La

INTRODUCCIÓN

administración de corticoides fue del 58,8% en la primera ola, 98,2% en la segunda ola y del 98,7% en la tercera ola ($p < 0,001$). El tocilizumab se utilizó en el 54,9% en la primera ola, 76,9% en la segunda y 93,6% en la tercera ($p < 0,001$). La proporción de pacientes en VMI fue del 76,5% en la primera ola, 61,5% en la segunda ola y 54,8% en la tercera ($p = 0,002$). La infección bacteriana se objetivó en el 33,3%, 40,8% y 39,5%, respectivamente en las tres olas ($p = 0,449$). De ellas, la bacteriemia fue del 23,5% en la primera ola, 23,1% en la segunda y 22,5% en la tercera; la NAVM del 75% en la primera ola, 74,4% en la segunda ola y 73% en la tercera, y la ITU del 11,7% en la primera ola, 8,6% en la segunda y 11,3% en la tercera. La mortalidad en UCI fue del 27,5% en la primera ola, 26,6% en la segunda ola y 19,1% en la tercera ($p = 0,187$) y la mortalidad hospitalaria de 34,3% en la primera ola, 36,7% en la segunda y 39% en la tercera ($p = 0,059$). Mediante análisis multivariante, las variables relacionadas con la mortalidad a día 90 fueron la gravedad medida por SAPS II, el valor de la LDH, la cifra de plaquetas, la necesidad de VMI y el desarrollo de infección bacteriana.

Contou et al³⁴⁴ llevaron a cabo un estudio unicéntrico en una UCI francesa de pacientes con IRA debida a COVID-19, comparando los resultados de las dos primeras olas. Los pacientes no diferían en edad, puntuación de gravedad y comorbilidades. Hubo una menor necesidad de VMI en la segunda ola (64%) que en la primera (88%), [$p = 0,01$], al igual que una menor tasa de eventos trombóticos en la segunda ola (17%) que en la primera (42%), [$p = 0,01$]. El tiempo entre ingreso en UCI y momento de IOT fue más largo en la segunda ola, 4 días de mediana frente a 2 días de mediana en la primera ola, ($p < 0,001$). Pese a esto, la mortalidad fue similar en las dos olas, 50% en la primera vs 52% en la segunda, ($p = 0,96$). Así mismo, la estancia en UCI no difirió entre los dos periodos estudiados, 16 días en la primera ola y 14 días de mediana en la segunda ($p = 0,88$). Las TRR fueron similares en las dos olas, 29% en la primera ola y 27% en la segunda, ($p = 0,98$), así como el uso de vasopresores, 63% en la primera ola y 53%, en la segunda, ($p = 0,34$). El uso de esteroides fue del 12% en la primera ola y 100% en la segunda ($p < 0,001$) y la trombopprofilaxis con dosis intermedias o plenas fue del 57% en la primera ola y del 100%, en la segunda, ($p < 0,001$). Recibieron antibióticos al ingreso el 22% de los pacientes en la primera ola y el 29% en la segunda ($p = 0,52$). Ningún paciente recibió terapia antivírica ni tocilizumab en ninguna de las dos olas. En los pacientes con VMI la mortalidad de la primera ola fue del 57% y del 75% en la segunda ola ($p = 0,13$).

González-Castro et al³⁴⁵ realizaron un estudio unicéntrico en una UCI de un hospital de Santander, España, comparando los pacientes ingresados entre el 15 de Marzo y el 5 de Diciembre de 2020. En la segunda ola, la edad media de los pacientes fue de 66 años, más

elevada que la de los de la primera que fue de 60 años; $p < 0,05$). La proporción de hombres fue de 69% en la primera ola y de 71% en la segunda, y la puntuación media de SOFA fue de 4 puntos en ambos grupos. La media de la puntuación del índice APACHE II fue de 11 puntos en la primera ola y de 12 puntos en la segunda. De las comorbilidades analizadas, únicamente la dislipemia fue más frecuente en el segundo periodo, 41% vs 25% en la primera ola, ($p < 0,05$). Recibieron esteroides el 22% de pacientes en la primera ola y el 67% de la segunda ($p < 0,05$) y tocilizumab el 85% de los pacientes de la primera ola y el 29% de la segunda ($p < 0,05$). El valor de la PCR en la primera ola fue de 22 y en la segunda de 12 ($p < 0,05$). La relación pO_2/FiO_2 fue de 113 mmHg en la primera ola y de 157 mmHg en la segunda, $p < 0,05$. El inicio de VMI al ingreso lo precisó el 69% de los pacientes en la primera ola y el 38% de los pacientes en la segunda ($p < 0,05$), y la terapia con OAFCN fue utilizada al ingreso en el 25% de los pacientes en la primera ola y en el 47% en la segunda ($p < 0,05$). La mortalidad en UCI fue del 22% en la primera ola y del 19% en la segunda ola.

González-Castro et al³⁴⁶ los autores antes citados, realizaron un estudio unicéntrico, y retrospectivo, de cohortes, entre los pacientes hospitalizados por infección del coronavirus SARS-CoV-2 mayores de 70 años que precisaron ingreso en UCI entre Marzo de 2020 y Marzo de 2022. Fueron evaluados 301 pacientes y la mortalidad a los 60 días fue del 22,2%. En el estudio no se muestra las características de los pacientes según las olas, únicamente que los pacientes con mayor edad predominaban en la segunda y sexta olas y que la mortalidad a los 60 días fue menor en la tercera ola cuando se tomaba de referencia la primera ola, mediante análisis multivariante.

Jemaa et al³⁴⁷ realizaron un estudio para comparar las diferencias en la cifra de leucocitos y parámetros inflamatorios entre los pacientes críticos ingresados en UCI en las diferentes olas de la pandemia. Fueron estudiados de forma retrospectiva 163 pacientes ingresados en una UCI de Túnez. Fueron excluidos los pacientes con alteración previa del conteo de leucocitos y los pacientes con neoplasias hematológicas, cáncer activo, quimioterapia o inmunosupresores. La edad media de los pacientes fue de 59 años, presentando menor edad los pacientes de la cuarta ola, media de 54 años. La proporción de hombres fue del 52%, siendo del 90% en la primera ola. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (42%), diabetes (42%) y obesidad (40%). La HTA (23%) y la diabetes (29%) fueron menos frecuentes en la cuarta ola (23%). El menor porcentaje de pacientes obesos fue en la segunda ola (25%). Los pacientes vacunados comenzaron a ingresar a partir de la tercera ola. La mediana de APACHE global fue de 13 puntos, sin diferencias entre las olas. La VNI fue utilizada en el 85% de los pacientes, con un menor uso en la sexta ola (60%). El OAFCN fue utilizado en el 34% de los casos, con un menor porcentaje en la primera ola

INTRODUCCIÓN

(10%). La VMI fue precisa en el 60% de los pacientes, con un máximo en la primera ola (80%) y un mínimo en la sexta ola (40%). Los corticosteroides fueron utilizados en el 100% de los pacientes en todas las olas. La mortalidad global fue del 69%, con un máximo de 85% en la primera ola y mínimo de 60% en la sexta ola. Entre los parámetros analíticos analizados al ingreso, el nivel de hemoglobina de la tercera ola (media de 11,76 gr/dl) fue el único que difirió significativamente. La mediana de la cifra de leucocitos más baja fue la de la tercera ola ($8,4 \times 10^3/\mu\text{l}$), pero sin diferencias con el resto de las olas. La cifra de plaquetas más baja fue en la segunda ola ($223 \times 10^3/\mu\text{l}$). Ni el conteo de linfocitos ni de monocitos difirieron entre las olas. Durante la cuarta ola se objetivó el menor número de neutrófilos ($11,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) y en la primera ola el menor número de eosinófilos ($0,05 \times 10^3/\mu\text{l}$). La ratio neutrófilo linfocito fue significativamente menor en la cuarta ola. La PCR fue menor en la sexta ola y el valor más elevado fue en la primera ola. De estos parámetros el que mejor valor predictivo presentaba para predecir la supervivencia fue la PCR con un área bajo la curva de 0,675.

Kerai et al³⁴⁸ analizaron mediante un estudio observacional y retrospectivo los pacientes ingresados en UCI en dos periodos que se correspondían con el pico de máxima incidencia de la primera y segunda ola en India. Los pacientes de la primera ola eran de más edad, media de 56,8 años vs 49,5 años respectivamente; ($p < 0,001$) y con más comorbilidades, el 72,6% en la primera ola vs el 52,9% en la segunda, ($p = 0,002$), El porcentaje de mujeres en la primera ola fue del 38% y del 55,5% en la segunda ola ($p = 0,008$). El valor medio del índice SOFA no mostró diferencias significativas 3,5 y 3,4, respectivamente ($p = 0,72$). Los únicos datos analíticos que mostraban diferencias significativas entre las dos olas fueron los parámetros renales. En la primera ola los pacientes mostraban un nivel medio de Urea y Creatinina mayor que en la segunda ola. La mortalidad de los pacientes fue del 53,2% en la primera ola y del 56,3% en la segunda ($p = 0,43$).

Kieninger et al³⁴⁹ compararon las dos primera olas en los pacientes ingresados en una UCI de Alemania, entre Octubre de 2020 a Febrero de 2021. La mediana de edad no difiere entre las olas, 60 años en la primera ola y 58 años en la segunda ($p = 0,846$), ni tampoco el género ($p = 0,144$) ni el IMC ($p = 0,386$). Los pacientes de la segunda ola presentaban más comorbilidades (media de tres) que los de la primera ola (media de dos) [$p = 0,020$]. ECMO fue utilizado en el 50% de los pacientes de la segunda ola y en el 29% de la primera ($p = 0,012$). Las TRR fueron utilizadas en un 42 % en la primera ola y en un 23% en la segunda; ($p = 0,020$). La mortalidad no difirió entre las dos olas, 32,2% en la primera y 41,8% en la segunda.

Lalla et al³⁵⁰ analizaron de forma prospectiva todos los pacientes ingresados en una UCI en Sudáfrica durante las primeras dos olas de la pandemia. Fueron analizados un total de 490 pacientes. La edad fue de 54,1 años en la primera ola y de 53,8 años en la segunda. Las comorbilidades no difirieron entre los dos periodos. Ingresaron una mayor proporción de mujeres durante la segunda ola, 67,1% frente al 41,6% de la segunda; ($p < 0,001$). La mediana del valor de la PaO₂/FiO₂ fue similar en los dos periodos. La mediana del nivel de PCR al ingreso fue significativamente menor en la segunda ola, para el resto de los parámetros bioquímicos y hematológicos no había diferencias significativas entre las dos olas. La proporción de pacientes con soporte respiratorio no invasivo fue mayor en la primera ola, 86% vs 61% ($p < 0,001$) mientras que la VMI fue más utilizada en la segunda ola, 14% en la primera vs 39% en la segunda ($p < 0,001$). Antibioterapia empírica fue más utilizada en la primera ola, 72,1% vs 18,5% ($p < 0,001$). La mortalidad fue similar en las dos olas, 62,5% en la primera y 65,9% en la segunda. La estancia en UCI mostró 4 días más de mediana en la segunda ola, 10 días, frente a la primera que fue de 6 días; ($p < 0,001$).

Lavrentieva³⁵¹ realizaron un estudio observacional de pacientes ingresados en una UCI griega para identificar los factores de riesgo de mortalidad. Analizaron un total de 375 adultos, entre Abril de 2020 y Febrero de 2022 divididos en cuatro olas. Las variantes víricas detectadas en estos pacientes fueron, 122 casos de variante Alpha, 165 casos Beta, 78 casos Delta y 10 casos Ómicron. En total la supervivencia de UCI fue del 49%. La supervivencia de las fue del 54,9%, 50,3%, 39,7% y 50% para las variantes Alpha, Beta, Delta y Ómicron, respectivamente, sin diferencias significativas entre ellas. La supervivencia en UCI en las diferentes olas fue del 61,4% en la primera, 50,96% en la segunda, 62% en la tercera y 37,1% en la cuarta ola; ($p = 0,001$). Mediante regresión logística, las variables asociadas a mortalidad en UCI fueron, la ola, SOFA a día 1, uso de remdesivir, desarrollo de insuficiencia renal aguda, insuficiencia enteral, sepsis, duración de la estancia en UCI y la cifra de leucocitos.

Lázaro et al³⁵² realizaron un estudio prospectivo unicéntrico de pacientes en UCI en un hospital brasileño durante dos olas desde Marzo 2020 a Junio 2021. Fueron incluidos 767 pacientes. Los pacientes ingresados en el período de la primera ola tenían mayor edad que los pacientes de la segunda ola (59,8 años vs 57,1 años ; $p = 0,015$), así como puntuaciones SAPS III más elevadas en comparación con la segunda ola ($p < 0,001$). En general, los pacientes ingresados en la primera ola tenían más comorbilidades. Al ingreso en UCI, los pacientes de la primera ola presentaron peores datos en la presión arterial sistólica y diastólica, presión arterial media e índice de oxigenación y, mostraron un mayor aumento de frecuencia respiratoria y creatinina

INTRODUCCIÓN

sérica. Las terapias de soporte fueron más frecuentes en la primera ola: VMI 81% vs 67%, ($p < 0,001$), tratamiento vasopresor 68% vs 40%, ($p < 0,001$) y TRR 35% vs 17%, ($p < 0,001$). La VNI se aplicó en un 0,7% en la primera ola y en un 25,5% en la segunda, ($p < 0,001$). No se observó diferencia estadística con respecto a las tasas de mortalidad entre la primera y la segunda ola 54% vs 48% respectivamente, ($p = 0,112$). Tanto en el período de la primera ola como de la segunda, los pacientes de mayor edad y aquellos con una puntuación SAPS III más alta al ingreso, se asociaron con mayor mortalidad. En cuanto a las terapias de soporte, tasas más altas de ventilación mecánica invasiva, vasopresores y TRR se asociaron con mayor mortalidad. La ventilación no invasiva mostró una asociación negativa con la mortalidad en el período de la segunda ola.

Le Terrier et al³⁵³ analizaron en un estudio unicéntrico la tasa de intubación endotraqueal de los pacientes ingresados en la primera y segunda olas de la pandemia. Se trataba de un estudio prospectivo unicéntrico realizado en una UCI suiza entre el 9 de Marzo de 2020 y el 9 de Enero de 2021. Se analizaron todos los pacientes con IRA que precisaron intubación. En el periodo de estudio ingresaron 256 pacientes y 223 recibieron intubación orotraqueal. La edad, género y el IMC fueron similares en las dos olas. De las comorbilidades, únicamente la diabetes difiere entre las olas, siendo más frecuente en la segunda ola con el 40,4% frente al 26,6% de la primera ola, ($p = 0,02$). En la segunda ola, la mediana de días desde el ingreso hospitalario al ingreso en UCI fue de 4 días, frente a los 2 días de la primera ola ($p < 0,01$). Los ingresados en la segunda ola presentaban mayor gravedad medida por SAPS II, mediana 60 vs 52,5 de la primera ola ($p < 0,01$). Los parámetros respiratorios estaban más afectados en la segunda ola. En la segunda ola los pacientes recibieron menos bloqueantes neuromusculares y durante menos tiempo. Noradrenalina recibió el 98% de los pacientes de la primera ola y el 91,9 % de la segunda. Shock séptico desarrollaron el 4,8% de los pacientes de la primera ola y el 12,1% de la segunda ($p = 0,04$), tuvieron algún evento tromboembólico el 14,8% de los pacientes en la primera ola y el 12,1% en la segunda ($p = 0,06$), fracaso renal el 12,1% de la primera ola y el 3% de la segunda ($p = 0,01$) y NAVM el 3,2% de la primera ola y 10,1% de la segunda ($p = 0,05$). La mortalidad en UCI fue del 18,6% en la primera ola y 42,4% de la segunda ($p < 0,01$). Mediante análisis multivariante el mayor retraso de la intubación se asociaba a un incremento de mortalidad.

López et al³⁵⁴ realizan un estudio unicéntrico retrospectivo en una UCI de un hospital de Marsella analizando los pacientes ingresados en la primera y segunda ola. Fueron ingresados 129 pacientes y 18 fueron excluidos. Las características demográficas, hallazgos clínicos y scores de

gravidad no difirieron entre los dos grupos, con la excepción de la edad, mediana de 62 años en la primera ola y de 67 años en la segunda ola ($p = 0,03$) y de la carga viral, mediana de umbral de ciclos, 31 en la primera ola y 21 en la segunda ($p = 0,02$). Ninguna comorbilidad difirió entre los dos grupos. El porcentaje de pacientes que recibieron VMI fue del 66% en la primera ola y 48% en la segunda ($p = 0,14$). Recibieron OAFCN el 71% de pacientes de la primera ola y el 88% de la segunda ($p = 0,06$). Los días libres de ventilador fue mayor en el segundo periodo, 28 días vs 13 días ($p = 0,03$). El porcentaje de pacientes con infección nosocomial fue similar en los dos grupos, 34%. El porcentaje de TRR y ECMO en el primer periodo fue de 9% en ambos casos, y de 3% en ambas técnicas en el segundo periodo. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 25 días en la primera ola y de 13 días en la segunda ($p = 0,003$). La estancia en UCI fue de 16 días en la primera ola y de 7 días en la segunda, ($p = 0,01$). La mortalidad del primer periodo fue del 23% y del 21% en el segundo ($p = 0,97$).

Machado Freitas et al³⁵⁵ analizaron retrospectivamente, los pacientes ingresados en UCI en un hospital brasileño referente para ingresos COVID-19, comparando los pacientes ingresados en la primera y la segunda ola. Fueron incluidos en el análisis 1.583 pacientes. En la primera ola, la mediana de edad era de 61 años y en la segunda ola de 56 años, ($p < 0,001$). Había predominio de hombres tanto en la primera ola 61% como en la segunda ola 62%. Al ingreso en UCI, los pacientes de la primera ola recibieron VMI en el 61,5% y los de la segunda en un 45% ($p < 0,001$). Se administraron vasopresores al 39% en la primera ola y al 30% en la segunda ($p < 0,001$). La mediana de SOFA fue mayor en la primera ola 7 puntos vs 4 puntos en la segunda, ($p < 0,001$). En la segunda ola un tercio de los pacientes habían sido vacunados con al menos una dosis de vacuna. El uso de VMI protectora no difirió entre las dos olas, 82% vs 88% ($p = 0,08$). Las principales diferencias en el manejo clínico fueron en relación con el uso de corticoides, 25% en la primera ola y 98% en la segunda ola; la sedación se administró en el 63% en la primera ola y en el 55% en la segunda ($p < 0,001$), el uso de bloqueantes neuromusculares en la primera ola fue de 27% y de 39% en la segunda ($p < 0,001$), el uso de antibióticos fue más frecuente en la primera ola 69% vs 42% en la segunda ($p < 0,001$), y la anticoagulación terapéutica fue más frecuente en la segunda ola 19% vs 9% en la primera, ($p < 0,001$). La mediana de estancia en UCI fue de 11 días en la primera ola y de 10 días en la segunda. La mediana de estancia hospitalaria fue 17 días en la primera ola y de 21 días en la segunda ($p < 0,001$). El 80% de los pacientes de la primera ola precisaron VMI durante la estancia en UCI y el 70% de la segunda ola ($p < 0,001$). El uso de VNI fue menos frecuente en la primera ola, 22% vs 46% ($p < 0,001$), al igual que el uso de OAFCN 10% en la primera ola y 41% en la segunda, ($p < 0,001$). La posición en prono fue utilizada en el 57% en la segunda ola y en el 38% en la primera ola ($p < 0,001$). Los vasopresores

INTRODUCCIÓN

y las TRR fueron más frecuentes en la primera ola. La mortalidad a los 60 días fue del 49% en la primera ola y del 36% en la segunda ($p < 0,001$). Tras los 60 días, un 1% de pacientes de la primera ola y un 2% de la segunda murieron en el hospital.

Malaeb et al³⁵⁶ realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en una UCI de un hospital de Bagdad entre el 26 de Septiembre de 2020 a 13 de Octubre de 2021. Fueron analizados 924 pacientes distribuidos en tres olas. La edad fue disminuyendo desde 64 años de mediana en el primer periodo, a 61 años en el segundo y 56 años en el último ($p < 0,001$). No hubo diferencias en el género. El porcentaje de pacientes con al menos una comorbilidad fue del 23% en la primera ola, 62% en la segunda y 61% en la tercera ($p < 0,001$). Presentaron complicaciones durante la estancia en UCI, el 36%, 24% y 4,5%, respectivamente en las tres olas ($p < 0,001$). La ITU asociada a sonda vesical fue del 12%, 0,9% y 0%, respectivamente y la NAVM se objetivó en el 4,8%, 2,1% y 0%, respectivamente. La mortalidad fue del 61%, 63% y 62%, respectivamente.

Matheus et al³⁵⁷ analizaron de forma prospectiva los ingresos COVID-19 en una UCI de la Amazonia francesa, entre el 1 de Mayo de 2020 a 31 de Diciembre de 2021. Los periodos de estudio fueron definidos de la siguiente forma, primer periodo que abarcó la primera y segunda ola causado por la cepa vírica original; segundo periodo que abarcó la tercera ola causado por las variantes Gamma (P.1) y Alpha (B.1.1.7), en 88% y 12%, respectivamente y el tercer periodo (cuarta ola) causado por la variante Delta (B.1.617) y Gamma (P.1) en un 78% y 21%, respectivamente. De los 1.073 pacientes ingresados en UCI, 383 pacientes presentaban neumonía COVID-19, 110 pacientes en el primer periodo, 161 pacientes en el segundo y 104 pacientes en el tercero. La tasa de vacunación, al menos una dosis, la habían recibido el 4,8% de los pacientes y la vacunación completa solo 4 pacientes. No hubo ningún paciente vacunado en el primer periodo, 10 pacientes en el segundo y 8 pacientes en el tercero. La edad mediana fue de 63 años y el 54,3% eran hombres. Fragilidad fue diagnosticada en 32,4% de pacientes con más de 70 años y en el 4,8% de pacientes con edad entre 60 y 69 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA, obesidad y diabetes. El tiempo entre inicio de síntomas y hospitalización fue de 7 días de mediana. Al ingreso en UCI, el 26,6% pacientes recibieron OAFCN, el 1,5% VNI y el 25,1% VMI. El soporte respiratorio más utilizado fue VMI en el 48,3% de los casos (60,9% en el primer periodo, 43,5% en el segundo y 44,2% en el tercero) y OAFCN en el 36% de los casos (35,5% en el primer periodo 37,9% en el segundo y 32,7% en el tercero). La VNI se utilizó en el 15,7% de los casos (3,6% en el primer periodo, 18,6% en el segundo y 23,1% en el tercero). En el análisis del segundo periodo comparado con el primero se muestra menor SAPS II, menor tasa de hombres, de diabetes, del uso de VMI y de TRR y una mayor tasa de uso de VNI. El análisis del

tercer periodo comparado con el primero muestra una menor proporción de hombres, del uso de VMI y TRR, con mayor uso de VNI. El tiempo hasta el ingreso fue mayor en el tercer periodo. La mediana de estancia en UCI fue de 10 días, 9 días en supervivientes y 14 días en los exitus. En el 12,3% de los casos la estancia fue de 30 o más días. La estancia hospitalaria fue de 18 días. La mortalidad en UCI fue del 36% y la hospitalaria del 37,3%. La mortalidad hospitalaria en los tres periodos analizados fue del 30,9%, 36,6% y 47,1%, respectivamente. En 54 casos (37,8%) se tomó la decisión de no seguir o retirar el soporte vital. La mortalidad hospitalaria en pacientes frágiles fue del 71,4%. Mediante análisis multivariante, los grupos de mayor edad estaban en mucho mayor riesgo de muerte que aquellos de 40 años o menos, así como los que presentaban fragilidad, inmunosupresión y VMI.

Musso et al³⁵⁸ analizaron los pacientes que precisaron ventilación mecánica ingresados en una UCI argentina, comparando las dos primeras olas. Fueron analizados 412 pacientes. No hubo diferencias entre las olas según el género del paciente. Los pacientes de la segunda ola eran de menor edad (64 vs 59 años; $p < 0,001$). El índice SOFA al ingreso era de 3 puntos en las dos olas, siendo al quinto día de evolución de 4 y 5 puntos ($p = 0,119$) respectivamente. La mediana de Charlson era de 2 puntos en ambas olas. Tanto diabetes como EPOC fueron más frecuentes en la primera ola que en la segunda. El uso de OAFCN pre-intubación fue del 4,8% en la primera ola y del 7,3% en la segunda. La VNI pre-intubación fue del 3,9% en la primera ola y del 4,4% en la segunda. Los días entre el ingreso en UCI e IOT fue de 0 días en ambas olas. Los bloqueantes neuromusculares se utilizaron en el 85% y 91,2% ($p = 0,08$), respectivamente, posición prono en 60,4% y 73,2%, respectivamente ($p < 0,01$) y ECMO en 1,9% y 2% ($p = 0,99$). El OAFCN postextubación se utilizó en el 5,8% en la primera ola y 1,5% en la segunda ($p = 0,03$) y la VNI postextubación en el 30% en la primera ola y 22% en la segunda ($p = 0,07$). Las TRR fueron necesarias en el 16,4% en la primera ola y 20% en la segunda ($p = 0,37$). La mortalidad en UCI fue del 60,9% en la primera ola y del 56,6% en la segunda ($p = 0,38$) y la estancia mediana fue de 10 días en la primera ola y de 11 días en la segunda ($p = 0,3$).

Parker et al³⁵⁹ realizaron un estudio unicéntrico, en pacientes de UCI de un hospital del Reino Unido, ingresados en la primera y segunda ola. La edad entre los dos grupos no mostraba diferencias significativas (57,2 años en la primera ola y 57,9 años en la segunda). Tampoco hubo diferencias en el género, en el IMC, ni en el grado de dependencia. La mediana de APACHE II al ingreso fue de 15 puntos en la primera ola y de 14,5 puntos en la segunda. La necesidad de dispositivos respiratorios no invasivos (DRNI), VNI y/o OAFCN fue similar en ambas olas en los 100 pacientes que no fueron intubados durante toda la estancia en UCI, 86% y 92%,

INTRODUCCIÓN

respectivamente. La duración de los DRNI fue de 72 horas de media en la primera ola y de 107 en la segunda ($p = 0,02$). En los 108 pacientes intubados, se utilizó VNI previa en el 48% en la primera ola y en 63% en la segunda ola ($p = 0,17$). La duración previa de VNI fue de 10 horas de mediana en la primera ola y de 34 en la segunda ($p = 0,02$). Entre los que recibieron DRNI y finalmente fueron intubados, los supervivientes mostraron un menor tiempo de uso de estos dispositivos previo a la intubación (mediana 10 horas vs 50 horas en los fallecidos, $p < 0,01$). Del total, 106 pacientes recibieron VMI, 60 pacientes en la primera ola y 46 pacientes en la segunda. El 69,8% de los pacientes fueron intubados en las primeras 24 horas de estancia en UCI. La supervivencia en UCI fue mayor en los pacientes intubados en las primeras 24 horas, que en aquellos intubados más tarde. La proporción de pacientes intubados previos a su ingreso en UCI disminuyó del 13% en la primera ola al 2% en la segunda ($p = 0,02$). La posición prono se utilizó en el 50% y 61%, respectivamente en las dos olas ($p = 0,33$) y no hubo diferencias entre las olas en el uso de bloqueantes neuromusculares. La mortalidad en UCI fue del 39,1% en la primera ola y del 32% en la segunda ($p = 0,31$) y la estancia de 8,6 días de mediana en la primera ola y 8,8 días en la segunda ($p = 0,49$).

Pérez Acosta et al³⁶⁰ realizaron un estudio observacional unicéntrico, prospectivo de cohortes incluyendo a pacientes con neumonía e ingreso en una UCI española, durante la primera y la segunda ola. Analizaron 72 pacientes. No hubo diferencias significativas en variables sociodemográficas, comorbilidades o factores de riesgo. La edad media fue de 65,2 años y 62 años, respectivamente. El 61,5% eran hombres en la primera ola y 73,9% en la segunda. Las comorbilidades más frecuentes en ambos periodos fueron HTA (65,4% vs 65,2%) y diabetes (46,2% vs 34,8%). La gravedad medida mediante el índice APACHE II y SOFA fue similar en las dos olas. Las modificaciones en el tratamiento fue el incremento en la segunda ola, en el uso de corticoides ($p = 0,039$) y en la terapia anticoagulante en pacientes con dímero-D $> 3000\text{mg/l}$ ($p = 0,001$). Los pacientes de la primera ola ingresaron más tarde, desde el inicio de los síntomas, pero la estancia en planta antes de ingresar en UCI fue más corta. Los DRNI fueron utilizados más frecuentemente en la segunda ola ($p < 0,01$). No había diferencias en el uso de la VMI ni en el número de días en VMI. Los pacientes con VNI que acabaron intubados, mostraron un tiempo medio hasta la intubación de 5 horas en la primera ola y de 46 horas en la segunda ola ($p < 0,01$). La proporción de traqueotomías en la primera ola fue mayor ($p = 0,047$). Ni la estancia en UCI ni en el hospital difirió en los dos grupos. Ninguna de las complicaciones analizadas mostró diferencias entre las dos olas, excepto la presencia de atelectasias 69,2% vs 23,9% ($p < 0,01$). La mortalidad fue del 19,2% en la primera ola y del 13% en la segunda.

Piagnerelli et al³⁶¹ mostraron sus resultados en los pacientes ingresados en una UCI belga en las dos primeras olas de la pandemia. Fueron analizados los pacientes ingresados por hipoxemia debida a COVID-19. Ingresaron 40 pacientes en la primera ola y 134 pacientes en la segunda. La necesidad de VMI fue del 71,8% en la primera ola y del 70,9% en la segunda. En estos pacientes, ni la edad, género ni las comorbilidades difirieron entre las dos olas. Los corticoides fueron utilizados en el 18% de la primera ola y en el 99% de la segunda ola. La coinfección al ingreso se objetivó en el 7% de los pacientes de la primera ola y en el 25% de la segunda ($p = 0,03$). La mortalidad fue del 30% en la primera ola y 39% en la segunda ($p = 0,30$) y la mortalidad de los pacientes en VMI fue del 36% en la primera ola y del 48% en la segunda ($p = 0,28$). La duración de la VMI fue similar en las dos olas. Mediante regresión logística, ninguna variable se relacionó con la mortalidad en pacientes ventilados durante la primera ola. Sin embargo, edad (OR 1,08), lactato al ingreso en UCI (OR 1,64), complicaciones tromboembólicas (OR 4,04) y uso de vasopresores (OR 5,53) fueron asociados a mortalidad en la segunda ola.

Piluso et al³⁶² analizaron 515 pacientes con SDRA relacionado con COVID-19 ingresados en una Unidad de Cuidados respiratorios italiana dedicada a COVID-19 entre Marzo de 2020 a Mayo de 2021. Todos recibieron tratamiento con Helmet-CPAP. Del total, 150 ingresaron en la primera ola, 180 en la segunda y 185 en la tercera. Las características sociodemográficas no difieren entre las tres olas analizadas. Los pacientes con diabetes, neoplasia e insuficiencia renal crónica fueron más frecuentes en la segunda y tercera ola. La gravedad medida mediante APACHE II no difirió entre los tres grupos analizados (mediana de 10, 11 y 10, respectivamente en las tres olas). Entre los tratamientos recibidos, la administración de antivirales y tocilizumab se redujo significativamente de la primera a la tercera ola, mientras que los esteroides aumentaron de forma significativa. El grado de gravedad del SDRA no difirió entre las olas, SDRA grave lo presentó el 36,6 % de los pacientes de la primera ola, 39% de la segunda y 24,4% de los pacientes de la tercera. En la primera ola, el 31,1% de los pacientes fueron ingresados en UCI, el 35,9% en la segunda y el 33% en la tercera ($p = 0,777$). En la primera ola, la mediana de PEEP fue de 12 cmH₂O, de 9 cm H₂O en la segunda ola y de 8 cm H₂O en la tercera ola ($p < 0,001$). Los pacientes de la primera ola presentaban peor relación PaO₂/FiO₂ inicial y un nivel más elevado en el dímero-D. El 14,6% de los pacientes de la primera ola, el 8,8% de los de la segunda y el 3,8% de los de la tercera tenían órdenes de no intubación ($p = 0,002$). El éxito de Helmet-CPAP fue del 62% en la primera ola, 69,4% en la segunda y 78,4% en la tercera. La mortalidad fue de 28% en la primera ola, 20,5% en la segunda y 12,9% en la tercera.

Pommier et al³⁶³ analizaron mediante un estudio unicéntrico y prospectivo, todos los pacientes ingresados por neumonía COVID-19 en UCI de una isla caribeña francesa durante las dos primeras olas de la pandemia. Fueron analizados 187 pacientes. El 69% eran hombres sin diferencias entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias en la edad, 68 años en la primera ola y 64 años en la segunda ola. Los pacientes en la segunda ola presentaban un IMC más elevado, la mediana era de 30.9 kg/m², mientras que en la primera ola era 27.2 kg/m². Ninguna de las comorbilidades difería entre los dos grupos. Tanto la cifra de plaquetas como de leucocitos era mayor en la segunda ola. En las primeras 24 horas, el OAFN fue más utilizado en la segunda ola, ningún caso en la primera ola y en el 41,9% de los pacientes en la segunda ola, la VNI no se utilizó en ningún caso en la primera ola y en el 9,4% de los casos en la segunda. La gravedad del SDRA en los pacientes en VMI no difirió entre las dos olas. Durante la estancia el uso de VMI no difirió, la recibieron el 71% de los pacientes de la primera ola y el 63% de la segunda ($p = 0,47$). El tiempo entre ingreso en el hospital y VMI fue ligeramente mayor en la segunda ola, mediana de 2 días, mientras que en la primera ola era de 1,5 días ($p = 0,007$). El uso de TRR no mostraba diferencia entre los dos grupos, 36,4% y 22,6%, respectivamente ($p = 0,29$). La noradrenalina se utilizó en el 95,5% del primer grupo y en el 68,4% del segundo ($p = 0,02$). La NAVM se observó en el 63,6% de la primera ola y en el 47,2% de la segunda ($p = 0,25$) y la bacteriemia en el 63,6% de pacientes de la primera ola y en el 30,1% de la segunda ($p = 0,008$). La mortalidad a los 60 días fue del 41,9% en la primera ola y del 45,2% en la segunda. La duración de la estancia en UCI en estos dos grupos fue de 14 días y 6 días de mediana, respectivamente ($p = 0,002$) y la duración de la VMI de 20 días y 7 días, respectivamente ($p < 0,001$). En los pacientes que requirieron VMI los factores independientes asociados a mortalidad fueron edad (OR 1,03), SOFA (OR 1,34), número de comorbilidades (OR 1,63) y tiempo entre ingreso en UCI y ventilación mecánica en días (OR 1,64).

Pozza et al³⁶⁴ realizaron un estudio unicéntrico italiano analizando 404 pacientes ingresados en UCI, al menos 48 horas, durante cuatro olas. El 27% de los pacientes eran mujeres. La mediana de edad fue de 63 años. El 85,1% requirió VMI y 174 (43,1%) murieron en el hospital. Los pacientes de la segunda, tercera y cuarta ola presentaron mayor edad comparados con los de la primera ola. La obesidad fue más frecuente en la segunda y tercera ola. El resto de las comorbilidades no mostró diferencias entre los grupos. La mediana de la puntuación SOFA al ingreso en UCI fue mayor durante la primera y segunda olas en comparación con las dos posteriores (mediana de 9, 9, 7 y 5, respectivamente ($p < 0,001$). Los tratamientos contra la COVID-19 evolucionaron con el tiempo con un aumento en el uso de esteroides ($p < 0,001$) y de heparina ($p < 0,001$), y con una reducción en el uso de tocilizumab ($p < 0,001$) y remdesivir ($p < 0,001$).

0,001). Durante la primera y segunda ola ningún paciente había recibido vacunación, pero la proporción de sujetos sin vacunación previa contra la COVID-19 se redujo de la tercera a la cuarta ola (87% vs. 54,5%) y el 12,1% de los pacientes hospitalizados durante la cuarta ola habían recibido un ciclo de vacunación primaria más una dosis de refuerzo antes del ingreso hospitalario. No se observó diferencia significativa en la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la UCI. No se observaron diferencias en la duración de la estancia en UCI y la proporción de pacientes ventilados mecánicamente. Pero se objetivó una reducción en la mortalidad hospitalaria desde la primera a la cuarta ola, 53,5%, 51,1%, 29,4% y 31,8%, respectivamente ($p < 0,001$). El 61% de los pacientes desarrolló al menos un episodio de bacteriemia durante su estancia en UCI con un total de 489 episodios. La incidencia fue de 87 eventos cada 1000 pacientes-día en riesgo, sin diferencias significativa según la ola de la pandemia. Las bacterias Gram positivas fueron los agentes etiológicos más frecuentes en las diferentes olas de la pandemia, contribuyendo al 74,6% del total de gérmenes aislados. Un progresivo descenso de *Enterococcus* spp fue observado desde la primera ola (57,4%) hasta la cuarta (32,7%) [$p = 0,004$] mientras la frecuencia de *estafilococo* coagulasa negativo se incrementó, 26,6%, 20,4%, 38,6% y 33,9% en las cuatro olas respectivamente. *Enterococos* resistentes a vancomicina se aislaron en 4,9% de los episodios de bacteriemia y el *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina se aisló en el 3,1% de los casos. Las bacterias Gram negativas contribuyeron al 40% de los episodios de bacteriemia y los hongos contribuyeron en el 2% de los casos.

Ramírez et al³⁶⁵ analizaron los ingresos en una UCI chilena, comparando los pacientes ingresados en UCI con necesidad de VM en las dos primera olas. La edad fue significativamente menor en la segunda ola, 50 años frente a 60 años en la primera. En la primera ola el porcentaje de hombres era de 76% y en la segunda ola de 53%. La puntuación APACHE II mostro una media de 11 en el primer periodo y de 6 en el segundo. No hubo diferencias en las comorbilidades. La posición prono fue utilizada en la primera ola en el 65% y en la segunda en el 58% ($p = 0,675$), las maniobras de reclutamiento fueron utilizadas en el 29% y 84%, respectivamente ($p < 0,05$). La VNI postextubación se utilizó en la primera ola en el 53% y en la segunda ola en el 42% ($p = 0,515$) y el OAFN postextubación en el 12% y 26%, respectivamente ($p = 0,270$), los bloqueantes neuromusculares en el 65% en la primera ola y en el 84% en la segunda ($p = 0,177$). La estancia hospitalaria fue de 38 días de media en la primera ola y de 19 días en la segunda ($p < 0,05$). El falleciendo se produjo en el 18% en la primera ola y en el 21% en la segunda ($p = 0,123$).

INTRODUCCIÓN

Routsis et al³⁶⁶ realizaron un estudio unicéntrico en una UCI griega para analizar los pacientes ingresados en las dos primeras olas de la pandemia. Las características demográficas no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. El porcentaje de pacientes con dos o más comorbilidades fue mayor en la segunda ola (54,7%) que en la primera (36%); ($p = 0,026$). Aunque el valor del índice APACHE II no difirió en los dos grupos ($p = 0,140$), si difirió en los pacientes intubados, mediana de 14 y 17, respectivamente en la primera y segunda ola ($p = 0,029$). El índice SOFA fue ligeramente inferior en la segunda ola (mediana de 6) con respecto a la primera ola (mediana de 7); ($p = 0,057$). El nivel de PCR fue mayor en la primera ola que en la segunda ($p = 0,041$) mientras el lactato fue más elevado en la segunda ola ($p = 0,001$). El valor de la PaO_2/FiO_2 no difirió entre los dos grupos. El uso de vasopresores disminuyó desde el 66% en la primera ola al 25% en la segunda ($p < 0,001$). El uso de OAFN aumentó significativamente desde la primera (28%) a la segunda ola (55%), la VNI se utilizó poco en ambas olas (4% y 2%, respectivamente). El tiempo hasta la intubación, mediana de 2 días, no difirió entre las dos olas. En los pacientes intubados el uso de vasopresores no difirió entre las dos olas, así como tampoco las TRR. La mortalidad en UCI fue del 32% en la primera ola y del 40% en la segunda ($p = 0,403$). El porcentaje de pacientes intubados en la primera ola fue del 82%, disminuyendo al 66% en la segunda ola. La mortalidad en UCI se incrementó, en estos pacientes, desde el 39% en la primera ola al 60% en la segunda ($p = 0,028$).

Szakmany et al³⁶⁷ realizaron un estudio unicéntrico y retrospectivo observacional en una UCI de Gales durante las dos primeras olas. Fue definida la presencia de hiperinflamación cuando el nivel de PCR aumentaba por encima de 150 mg/l, o se doblaba el nivel en 24 horas desde un nivel mayor de 50 mg/l, o el nivel de ferritina era mayor de 1500 μ /l. Fueron analizados 178 pacientes. Los pacientes presentaban una mayor edad en la segunda ola, 61 años frente a 57 años de mediana de la primera ola; ($p = 0,024$). El género no difería desde el punto de vista estadístico y entre las comorbilidades únicamente la presencia de enfermedad isquémica cardíaca fue más frecuente en la segunda ola (3% vs 23%; $p < 0,001$). La VMI fue utilizada en el 98,5% de pacientes en la primera ola y 91,2% de pacientes en la segunda. El índice SOFA al ingreso fue de 10 y 8 puntos de mediana, respectivamente ($p < 0,001$). Dexametasona se administró al 21,5% de pacientes en la primera ola y al 100% en la segunda ola ($p < 0,001$). Tocilizumab se administró al 3,1% de pacientes en la primera ola y al 55,8% en la segunda ola ($p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria fue del 32,3% en la primera ola y del 47,8% en la segunda ola ($p = 0,058$). La estancia en UCI mostró un valor de mediana de 18 días y 8,2 días, respectivamente ($p < 0,001$). El nivel de leucocitos mostró en la primera ola un incremento al ingreso, que no se evidenció en la segunda ola. Los marcadores proteicos inflamatorios fueron

más bajos en la segunda ola comparados con la primera. El nivel de ferritina fue menor en la primera ola. El fenotipo hiperinflamatorio lo presentó el 93,8% de los pacientes de la primera ola y el 65,5% de la segunda ($p < 0,001$), mientras que el fenotipo hiperinflamatorio temprano (entre el día de ingreso y el día tres de evolución) lo presentaron el 86,2% en la primera ola y el 47,8% en la segunda ($p < 0,001$). La mortalidad fue mayor en el tipo hiperinflamatorio (45,9%) que en hipoinflamatorio (30,2%), pero sin diferencias estadísticas ($p = 0,078$).

Taboada et al³⁶⁸ analizaron en un estudio unicéntrico y prospectivo, los pacientes ingresados en una UCI de Santiago, España, comparando las tres primeras olas de la pandemia. La edad no varió entre las tres olas, 64,5 años, 69,6 años y 65 años, respectivamente, y hubo un predominio de hombres en los tres periodos, 55%, 69,6% y 73,9%, respectivamente. Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA, dislipemia, obesidad, enfermedad cardíaca crónica y diabetes, sin diferencias entre las olas. Los niveles más elevados de PCR fueron durante la primera ola. El tratamiento con corticosteroides se administró en el 80% de pacientes de la primera ola, 91,3% en la segunda y 100% de la tercera. Remdesivir se administró en el 5%, 34,8% y 15,2%, respectivamente. La anticoagulación a dosis plenas se administró en el 50% de pacientes de la primera ola, 65,2% de la segunda y 65,2% de la tercera. El tocilizumab fue indicado en el 40% de pacientes de la primera ola, 17,4% de los pacientes de la segunda y en el 45,7% de los pacientes de la tercera. La gravedad medida mediante el APACHE II fue de 16, 14 y 14 puntos, respectivamente. El tiempo entre inicio de síntomas y el ingreso en UCI disminuyó significativamente entre las olas, con una mediana de 11 días en el primer periodo, y 9 días en los otros dos periodos. La necesidad de VMI fue del 70% en la primera ola, 26,1% en la segunda y 39,1% en la tercera. También difirió el tiempo transcurrido entre el ingreso en UCI y la intubación, 0 días de mediana en la primera ola, 2 días en la segunda y 5 días en la tercera. El desarrollo de infección nosocomial se produjo en el 45% de los pacientes de la primera ola, 21,7% de la segunda y 30,4% de la tercera. Neumotórax lo presentaron el 10% de pacientes en la primera ola, 4,3% en la segunda y 6,5% en la tercera. TRR precisó el 5% en la primera ola, 0% en la segunda y 8,7% en la tercera. La mortalidad en UCI fue del 25% en la primera ola, 17,4% en la segunda y 21,7% en la tercera. La estancia en UCI fue de 15 días de mediana en la primera ola, 12 en la segunda y 10 en la tercera.

Taghboulit et al³⁶⁹ analizaron las diferencias entre la primera y segunda ola y el pronóstico a largo plazo entre los pacientes críticos ingresados en una UCI francesa. Se analizaron 265 pacientes con neumonía relacionada con COVID-19, 140 pacientes en la primera ola y 125 pacientes en la segunda. Los pacientes fueron en su mayoría hombres (71,7%), con una edad

INTRODUCCIÓN

media de 66 años. La HTA fue la comorbilidad más común (50,9%), seguida de la obesidad (39,8%) y la diabetes (32,2%). No se observó ninguna diferencia significativa entre las dos olas. La mediana del tiempo transcurrido entre los primeros síntomas de infección y el ingreso en la UCI fue de 7 días sin diferencia entre las olas ($p = 0,445$). No se observaron diferencias significativas en el SAPS II entre las olas, 40 en la primera ola y 35 en la segunda ($p = 0,051$). La mediana de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fue de 141,5 mmHg sin diferencias significativas entre los dos periodos de estudio ($p = 0,509$). Durante la primera ola el nivel de PCR fue significativamente más elevado al ingreso y el nivel de leucocitos fue inferior. OAFCN fue utilizado en el 37,4% de los pacientes durante la primera ola y en el 68,5% durante la segunda ($p < 0,001$). La VMI fue más frecuente durante la primera ola (72,9% frente a 49,6%; $p < 0,001$). La VNI fue utilizada en el 18,7% de pacientes en la primera ola y en el 21,8% en la segunda. El retraso en la VMI y duración de esta no difirió entre los dos periodos. Durante la segunda ola aumentó el uso de corticoides 86,4% frente a 17,8% en la primera ola ($p < 0,001$). La mortalidad a los 200 días fue del 36,5% durante la primera ola y del 41,2% durante la segunda ($p = 0,364$). Mediante análisis multivariante, los factores independientes que se relacionaban con la mortalidad fueron la edad, el nivel de SAPS II y haber ingresado en la segunda ola. Las causas más frecuentes de muerte fueron el fallo multiorgánico (51,7%) y las causas respiratorias (29,9%), sin diferencias entre los dos periodos ($p = 0,919$). En relación con el mayor uso de VMI durante la primera ola, hubo más casos de NAVM (58,1% vs 39,2%; $p = 0,003$). No se encontraron diferencias entre las olas para otras complicaciones. La mortalidad global en UCI fue del 32,8%, sin diferencias significativas entre las olas (primera ola 29,3% vs segunda ola 36,8%; $p = 0,238$) y la mortalidad hospitalaria fue del 35,2% (32,1% en la primera ola y 38,4% en la segunda; $p = 0,304$). La duración de la estancia hospitalaria fue significativamente más corta durante la segunda ola, con una disminución de 8 días para la UCI ($p = 0,008$) y una disminución de 7 días para la estancia hospitalaria ($p = 0,009$).

Venkatram et al³⁷⁰ realizaron un estudio retrospectivo de cohortes en una UCI de Nueva York durante la primera, segunda y tercera ola. Fueron incluidos 716 pacientes. Los pacientes de las dos últimas olas eran de mayor edad y con predominio de mujeres. Fueron ingresados en UCI más pacientes con insuficiencia cardíaca en la segunda ola que en las otras. No se observaron diferencias en cuanto al resto de comorbilidades. El análisis de los parámetros de laboratorio mostró que los pacientes de la primera ola tenían un mayor nivel de LDH, niveles más bajos de sodio sérico y niveles más altos de $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$. El desarrollo de SDRA e Insuficiencia renal aguda fue significativamente más frecuente en primera y segunda ola que en la tercera. La VMI se utilizó en el 68% de los pacientes en la primera ola, el 55% de los pacientes en la segunda ola y

el 61% de los pacientes en la tercera ola. La VNI fue más utilizada en la segunda ola (52,9%) y menos en la primera ola (3,8%) y tercera ola (30%) [$p < 0,001$], mientras que el OAFCN fue utilizado en el 7,9% de la primera ola, 56,5% en la segunda y en el 40% de los pacientes de la tercera ($p < 0,001$). La mortalidad disminuyó con las olas, 57% en la primera, 47% en la segunda y 38% en la tercera ($p = 0,001$). La estancia en UCI mostraba un valor medio de 5,2 días, 8,3 días y 5 días, respectivamente en las tres olas ($p < 0,001$), y la estancia hospitalaria fue de 12,3 días en la primera ola, 19,9 días en la segunda y 15 días en la tercera ($p < 0,001$).

Vidaur et al³⁷¹ realizaron un estudio retrospectivo en una UCI española, entre Marzo de 2020 y Octubre 2022, donde analizan el uso de antibióticos y la infección nosocomial en adultos críticos ingresados en las seis olas de la pandemia en España. Fueron excluidos los pacientes con PCR positiva pero ingresados en UCI por otro motivo. Un total de 878 pacientes críticos con IRA fueron ingresados en UCI durante el periodo de estudio. La mediana de edad fue de 63 años y 70% eran hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA, diabetes mellitus, dislipemia y obesidad. La mediana de APACHE II y SOFA al ingreso fue de 12 y 3, respectivamente. Algunas características demográficas eran diferentes entre las diferentes olas pandémicas. Los pacientes de la quinta ola pandémica eran más jóvenes que en las olas restantes, la gravedad al ingreso medida por APACHE II y las puntuaciones SOFA fueron más bajas en los pacientes ingresados durante la cuarta ola en comparación con las otras olas pandémicas. La estancia en UCI y hospitalaria fueron más cortas en aquellos pacientes ingresados en la cuarta ola. La mortalidad hospitalaria global fue del 17%, sin diferencias significativas en la mortalidad en la UCI entre las diferentes olas pandémicas. El porcentaje de pacientes en VMI fue del 93% en la primera ola, 78,4% en la segunda, 72,8% en la tercera, 65,8% en la cuarta, 65,9% en la quinta y 73,6% en la sexta. La tasa de coinfección bacteriana fue del 8,04%, con un rango desde 1,69% en la primera ola a 12,14% en la sexta. Los gérmenes más frecuentemente implicados fueron el *Streptococcus pneumoniae* (44.1%), seguido del *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (22,1%) y *Haemophilus influenzae* (11,8%). *Pseudomonas aeruginosa* fue aislado en el 8,8% de los pacientes con coinfección. Antibióticos empíricos fueron administrados en el 96% de los pacientes en la primera ola, y tras la implantación de un programa de control de antibióticos disminuyó hasta el 24,7% y 30,7% en la quinta y sexta ola. Terapia antibiótica combinada fue usada en el 97% de los pacientes en la primera ola, disminuyéndose al 10% en la sexta. Mediante análisis multivariante el único factor de riesgo para coinfección fue el índice SOFA a las 48 horas del ingreso. La infección respiratoria nosocomial se desarrolló en el 41,7% de pacientes de la primera ola, 41,7% de la segunda, 33,5% de la tercera, 40,8% de la cuarta, 44,7% de la quinta y

INTRODUCCIÓN

56,6% de la sexta. Durante la primera ola de la pandemia Enterobacteriaceae y bacilos Gram negativos no fermentadores fueron los principales agentes etiológicos en las infecciones respiratorias nosocomiales, que representan el 72,4% de los microorganismos aislados. Sin embargo, a medida que evolucionó la pandemia, se observó un aumento estadísticamente significativo de Staphylococcus aureus meticilin sensible, acompañado de una disminución en la prevalencia de Enterobacteriaceae y bacilos gramnegativos no fermentadores.

Von Rekowski et al³⁷² analizaron los pacientes ingresados en UCI de un hospital de Lisboa a lo largo de seis olas de la pandemia. Ingresaron 1.041 pacientes, el mayor número en la tercera ola 295 pacientes seguidos por 186 pacientes en la segunda ola, 162 pacientes en la tercera, 135 pacientes en la cuarta, 132 pacientes en la quinta y 131 pacientes en la sexta. La edad de los pacientes era de 67 años en la primera ola, 66 años en la segunda, 61 años en la tercera, 49 años en la cuarta, 62,5 años en la quinta y 69 años en la sexta ($p < 0,001$). No había diferencias significativas en cuanto al género. Durante las tres primeras olas no había ningún paciente vacunado, 38,9% en la cuarta ola, 62,9% en la quinta y 77,1% en la sexta. La mayoría de los pacientes presentaban comorbilidades, pero estas eran menores en la cuarta ola (64,2%), en el resto de las olas eran superiores al 80% ($p < 0,001$). Las comorbilidades más frecuentes eran la diabetes y la HTA en todas las olas. El uso de VMI fue disminuyendo a lo largo del tiempo, siendo del 81,5% en la primera ola, 70,4% en la segunda, 82,4% en la tercera, 67,3% en la cuarta, 54,5% en la quinta y 28,2% en la sexta ($p > 0,001$). El uso de corticoides disminuye a lo largo de las olas siendo del 89,6% en la primera ola, 89% en la segunda, 91,3% en la tercera, 95% en la cuarta 78,2% en la quinta y 54% en la sexta, ($p < 0,001$). La mortalidad en UCI era de 21,5% en la primera ola, 35,5% en la segunda, 35,9% en la tercera, 16% en la cuarta, 25,8% en la quinta y 16,8% en la sexta, ($p < 0,001$). En este estudio se observa una disminución del número de ingresos desde la primera a la sexta ola, mostrando la segunda y tercera ola la mortalidad más alta.

Estudios Multicéntricos

Begum et al³⁷³ realizaron un estudio multicéntrico prospectivo en 59 UCIs australianas analizando las diferencias entre las tres primeras olas de la pandemia. Fueron ingresados 2.534 pacientes, se excluyeron 36 y fueron analizados 2.493 pacientes, 214 pacientes en la primera ola, 296 pacientes en la segunda, y 1.983 pacientes en la tercera. El porcentaje de mujeres gestantes fue del 9% en la primera y segunda ola y menos del 1% en la tercera. La edad fue disminuyendo con el transcurso del tiempo, mediana de 64 años en la primera ola, 58 años en la segunda y 54 años en la tercera. El porcentaje de hombres fue de 69%, 62% y 61%, respectivamente. El IMC

fue aumentando en los tres periodos, 28,8 kg/m², 30,5 kg/m² y 31,3 kg/m². La mediana de APACHE II fue de 14, 13 y 13, respectivamente en las tres olas, y el APACHE II sin el componente de la edad, presento una mediana de 10 en los tres grupos. La tasa de vacunación en el primer periodo fue del 0%, del 0,3% en la segunda ola y del 25% en la tercera. El porcentaje más elevado de pacientes sin comorbilidades fue en la tercera ola (41%), seguido de la primera ola (32%) y de la segunda (29%). La mediana de tiempo entre inicio de síntomas e ingreso en hospital fue en la primera ola de 6 días, en la segunda ola de 6,6 días y en la tercera ola de 6,5 días. El tiempo entre inicio de síntomas e ingreso en UCI fue en la primera ola de 8,2 días, en la segunda ola de 7,6 días y de 8,2 días en la tercera. El porcentaje de pacientes que recibieron esteroides fue del 30%, 93% y 96% respectivamente. Recibieron antibióticos el 91% de pacientes en la primera ola, el 89% en la segunda y el 76% en la tercera. Recibieron remdesivir el 1% ,51% y 12% respectivamente. La VMI fue instaurada en el 58% de los pacientes en la primera ola, 49% en la segunda y 50% en la tercera. La utilización de OAFCN fue del 43%, 69% y 79% respectivamente. La VNI se utilizó en el 7%, 15% y 42% respectivamente. La posición decúbito prono durante la VNI se realizó en el 24%, 19% y 29% respectivamente. La terapia ECMO se aplicó en el 1%, 4% y 5% respectivamente. Los agentes vasopresores se administraron en el 58%, el 45% y 46% respectivamente. Precisaron TRR el 12%, 8% y 7% respectivamente. Las complicaciones más frecuentes fueron el desarrollo de neumonía bacteriana en el 23% del primer periodo, 17% en el segundo y 35% en el tercero; bacteriemia en el 15% de la primera ola, 9% de la segunda y 8% de la tercera; barotrauma en el 6% de la primera ola, 4% de la segunda y 1% de la tercera. El embolismo de pulmón se objetivó en el 4% de los pacientes de la primera ola, en el 5% de la segunda y en el 9% de la tercera. La mortalidad hospitalaria fue del 14% en la primera ola, 12% en la segunda y 17% en la tercera. La estancia hospitalaria mostró una mediana de 17,2 días en la primera ola, 14 días en la segunda y 13,2 días en la tercera. La mortalidad hospitalaria ajustada fue mayor en la tercera ola, sobre todo en pacientes con VMI. El pico de riesgo de mortalidad coincide con el pico de ingresos en UCI.

Burrell et al³⁷⁴ realizaron un estudio observacional y multicéntrico de cohortes, en 53 UCIs australianas para analizar las diferencias entre los pacientes y desenlaces de la primera y segunda ola. El análisis de los pacientes en las UCIs a estudio comprendió más del 99% de todos los ingresos por COVID-19 de Australia. Los pacientes que ingresaron en este periodo de tiempo fueron 466, tras la exclusión de 5 de ellos, fueron analizados 461 pacientes, en la primera ola 206 y en la segunda 255. La edad muestra diferencias significativas entre las dos olas, con una diferencia de 5,18 años menos en la segunda ola, y una mayor proporción de menores de 60

INTRODUCCIÓN

años en este periodo. Así mismo, en la segunda ola hubo una mayor proporción de mujeres (40% vs 32,1%) [$p = 0,045$]. La gravedad inicial, medida mediante el índice APACHE II fue similar en los dos periodos con un valor mediana de 14 puntos en ambas olas ($p = 0,998$). Ni los días entre inicio de síntomas y el ingreso en hospital ni en UCI difieren en los dos grupos analizados. El porcentaje de pacientes obesos fue mayor en la segunda ola ($p = 0,011$). La única comorbilidad que difiere en los dos grupos fue la presencia de insuficiencia cardiaca crónica, que fue más frecuente en la primera ola (19,4% vs 12%; $p = 0,014$). Entre los síntomas analizados, fiebre, tos y malestar de garganta predominaron en la primera ola, mientras que la disnea predominó en la segunda ola. En el momento de ingreso en el hospital, la frecuencia cardiaca y la respiratoria eran más elevadas en la segunda ola, mientras que la temperatura y la SpO2 eran mayores en la primera. Entre los hallazgos de laboratorio, únicamente una menor cifra de linfocitos en la segunda ola mostraba diferencia entre los grupos. Entre los tratamientos recibidos, el porcentaje de OACN, prono, remdesivir y esteroides fueron más frecuentes en la segunda ola, mientras que el uso de hidroxicloroquina predominó en la primera ola. La VNI fue poco utilizada, únicamente el 7,1% de los pacientes en la primera ola y el 16,5% en la segunda ($p = 0,002$). El uso de antibióticos fue muy frecuente en ambas olas, 91,3% y 91,1% ($p = 0,937$). De las complicaciones analizadas, únicamente la neumonitis viral difirió entre los grupos, siendo más frecuente en la primera ola (72,5% vs 57,8%; $p = 0,001$). En cuanto a los desenlaces clínicos, tanto la duración de la ventilación (diferencia de 3 días), la estancia en UCI (diferencia de 1,3 días) y hospital (diferencia de 1,2 días) fueron mayores en la primera ola. Finalmente, la mortalidad en UCI fue del 14,6% en la primera ola y del 10,6% en la segunda ($p = 0,203$) y la mortalidad hospitalaria de 14,6% en la primera ola y de 12,2% en la segunda ($p = 0,452$).

Carbonell et al³⁷⁵ llevaron a cabo un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo en 73 UCIs españolas, andorranas e irlandesas, desde el 22 Febrero 2020 a 11 Marzo 2021, siendo el punto de separación entre la primera y segunda ola el 1 Julio 2020, agrupándose la segunda y tercera ola, al no tener claro los investigadores el día en que acaba la segunda y empieza la tercera. En el periodo analizado hubo 4.011 neumonías COVID-19, siendo excluidos 216 pacientes, finalmente fueron analizados 3.795 pacientes. De ellos, 2.479 (65,3%) en la primera ola y 1.316 (34,7%) en la segunda y tercera olas. Globalmente, los pacientes tenían 64 años, la mayoría eran hombres (70,8%) con un APACHE II de 14 y un SOFA de 3. La prevalencia de HTA era del 46%, obesidad del 35,7% y diabetes del 22,9%. El 78,7% presentaban criterios de SDRA. La PaO2/FiO2 inicial era de 122 mmHg. Las diferencias más importantes entre los dos periodos analizados fueron: menor gravedad en el segundo periodo analizado (APACHE II 12 vs 14, y

SOFA 4 vs 5); mayor porcentaje de pacientes con enfermedad cardiovascular crónica, HTA, diabetes y obesidad en el segundo periodo; diagnóstico más temprano 4 días vs 7 días de mediana desde inicio de síntomas en el segundo periodo; sin diferencias en el tiempo entre inicio de síntomas e ingreso hospital y UCI entre los dos periodos; mayor porcentaje de uso de DRNI del 18,2% en el primer periodo al 48,7% en el segundo; un mayor porcentaje de fracaso del OAFCN del 11,7% al 29,2%, respectivamente en el primer y segundo periodos analizados ; el uso de La VNI fue bajo en los dos periodos, 5,2% y 6,8%, respectivamente. El uso de VMI difirió entre los dos periodos, con un mayor porcentaje (55,1% vs 32%) en el primer periodo ($p < 0,001$); el 59,8% de los pacientes precisó pronó, con un menor uso en el segundo periodo (del 62,4% a 54,8%; $p < 0,001$); la utilización del ECMO fue baja (2,1% durante todo el periodo). La coinfección (9,6% vs 7,6%), vasopresores y lesión renal aguda fueron más frecuentes en la primera ola, pero el desarrollo de NAVM fue mayor en el segundo periodo (18% vs 24,9%; $p < 0,001$). La mortalidad global en UCI fue del 30,7% sin diferencias en las olas, y la mortalidad hospitalaria global fue del 32,5%, con un 33,6% en el primer periodo y el 30,4% en el segundo ($p = 0,04$). Los factores asociados a mortalidad en UCI fueron edad (OR 1,06), inmunosupresión (OR 2,05), enfermedad cardíaca isquémica (OR 1,65), puntuación SOFA (OR 1,06), número de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax (OR 1,13), SDRA ligero (OR 0,59), SDRA moderado (OR 0,65), dímero D (OR 1,00), PCR (OR 1,01), VMI (OR 2,24), insuficiencia renal aguda (OR 2,69), disfunción miocárdica (OR 2,70), NAVM (OR 1,48) y OAFCN (OR 1,74). La mortalidad en UCI no mostró asociación significativa con las olas analizadas.

Manrique et al³⁷⁶ en la misma población analizada por Carbonell et al³⁷⁵, se hizo un subestudio donde se evaluó el pronóstico de los pacientes según el momento de la intubación. Del total de pacientes inicialmente seleccionados, fueron intubados 3.393 (81% de la cohorte inicial). En el análisis se comparó el momento de la intubación entre la primera y segunda ola. Se clasifica el tiempo de intubación: 1- muy precoz, antes o al ingreso en UCI (2.024 pacientes); 2- precoz, en las 24 horas de ingreso en UCI (928 pacientes); 3- tardío, más de 24 horas de ingreso en UCI (441 pacientes) y 4- no intubados (805 pacientes). El porcentaje de pacientes intubados en el grupo muy precoz fue del 56% en la primera ola y del 34% en la segunda, los intubados de forma precoz aumentó del 19% en la primera ola al 27% en la segunda. El porcentaje entre los intubados de forma tardía en las dos olas fue del 17% en la primera ola y de 23% en la segunda.

Darlington et al³⁷⁷ analizaron a los pacientes supervivientes de UCI a los 6 meses del ingreso comparando a los pacientes de la primera a tercera ola. Los pacientes habían ingresado en dos UCIs de Suecia entre el 1 de Marzo de 2020 a 1 de Agosto de 2021. Todos los pacientes habían

INTRODUCCIÓN

ingresado con IRA y tratados con dispositivos respiratorios no invasivos o invasivos. De los 678 pacientes tratados con COVID-19 grave, 456 (67%) sobrevivieron al menos 90 días tras el alta de UCI. De ellos 278 (61%) fueron seguidos seis meses, 122 eran pacientes de la primera ola y 156 de la segunda. Los supervivientes de la primera ola eran más jóvenes y con menor IMC, menor proporción con enfermedades cardiovasculares y mayor nivel de PCR máxima, recibiendo más VMI y menos corticoides. Entre los 187 supervivientes de la UCI que informaron sobre su calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario HRQL), 76 fueron tratados en la UCI por COVID-19 durante la primera ola. Los supervivientes de la primera ola comunicaron puntuaciones más bajas en todos los dominios de la Health-related quality of life (HRQL), con diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en el dominio de rol físico, dolor corporal y salud general. En relación con el análisis de la función pulmonar mediante la prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), los pacientes de la segunda y tercera olas presentaban un valor menor en el DLCO.

Demoule et al³⁷⁸ realizaron un estudio observacional y retrospectivo en cinco hospitales franceses, analizando los pacientes ingresando en UCI entre el 21 de Febrero a 31 de Diciembre de 2020. Se establecieron dos grupos de estudio según a la ola que pertenecía el momento de ingreso. Los pacientes de la segunda ola presentaban una mayor edad (67 años vs 63 años de mediana; $p < 0,001$), sin diferencias en el género ($p = 0,09$) ni en el IMC ($p = 0,22$). Ninguna de las comorbilidades analizadas mostró diferencias entre los dos grupos. El tiempo desde inicio de síntomas hasta el ingreso en UCI fue de 8 días y 9 días de mediana, y el tiempo desde ingreso en hospital hasta ingreso en UCI de 1 día de mediana en cada grupo. Al ingreso el índice SOFA fue de 4 puntos en la primera ola y de 3 puntos en la segunda ($p < 0,001$). El OAFCN fue utilizado en el 39% de los pacientes de la primera ola y en el 68% de la segunda ($p < 0,001$), CPAP en el 2% de los pacientes en ambas olas y VNI en 17% y 23%, respectivamente ($p = 0,009$). Recibieron esteroides el 31% de los pacientes en la primera ola y el 95% de la segunda ($p < 0,001$), mientras que recibieron tocilizumab el 4% y el 1%, respectivamente ($p = 0,001$). Vasopresores en las primeras 24 horas de estancia en UCI recibieron el 39% y 29% de los pacientes, respectivamente ($p < 0,001$), y las TRR el 17% y 10% ($p < 0,001$). Precisaron ECMO el 6% de pacientes en la primera ola y el 3% en la segunda ($p = 0,04$). Desarrollaron neumonía nosocomial en UCI el 29% de los pacientes en ambas olas. VMI a día 28 precisaron el 69% de los pacientes en la primera ola y el 46% en la segunda ($p < 0,001$), el tiempo en días entre ingreso en UCI e inicio de VMI fue de 0 días de mediana en la primera ola y de 1 día en la segunda ($p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria no difirió entre los grupos, 34% y 31% respectivamente. La estancia en hospital fue de 15 días y

17 días de mediana respectivamente ($p = 0,009$). Los factores relacionados mediante análisis multivariante con la mortalidad a los 28 días fueron la edad (OR 1,07), sobrepeso (OR 0,69), obesidad (OR 0,59), enfermedad crónica renal (OR 1,74) y la puntuación SOFA (OR 1,22).

Dongelmans et al³⁷⁹ analizaron un registro holandés de pacientes ingresados en UCI. Desde Febrero de 2020 a Julio 2021 hubo 12.723 ingresos COVID-19 en 78 UCIs holandesas, 2.812 en la primera ola, 505 entre olas, 4.471 en la segunda ola y 4.935 en la tercera. El 5,4% de los ingresos no presentaban suficientes datos y fueron excluidos. Fueron analizados 12.030 pacientes, de los que el 2,6% no habían sido dados de alta en el análisis final. La edad media, pese a tener diferencias significativas fue muy parecida: 63,1 años en la primera ola, en el periodo entre primera y segunda ola 61,8 años, en la segunda ola 64,3 años y en la tercera ola 61,3 años. El porcentaje de paciente con al menos dos comorbilidades fue de 7,5%, 9,4% 13,4% y 9%, respectivamente ($p < 0,001$). La probabilidad de muerte, medida mediante APACHE IV, fue ligeramente superior pero significativamente, en la segunda ola. El porcentaje de pacientes en VMI disminuyó del 48,1% en la primera ola, al 20,4% en el periodo interolas, 25,1% en la segunda ola y 24,7% en la tercera ($p < 0,001$). El uso de drogas vasoactivas fue del 67,2%, 43,5%, 48% y 44,7%, respectivamente ($p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria fue del 29,9%, 27,1%, 32% y 23,4% ($p < 0,001$). Tras ajustar por edad, género, IMC y APACHE IV, la tercera ola presentó menor mortalidad, con una OR con respecto a la primera ola de 0,79. La media de estancia en UCI fue de 20,6 días, 16,1 días, 16,9 días y 16,3 días, respectivamente en los cuatro periodos analizados ($p < 0,001$). La mortalidad en UCI fue del 26,9% en la primera ola, 22,7% interolas, 27,5% en la segunda ola y 19,8% en la tercera ($p < 0,001$).

Haase et al³⁸⁰ realizaron un análisis retrospectivo de todos los pacientes ingresados en UCIs de Dinamarca durante las dos primeras olas de la pandemia. La mediana de edad en la población total era de 67 años y no difirió entre los grupos. El 68% de los pacientes eran hombres, con un menor porcentaje en la segunda ola (66% vs 73%; $p = 0,01$). En la segunda ola el IMC fue más elevado (mediana 29 kg/m²) que en la primera ola (mediana 27 kg/m²) [$p < 0,001$]. El tiempo entre el inicio de síntomas y el ingreso en hospital fue de 7 días de mediana y no mostró diferencias entre los grupos. Sin embargo, el tiempo entre ingreso en hospital y UCI fue menor en la segunda ola (mediana 1 día vs 2 días; $p = 0,007$). Ninguna de las comorbilidades analizadas mostró diferencias significativas entre los dos grupos. La VMI disminuyó su uso del 81% en la primera ola al 58% en la segunda ($p < 0,001$), así como la TRR (26% y 13%, respectivamente; $p < 0,001$) y el ECMO (8% y 3%, respectivamente; $p = 0,003$). La mediana de estancia en la primera ola fue de 13 días y en la segunda de 10 días ($p = 0,003$), y la hospitalaria de 20 días y 17 días,

INTRODUCCIÓN

respectivamente ($p = 0,039$). La mortalidad global fue del 36%, en la primera ola 38% y en la segunda 35% ($p = 0,39$). Los factores de riesgo de mortalidad a 90 días fueron el antecedente de insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal crónica, cáncer activo y la edad por encima de 70 años.

Hol et al³⁸¹ llevaron a cabo un estudio retrospectivo post hoc de dos estudios multicéntricos de pacientes ingresados en UCI en los Países Bajos durante la primera y segunda olas de la pandemia. Su objetivo era analizar modificaciones en el manejo ventilatorio de los pacientes. No había diferencias en edad ni género entre los dos grupos analizados, con un ligero pero significativo mayor IMC en los pacientes de la segunda ola. El SAPS II mostro una mediana de 36 y 39 puntos, respectivamente, ($p = 0,015$), el porcentaje de SDRA grave fue de 10,8% en la primera ola y 29,8% en la segunda, ($p < 0,001$). Las únicas comorbilidades con diferencias significativas fueron la diabetes y la enfermedad neuromuscular, ambas más frecuentes en la segunda ola. Durante la segunda ola, el nivel de PEEP utilizado fue menor, mediana de 13 cmH₂O en la primera ola y de 12 cm de H₂O en la segunda, ($p < 0,001$). También el modo ventilatorio difirió entre los dos grupos, con un mayor porcentaje de pacientes recibiendo ventilación controlada por presión y presión de soporte en la segunda ola. No hubo diferencias en el uso de pronó ni ECMO entre las olas. Los bloqueantes neuromusculares fueron más utilizados en la segunda ola. Se realizaron más traqueotomías en la primera ola (17,1% vs 11,3%; $p = 0,002$) y la duración de la VM fue de 14 días de mediana en la primera ola y 11 días en la segunda ola. La mortalidad hospitalaria fue del 35,9% en la primera ola y de 36,3% en la segunda, ($p = 0.869$) y la mortalidad en UCI fue de 32,6% en la primera ola y 34,9 % en la segunda, ($p = 0.437$)

Hosoda et al³⁸² realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en dos hospitales terciarios en Kawasaki, Japón, que fueron designados para ingreso y tratamiento de pacientes con COVID-19. Se analizaron pacientes ingresados entre Marzo 2020 a Febrero 2021, correspondiendo a las tres primeras olas de la pandemia. El estudio únicamente analizó pacientes con ventilación mecánica. Durante el periodo de estudio fueron ingresados 505 pacientes COVID-19, de los que 128 recibían ventilación mecánica. La mediana de edad fue de 65 años y 22,7% eran mujeres. El número de pacientes por ola fue de 37, 29 y 62, respectivamente. De los 128 pacientes analizados, 96 (75%) fueron considerados críticos al ingreso y el 71,1% habían sido intubados al ingreso o antes del ingreso en el hospital de estudio. Aunque la edad fue ligeramente mayor en la segunda y tercera ola (60 años, 67 años y 67 años, respectivamente), las diferencias no fueron significativas. De igual forma, aunque el porcentaje de mujeres fue más elevado en la segunda y tercera ola (10,8%, 24,1% y 29,6%, respectivamente) tampoco alcanzó la significación estadística

108

($p = 0,109$). La única comorbilidad que mostró diferencias entre las olas fue la presencia de enfermedad cardiovascular (18,9%, 27,6% y 8,1%, respectivamente; $p = 0,046$). El uso de antibióticos al ingreso fue menor en la tercera ola (73%, 82,8% y 53,2%, respectivamente; $p = 0,012$). La TRR, aunque fue más elevada en la segunda ola (10,8%, 20,7% y 12,9%, respectivamente), no mostró diferencias estadísticamente significativas. La mediana de duración de la VMI disminuyó con el tiempo, mediana de 18 días, 15 días y 13 días ($p = 0,019$). De igual forma la mediana de estancia en UCI disminuyó de 22 días en la primera ola, 17 días en la segunda ola y 15,5 días tercera ola, respectivamente ($p = 0,027$). La mortalidad hospitalaria fue del 23,4%, sin diferencias entre las tres olas, 24,3%, 31% y 19,4% ($p = 0,467$). La mortalidad de los pacientes no incluidos, al no precisar ventilación mecánica, en las tres olas fue del 7,3%, 5,6% y 10,5%, respectivamente.

Kurtz et al³⁸³ analizaron los cambios en la mortalidad de pacientes adultos con COVID-19 durante un periodo de 8 meses. Los autores realizaron un estudio multicéntrico en 126 UCIs brasileñas de 42 hospitales. El estudio incluye pacientes ingresados con diagnóstico primario al ingreso de COVID-19 desde el 27 de Febrero al 28 de Octubre de 2020. El desenlace primario analizado era la mortalidad a los 60 días. Fueron analizados 13.301 paciente con COVID-19 confirmada, de los cuales el 31% presentaban IRA que requirió DRNI o VMI. La mediana de edad fue de 54 años con 39% de los sujetos por encima de 60 años, y el 42% eran mujeres. Se valoró la fragilidad de los pacientes mediante la escala Modified Frailty Index (MFI), observando que el 13% de los pacientes eran frágiles. Entre los pacientes con determinación de la PaO_2/FiO_2 , el 45% presentaban una IRA moderada-grave (menor o igual a 200 mmHg). La mediana de estancia en UCI y hospital fue de 5 días y 8 días, respectivamente. La mortalidad a 60 días fue del 13%. Con el tiempo, desde los primeros casos confirmados a finales de Febrero y principios de Marzo, se observó un fuerte aumento de los ingresos diarios en UCI, con un incremento en el número de muertes diarias, esta tendencia ascendente se mantuvo hasta el 13 de Mayo, con un pico de 1.066 hospitalizados en UCI en un solo día. La tasa de mortalidad en la UCI alcanzó un máximo del 34% el 24 de Mayo. Al dividir el tiempo en cuatro periodos, se objetiva una reducción de la tasa de mortalidad a los 60 días (17%, 18%, 10% y 9,6%). Los pacientes en el primer y segundo periodo eran de más edad y más frágiles. El valor más elevado de SAPS II lo presentó el segundo periodo. Se objetivó un incremento del uso de DRNI del 8,3%, 16%, 20% y 25%, respectivamente en los cuatro periodos analizados. De los pacientes que recibieron DRNI, el 85% recibió VNI, 6% OAFCN y 9% ambas modalidades. La mortalidad fue mayor en los que recibieron VMI (58%) y

INTRODUCCIÓN

en los que fracasa el DRNI (51%). La mortalidad a los 60 días de los pacientes con fracaso de DRNI se elevó desde el 41% en el primer periodo al 56% en el cuarto.

Mayerhöfer et al³⁸⁴ analizaron las diferencias de los pacientes ingresados en UCI en las dos primeras olas de la pandemia, mediante un estudio prospectivo multicéntrico en 13 UCIs de 8 hospitales de Austria. En el periodo analizado fueron ingresados 508 pacientes, 107 en la primera ola y 401 en la segunda. El porcentaje de mujeres no difiere en los dos periodos, 28% y 30,4% ($p = 0,719$), pero si la edad, 64 años y 72 años de mediana respectivamente ($p < 0,001$). Ni el número de comorbilidades ni ninguna en particular difiere entre los dos grupos analizados. Tampoco difiere la población según el estado de fragilidad de los pacientes. Tampoco hubo diferencias en el índice SOFA al ingreso ni en el valor del índice SAPS III. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en UCI fue de 8 días de mediana en ambos grupos. El porcentaje de pacientes con VMI fue mayor en la primera ola, 67,3% vs 50,5% ($p = 0,003$). El uso de VNI antes de la VMI fue similar en ambos grupos, 77,6% y 73,9%, el uso de OAFCN previo a intubación fue más frecuente en la segunda ola (22,4% vs 48,8%; $p < 0,001$). En los 234 pacientes no intubados, la VNI se utilizó en 194 (82,9%), sin diferir entre las olas, 80% y 83,4%, respectivamente. Las TRR fueron utilizadas en el 19,6% en la primera ola y en 12% de la segunda ($p = 0,061$), y el ECMO en el 5,6% y 3,5%, respectivamente ($p=0,475$). Los días de VMI fueron menos en la segunda ola (11 vs 15 días de mediana; $p = 0,014$). Los días de VNI no difieren (3 días de mediana en ambos periodos), la mediana de días de OAFCN en la primera ola era de 1 día mientras en la segunda ola era de 3 días ($p < 0,001$). Los corticoides fueron utilizados en la primera ola en el 29,1% de los pacientes y en el 88,3% en la segunda ($p < 0,001$). La mortalidad en UCI y hospitalaria fue del 27,4% y 31,1%. La mortalidad en UCI fue del 21,5% en la primera ola y del 28,9% en la segunda ola ($p = 0,159$), y la hospitalaria del 22,4% y 33,4%, respectivamente ($p = 0,039$). La estancia en UCI fue de 18 días y 10 días de mediana en los dos periodos de tiempo analizados ($p < 0,001$), y la hospitalaria de 27 días y 20 días, respectivamente ($p = 0,012$). Limitación de tratamiento fue determinado en el 27% de los pacientes, 24,3% en el primer periodo y en el 27,7 % del segundo ($p = 0,563$). Mediante regresión logística, los factores predictivos independientes de mortalidad fueron la edad (OR de 1,09 por año), el número de comorbilidades (OR de 1,20) y el tiempo entre el inicio de síntomas y el ingreso en UCI (OR 1,92).

Naouri et al^{385,386} llevaron a cabo un estudio retrospectivo de todos los pacientes ingresados en UCIs francesas, mediante el análisis de un registro nacional, desde 1 Marzo de 2020 a 30 de Junio 2021. Los pacientes fueron clasificados en tres periodos. Durante el periodo de estudio fueron ingresados 105.979 pacientes críticos en UCI de 662 hospitales franceses. El 24% en el primer

110

periodo, 31% en el segundo y 45% en el tercero. El 64% eran hombres y el 30% menor de 60 años. La mediana del valor del índice SAPS II fue de 32. Los pacientes del segundo y tercer periodo tenían menos comorbilidades y menor índice de Charlson. La proporción de pacientes con VMI, VNI o OAFCN como máximo soporte respiratorio fue del 34,1%, 6,3% y 17,9%, respectivamente. Todas las variables analizadas, edad, género, Charlson, tipo de comorbilidades, SAPS II, tipo de soporte respiratorio máximo alcanzado durante la UCI, traqueotomía, pronó y ECMO difieren desde el punto de vista estadístico. Durante el primer periodo la VMI fue más utilizada que en el segundo y tercero (42,4%, 31,6% y 31,4%, respectivamente; $p < 0,001$). Globalmente la mortalidad hospitalaria fue del 25%. La mortalidad en los tres periodos analizados fue del 24%, 27% y 24%, respectivamente. La mortalidad en los pacientes que recibieron VMI fue del 40%, 35% en el primer periodo, 44% en el segundo y 41% en el tercero. Los factores independientes de mortalidad fueron, ingreso en el tercer periodo, edad, género masculino, diabetes, enfermedad pulmonar crónica, cirrosis, cáncer, neoplasia hematológica, estado de inmunosupresión y aumento de la gravedad del episodio medido por el índice SAPS II modificado. La presencia de HTA se asoció a menor riesgo de mortalidad hospitalaria. De los pacientes en el tercer periodo, el 1% habían recibido una pauta completa de vacunación y el 8% una vacunación incompleta. La VMI fue menos frecuente en los pacientes con vacunación completa (19%) que los que habían sido vacunados parcialmente (29%) y no vacunados (32%) [$p < 0,001$] y además el tiempo de ventilación mecánica fue menor en el grupo de vacunación completa. En este periodo, el estado de vacunación completa se asoció, de forma independiente, con menor necesidad de VMI y menor riesgo de muerte hospitalaria. Aunque la vacunación incompleta no se asoció a menor riesgo de muerte, si se asoció a menor necesidad de VMI.

Ñamendys-Silva et al³⁸⁷ analizaron las características y evolución de los pacientes ingresados en UCI requiriendo VMI en las dos primeras olas y la fase exponencial de la tercera ola de la pandemia en México. Fue utilizada una base de datos del ministerio de sanidad mexicano. En este periodo hubo 39.848 pacientes con VMI. Difiere entre los tres periodos analizados, la mediana de edad, 61 años, 60 años y 53 años, respectivamente ($p < 0,001$); el porcentaje de mujeres ingresadas, 35,1%, 37,3% y 39,7% ($p < 0,001$), así como el de mujeres gestantes (0,3%, 0,3% y 0,9%, respectivamente; $p < 0,001$). En la primera ola el tiempo entre inicio de síntomas e ingreso en hospital fue más corto (4 días de mediana vs 6 días en las otras dos olas; $p < 0,001$). Todas las comorbilidades analizadas fueron menos frecuentes en la tercera ola. La utilización de la VMI se realizó fuera de la UCI en el 72,1%, 63,8% y 66,7% de los casos, respectivamente. La

INTRODUCCIÓN

mortalidad hospitalaria fue del 84%, 84,5% y 67,4%, respectivamente ($p < 0,001$). La mortalidad de los pacientes no intubados durante el mismo periodo de tiempo fue del 38,5%.

Ritchie et al³⁸⁸ realizaron un estudio observacional en pacientes adultos en UCI con SDRA y VMI debido a COVID-19, en tres hospitales del Reino Unido, en las primeras 24 horas del ingreso. Los pacientes fueron agrupados en dos olas. Los pacientes fueron excluidos si fueron intubados en otro hospital. De los 1.782 ingresos UCI, 540 fueron positivos para SARS-CoV-2 y de ellos 330 cumplían criterios de inclusión. Del total, 175 pacientes ingresaron en la primera ola y 155 en la segunda. La edad fue de 59,2 años en la primera ola y de 61,5 años en la segunda ($p = 0,045$). La proporción de hombres disminuyó significativamente en la segunda ola (del 72,1% al 56,5%; $p = 0,005$). El nivel de gravedad, medido por el APACHE II fue significativamente mayor en la segunda ola (11 vs 14,9; $p = 0,003$). La proporción de pacientes con SDRA moderado-grave aumentó en la segunda ola, (del 83,5% al 89,6%; $p = 0,013$), así como disminuyó la ratio de oxigenación en este grupo de pacientes ($p = 0,004$). Los DRNI utilizados durante más de 24 horas previo a la intubación, fueron más usados en la segunda ola, el OAFCN del 2,4% al 14,3% ($p < 0,001$), CPAP del 17,1% al 19,1% ($p = 0,573$) y la VNI del 5,9% al 24,7% ($p < 0,001$). Recibieron esteroides el 50,9% de los pacientes en la primera ola y el 99,2% en la segunda ($p < 0,001$), tocilizumab el 6,3% y 31,8%, respectivamente ($p < 0,001$) y el remdesivir el 2,9% y 41,6%, respectivamente ($p < 0,001$). La mortalidad en UCI fue del 42,2% en la primera ola y del 40,9% en la segunda ($p = 0,810$). Mediante análisis de Cox, los factores independientes para mortalidad fue haber ingresado en la segunda ola (HR 1,74), edad (HR 1,04), tratamiento con corticoides (HR 0,46) y el SOFA score (HR 1,04). El uso de VNI/CPAP presentaba una HR de 0,66, pero no significativo. Los factores de riesgo independientes para mortalidad mediante análisis de Cox, cuando se crea un modelo con la variante del virus, fueron la presencia de variante B.1.1.7 (HR de 3,79), edad (HR de 1,04) y APACHE II (HR de 1,06).

Taxbro et al³⁸⁹ realizaron un análisis retrospectivo de los pacientes admitidos en tres UCIs suecas durante el primer año de la pandemia, correspondiendo a las dos primeras olas. Fueron excluidos los pacientes postoperatorios no complicados en ventilación espontánea. En el periodo de tiempo analizado ingresaron 264 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2. La mediana de edad fue de 65 años y las comorbilidades más frecuentes HTA y diabetes. La mediana de tiempo entre inicio de síntomas e ingreso en UCI fue de 9 días, y el tiempo en planta antes de UCI de 1,5 días. Fueron ingresados 96 pacientes en la primera ola y 168 pacientes en la segunda. Aunque la edad fue ligeramente mayor en la segunda ola (67 años vs 63 años de mediana) la diferencia no alcanza la significación. Ni el género, ni el IMC ni ninguna de las comorbilidades

difirieron entre los dos grupos. La limitación de esfuerzo terapéutico se decidió durante la estancia en UCI en el 19,8% y 20,2% de los casos, sin diferencias entre los grupos. El tratamiento con OAFN aumentó en la segunda ola (del 7,3% al 20,8% de los pacientes ($p = 0,004$) y la VNI fue utilizada solo en un caso en la primera ola. Los pacientes con VMI en la primera ola fueron el 85,4% de los casos y el 72,6% en la segunda ($p = 0,017$). Los porcentajes de pacientes en pronóstico y los que recibieron bloqueantes neuromusculares fueron menores en la segunda ola. Las TRR fueron utilizadas en el 27% de los pacientes en la primera ola y en el 9,5% en la segunda ola ($p < 0,001$). Recibieron esteroides el 56,3% de pacientes en la primera ola y el 96,4% en la segunda ola ($p < 0,001$), remdesivir el 1% y 11,3% respectivamente ($p = 0,002$) y tocilizumab el 3,1% y 1,8%, respectivamente ($p = 0,50$). Entre los valores bioquímicos, PCR y procalcitonina mostraron valores más elevados en la primera ola. Presentaron neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo el 6,3% de pacientes en la primera ola y el 2,4% de los pacientes en la segunda, sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias en la enfermedad tromboembólica. La mortalidad a 30 días fue del 10,4% en la primera ola y de 14,3% en la segunda sin diferencias significativas. La mortalidad hospitalaria fue del 13,5% en la primera ola y del 17,9% en la segunda. El reingreso en UCI fue preciso en el 9,4% de los pacientes en la primera ola y en el 6,5% de la segunda ($p = 0,40$).

Wilcox et al³⁹⁰ realizaron un estudio de cohorte multicéntrico de todos los ingresos en las UCIs pertenecientes al programa de auditorías de cuidados críticos del Reino Unido. Fueron analizados los ingresos de 211 UCIs en 207 hospitales para comparar el pronóstico con la capacidad de UCI sobrecargada en periodo de pandemia. En este estudio se compararon un periodo prepandemia (1 de Marzo de 2019 a 29 de Febrero de 2020) y el periodo de las dos primeras olas. Fueron comparados 9.476 pacientes en la primera ola y 20.559 pacientes en la segunda. La edad media fue en los dos grupos de 59 años, con un predominio de hombres en las dos olas (70,5% y 66,1%, respectivamente). La presencia de una comorbilidad grave fue similar, 8,3% y 7,7% de los pacientes, respectivamente en las dos olas. En la primera y segunda ola, el 90,3% y 88,9% eran pacientes totalmente independientes. La mortalidad en UCI fue del 34,9% en la primera ola y del 37,7% en la segunda. La mortalidad hospitalaria fue del 42,9% en la primera ola y del 43% en la segunda. La estancia en UCI fue mayor en la primera ola en los pacientes dados de alta vivos (10 días vs 7 días) y menor en los éxitos (9 días vs 12 días).

Zirpe et al³⁹¹ analizaron la comparación entre los pacientes ingresados en la primera y segunda ola en 9 UCIs de India. Del total de 3.498 de los pacientes que requirieron ingreso en UCI, 1.921 pacientes ingresaron en la primera ola y 1.577 pacientes en la segunda. La edad de los pacientes

INTRODUCCIÓN

no difirió entre las olas, media de 57,6 años y 56,7 años, respectivamente, pero si se evidenció un incremento en el número de mujeres en la segunda ola (31,6% vs 26,5%; $p = 0,001$). También en la segunda ola había un mayor porcentaje de pacientes con al menos una comorbilidad ($p < 0,001$), siendo todas las analizadas, diabetes, HTA, enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad renal crónica, malignidad, enfermedad respiratorio e hipotiroidismo, más frecuentes en la segunda ola. El tiempo entre inicio de síntomas e ingreso en hospital fue en ambos casos de 5 días de mediana. La puntuación de la afectación parenquimatosa pulmonar mediante TAC no mostró diferencias entre las dos olas. Los DRNI fueron utilizados en el 66,5% de los pacientes de la primera ola y en el 77,3% de la segunda ($p < 0,001$). La necesidad de intubación fue más frecuente en la segunda ola (26,3% vs 39,5%; $p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria fue de 18,2% en primera ola y de 29,9% en la segunda ($p < 0,001$) y la mortalidad en UCI de 13,4% en la primera ola y de 26,1% en la segunda ($p < 0,001$). Los predictores independientes de mortalidad en UCI fueron género masculino (OR 1,491), ingreso en segunda ola (OR 2,381), necesidad de intubación y VMI (OR 44,099) y la puntuación de la afectación parenquimatosa pulmonar mediante TAC (OR 1,088).

1.2.3.e. Revisión Sistemática y Metaanálisis

Caldonazo et al³⁹² realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para comparar el pronóstico de los pacientes entre la primera y siguientes olas. La búsqueda bibliográfica incluyó hasta Julio de 2022. Se incluyeron estudios en inglés donde se comparó el pronóstico entre los pacientes ingresados en la primera ola con respecto a los ingresados en las siguientes olas. El desenlace primario de interés fue la mortalidad hospitalaria. Tras la búsqueda por diferentes bases de datos fueron seleccionados 25 estudios. Todos los estudios eran observacionales de cohortes, de enfermos ingresados en hospital o en UCI, 13 de ellos multicéntricos, uno multinacional. Un total de 126.153 pacientes fueron incluidos en el análisis final. El número de pacientes en cada estudio presentaba un rango entre 72 y 62.242. La mediana de edad presentaba un rango entre 49 y 72 años, con un porcentaje de mujeres entre 11% y 67%. De las comorbilidades analizadas, la HTA (rango 28%-65%), diabetes (rango 18%-54%), tabaquismo activo (rango 2,4%-30%), ACV previo (rango 6%-14%), infarto de miocardio previo (rango 5%-29%), insuficiencia renal (rango 3%-63%) y EPOC (rango 1,5%-28%) fueron las más frecuentemente encontrados. El metaanálisis realizado muestra los siguientes resultados: la mortalidad hospitalaria fue analizada en 18 estudios y mostraba una OR de 0,94 (IC-95%: 0,83 a 1,07, $p = 0,35$). La mortalidad en UCI fue analizada en 16 estudios y mostraba una OR de 0,94 (IC-95%: 0,79 a 1,13; $p = 0,51$). La insuficiencia renal aguda fue analizada en 17 estudios, con una

OR de 1,71 (IC-95%: 1,36 a 2,15; $p < 0,01$). El Tromboembolismo sistémico analizado en 9 estudios mostró una OR de 1,25 (IC-95%: 0,82 a 1,91; $p = 0,29$), y la NAVM analizada en 6 estudios mostraba una OR de 0,78 (IC-95%: 0,51 a 1,18; $p = 0,24$). La necesidad de ECMO se evaluó en 11 estudios con una OR de 1,64 (IC-95%: 1,06 a 2,52; $p = 0,03$). La miocarditis fue analizada en 6 estudios con una OR de 1,49 (IC-95%: 0,72 a 3,07; $p = 0,28$). El tiempo en ventilación mecánica analizado en 14 estudios muestra una diferencia de medias estandarizada de 0,10 (IC-95%: -0,01 a 0,21; $p = 0,09$). La estancia en UCI, analizada en 22 estudios, mostro una diferencia de medias estandarizada de 0,23 días (IC-95%: 0,11 a 0,35; $p < 0,01$) y la hospitalaria, medida en 14 estudios, una diferencia de medias estandarizada de 0,10 días (IC-95%: -0,04 a 0,24; $p = 0,17$). El análisis sugiere que la primera ola comparada con las siguientes presenta mayor estancia en UCI, insuficiencia renal aguda y necesidad de tratamiento con ECMO, sin diferencias significativas en la mortalidad, tiempo de ventilación mecánica, estancia en hospital ni en las otras complicaciones mayores analizadas.

La revisión de todos estos trabajos muestra, heterogeneidad de los resultados en cuanto a las características sociodemográficas de la población, los antecedentes de los pacientes analizados, así como la evolución. Pero se observa en el análisis de los datos disponibles en los estudios una evolución a lo largo del tiempo en dos aspectos, en primer lugar, en el manejo del soporte respiratorio en los pacientes graves o críticos, con una mayor uso de los dispositivos respiratorios no invasivos y una menor tasa de intubación orotraqueal como primera línea de tratamiento y en segundo lugar una menor tasa de mortalidad en las últimas olas o periodos de estudio.

INTRODUCCIÓN

TABLA 1. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN LA POBLACION GENERAL

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Amin ²⁶⁸	1 de Marzo a 20 de Abril de 2020 N = 46.271	4 de Julio a 26 de Julio de 2020 N = 16.714	19 de Septiembre a 25 de Noviembre de 2020 N = 57.146	31 de Marzo a 29 de Mayo de 2021 N = 73.558	22 de Junio a Diciembre de 2021 N = 134.721			
Ayala ²⁶⁹	10 de Mayo a 2 de Agosto de 2020 N=64.388	20 de Diciembre de 2020 a 11 de Julio de 2021 N=64.726	31 Octubre a 5 de Diciembre del 2021 N=26.595	2 de Enero a 4 de Abril de 2022 N=148.024				
Casado ²⁷⁰	28 de Febrero a 28 de Junio de 2020. N=10.349 Ancestral	29 de Junio a 27 de Diciembre de 2020 N=36.426 EU1 B.1.177	28 de Diciembre de 2020 a 28 de Febrero de 2021 N=9.284 EU1 B.1.177	1 de Marzo a 20 de Junio de 2021 N=12.452 Alpha	21 de Junio a 3 de Octubre de 2021 N=18.740 Delta	4 de Octubre de 2021 a 6 de Marzo de 2022 N=140.157 Omicron BA1	7 de Marzo a 5 de Junio de 2022 N=35.933 OmicronBA2	6 de Junio a 2 de Octubre 2022 N=32.083 Omicron BA4/5
Irassar ²⁷¹	27 de Febrero a 1 de Diciembre de 2020 N=643.849	2 de Diciembre de 2020 a 16 de Febrero de 2021 N=233.754	17 de Febrero a 10 de Octubre de 2021 N=1.185.436					
Meethal ²⁷²	7 de Septiembre de 2020 a 14 de Marzo de 2021 N=132.089	14 de Marzo a 20 de Junio de 2021 N=132.089						
Chen ²⁷³	7 de Marzo de 2020 a 20 de Marzo de 2021 N=22.920 Wild +D614G	21 de Marzo a 19 de Junio de 2021 N=2.216 Alpha	20 de Junio a 11 de Diciembre de 2021 Delta N=3.750	12 de Diciembre de 2021 a 19 de Marzo de 2022 N=10.155 Omicron BA1	20 de Marzo a 18 de Junio de 2022 N=2.229 Omicron BA2	19 de Junio a 30 de Septiembre de 2022 N=3.229 Omicron BA4/5		

TABLA 1. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN LA POBLACION GENERAL (Continuación)

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
McKeown ²⁷⁴	1 de Marzo a 1 de Agosto de 2020 N=25.147	2 de Agosto a 21 de Noviembre de 2020 N=43.560	22 de Noviembre de 2020 a 13 de Mayo de 2021 N=183.930					
Oliva ²⁷⁵	28 de marzo a 2 de Julio de 2020 N=238.511	14 de Septiembre de 2020 a 21 de Febrero de 2021 N=864.033	25 de Junio a 18 de Septiembre de 2021 N=252.755					
Seong ²⁷⁶	13 de Agosto a 18 de Septiembre de 2020 N=8.020	4 de Noviembre a 30 de Diciembre de 2020 N=33.690						
Skarbinski ²⁷⁷	5 de Julio a 30 de Noviembre de 2021 N=69.977 Delta	18 de Diciembre de 2021 a 7 de Enero de 2022 N=48.101 Omicron						
Varea ²⁷⁸	Junio a Julio de 2021 N=2.179 Alpha y Delta	Diciembre de 2021 a Enero de 2022 N=15.140 Delta y Omicron						
Xie ²⁷⁹	1 de Marzo de 2020 a 31 de Enero de 2022 N= 234.230 pre-Delta	1 de Marzo de 2020 a 31 de Enero de 2022 N= 115.337 Delta	1 de Marzo de 2020 a 31 de Enero de 2022 N=127.727 Omicron					

INTRODUCCIÓN

TABLA 2. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES AMBULATORIOS

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Barris ²⁸⁰	2020 N=56	2021 N=47						
Ito ²⁸¹	Julio de 2021 N=87 Alpha y Delta	Enero de 2022 N=231 Omicron						
Lobo ²⁸²	12 de Marzo a 29 de Mayo de 2020 N=77					1 de Diciembre 2021 a 28 de Febrero de 2022 N=184		
Soriano ²⁸³	Marzo a Junio de 2020 N=968	Septiembre a Diciembre de 2020 N= 947						

TABLA 3. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Accordino ²⁸⁴	1 de Marzo a 31 de Julio de 2020 N=91	1 de Agosto de 2020 a 31 de Enero de 2021 N=81	1 de Febrero a 30 de Abril de 2021 N=54	1 de Noviembre de 2021 a 30 de Abril de 2022 N=74				
Alam ²⁸⁵	Abril 2020 a Diciembre de 2021 N=93	Abril 2020 a Diciembre de 2021 N=123	Abril 2020 a Diciembre de 2021 N=262	Abril 2020 a Diciembre de 2021 N=425				
Arvelo ²⁸⁶	Marzo a Noviembre de 2020 N=150	Diciembre de 2020 a Mayo de 2021 N=415	Junio a Diciembre de 2021 N=344	Enero a Febrero de 2022 N=116				
Ayala ²⁸⁷	Abril a Septiembre de 2020 N=263	Enero a Mayo de 2021 N=235						
Bechmann ²⁸⁸	Hasta 8ª semana de 2021 N=173 Wild	9ª a 23ª semana de 2021 N=128 Alpha	31ª a 51ª semana de 2021 N=133 Delta	52ª semana de 2021 a 21ª semana de 2022 N=320 Omicron BA1/2	Desde 22ª semana de 2022 en adelante N=370 Omicron BA5			
Borghesi ²⁸⁹	Marzo y Abril de 2020 N=100	1 de Octubre a 30 de Noviembre de 2020 N=100						

INTRODUCCIÓN

TABLA 3. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS (Continuación)

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Briciu ²⁹⁰	27 de Febrero de 2020 a 6ª semana de 2021 N=4.197 Wuhan	7ª semana a 28ª semana de 2021 N=1.260 Alpha	29ª semana a 52ª semana de 2021 N=1.382 Delta	1ª semana de 2022 a 31 de Marzo de 2023 N=2.210 Omicron				
Brusić ²⁹¹	1 de Septiembre de 2020 a 4 de Enero de 2021 N=153	1 de Octubre de 2021 a 1 de Enero de 2022 N=102						
De Paepe ²⁹²	29 de Febrero a 2 de Abril de 2020 N=181	1 de Mayo de 2020 a 31 de Enero de 2021 N=347	1 de Febrero a 30 de Junio de 2021 N=194					
Durá ²⁹³	9 de Marzo a 15 de Abril de 2020 N=1.120	1 de Octubre a 30 de Noviembre de 2020 N=322	1 de Enero a 28 de febrero de 2021 N=395		1 de Julio a 31 de Agosto de 2021 N=578			
Gautret ²⁹⁴	3 de Marzo a 27 de Abril de 2020 N=3.737	15 de Junio a 15 de Agosto de 2020 N=743						
Heydarifard ²⁹⁵				9 de Abril a 10 de Junio de 2021 N=362 Alpha	9 de Agosto a 10 de Octubre de 2021 N=298 Delta	20 de Enero a 22 de Mayo de 2022 N=100 Omicron		

TABLA 3. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS (Continuación).

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Iftimie ²⁹⁶	15 de Marzo a 30 de Junio de 2020 N=204	1 de Julio a 15 de Octubre de 2020 N=264						
Jachman-Kaputka ²⁹⁷	1 de Marzo de 2020 a 30 de Junio de 2021 N=200 pre-Delta	1 de Julio a 31 de Diciembre de 2021 N=200 Delta	1 de Enero a 30 de Junio de 2022 N=200 Omicron					
Jarrett ²⁹⁸	1 de Marzo a 24 de Abril de 2020 N=325	1 de Noviembre a 31 de Diciembre de 2020 N=300						
Kumar ²⁹⁹	29 de Julio de 2020 a 27 de Febrero de 2021 N=1.590	1 de Marzo a 14 de Junio de 2021 N=910						
Lambermont ³⁰⁰	15 de Marzo a 15 de Mayo de 2020 N=341	1 de Octubre a 30 de Noviembre de 2020 N=695						
López Juarez ³⁰¹	11 de Febrero a 11 de Mayo de 2020 N=843	1 de Agosto a 13 de Noviembre de 2020 N=392						
Martinot ³⁰²	1 de Marzo a 31 de Marzo de 2020 N=600	1 de Octubre a 31 de Noviembre de 2020 N=205						

INTRODUCCIÓN

TABLA 3. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS (Continuación).

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Miele ³⁰³	Marzo y Junio de 2020 N=570	Octubre de 2020 a Febrero de 2021 N=2.336	Marzo a Junio de 2021 N=1.064	Noviembre de 2021 a Enero de 2022 N=966				
Nagy ³⁰⁴	15 de Marzo a 20 de Julio de 2020 N=256	21 de Julio a 21 de Enero de 2021 N=785	22 de Enero a 7 de Julio de 2021 N=1.116	8 de Julio a 31 de Diciembre de 2021 N=716				
Rebellow ³⁰⁵	Junio a Agosto de 2020 N=530	Noviembre de 2020 a Enero de 2021 N=568	Mayo a Julio de 2021 N=1.166	Diciembre de 2021 a Febrero de 2022 N=469				
Reid ³⁰⁶	1 de Mayo a 17 de Octubre de 2020 N=595 Ancestral D614G	18 de Octubre de 2020 a 30 de Abril de 2021 N=764 Beta						
Roig ³⁰⁷	31 de Enero a 21 de Junio de 2020 N=62	22 de Junio a 6 de Diciembre de 2020 N=418	7 de Septiembre de 2020 a 14 de Marzo de 2021 N=685					
Salas ³⁰⁸	14 de Marzo a 12 de Junio de 2020 N=90 SEC 7 y 8	13 de Junio a 26 de Septiembre de 2020 N=99 20E	26 de Septiembre de 2020 a 1 de Enero de 2021 N=292 20 E (EU1)	2 de Enero a 26 de Marzo de 2021 N=130 20E(EU1) y Alpha	27 de Marzo a 25 de Junio de 2021 N=101 Alpha	26 de Junio a 8 de Octubre de 2021 N=132 Delta	9 de Octubre a 31 de Diciembre de 2021 N=64 Delta y Omicron	
Santos ³⁰⁹	Marzo a Octubre de 2020 N=2.030	Noviembre de 2020 a Junio de 2021 N=5.693						

TABLA 3. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS (Continuación).

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Sargin Altunok ³¹⁰	1 de Abril a 31 de Mayo de 2020 N=228	1 de Octubre a 30 de Noviembre de 2020 N=681						
Suarez ³¹¹	5 de Abril a 25 de Julio de 2020 N=101	23 de Febrero a 7 de Abril de 2021 N=151						
Thakur ³¹²	23 de Octubre de 2020 a 10 de Enero de 2021 N=272	29 de Marzo a 4 de Julio de 2021 N=853	27 de Diciembre de 2021 a 6 de Febrero de 2022 N=97					
Wolfisberg ³¹³	26 de Febrero a 30 de Abril de 2020 N=100	1 de Octubre a 31 de Diciembre de 2020 N=386						
Yadav ³¹⁴	Junio a Julio de 2021 Delta N=211	Diciembre de 2021 a Febrero de 2022 Omicron N=148						

INTRODUCCIÓN

TABLA 4. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESTUDIOS MULTICENTRICOS

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Auvigne ³¹⁵	Diciembre de 2021 N=822 Delta	Enero de 2022 N=109 Omicron						
Barry ³¹⁶	1 de Marzo a 1 de Noviembre de 2020 N=1.424 Wild	2 de Noviembre de 2020 a 21 de Febrero de 2021 N=2.919 Alpha	1 de Junio a 14 de Diciembre de 2021 N=1.544 Delta					
Bravata ³¹⁷	Marzo de 2020 N=954	Abril de 2020 N=1.594	Mayo de 2020 N=920	Junio de 2020 N=1.314	Julio de 2020 N=2.373	Agosto de 2020 N=1.361		
Fernández ³¹⁸	1 de Marzo a 15 de Abril de 2020 N=1.657	1 de Octubre a 30 de Noviembre de 2020 N=697	1 de Enero a 28 de Febrero de 2021 N=677	1 de Julio a 31 de Agosto de 2021 N=787				
Gregoriano ³¹⁹	Enero a Mayo de 2020 N=8.862	Junio a Diciembre de 2020 N=27.665						
Hojo-Souza ³²⁰	31 de Mayo a 12 de Septiembre de 2020 N=193.391 Wuhan	31 de Enero a 15 de Mayo de 2021 N=339.234 Gamma/P.1	5 de Diciembre de 2021 a 19 de Marzo de 2022 N=71.218 Omicron BA	22 de Mayo a 3 de Septiembre de 2023 N=29.977 Omicron BA.4/5				

TABLA 4. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESTUDIOS MULTICENTRICOS (Continuación).

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Holh ³²¹	1 de Marzo a 30 de Junio de 2020 N=3.336	1 de Julio a 31 de Diciembre de 2020 N=6.631						
Izadi ³²²	29 de Febrero a 28 de Abril de 2020 N=196.418	29 de Abril a 26 de Mayo de 2020 N=45.182	27 de Mayo a 1 de Septiembre de 2020 N=278.865	2 de Septiembre de 2020 a 5 de Enero de 2021 N=451.560	30 de Marzo a 25 de Junio de 2021 N=473.429			
Lee ³²³	2 de Marzo a 30 de Septiembre de 2020 N=520	1 de Septiembre de 2020 a 28 de Febrero de 2021 N=572	15 de Febrero a 14 de Abril de 2021 N=245					
López Herrero ³²⁴	Hasta el 30 de Julio de 2020 N=1.576	1 de Julio a 31 de Diciembre de 2020 N=3.178						
Martínez López ³²⁵	28 de Febrero a 30 de Junio de 2020 N=769	1 de Julio de 2020 a 18 de Febrero de 2021 N=397						

INTRODUCCIÓN

TABLA 4. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESTUDIOS MULTICENTRICOS (Continuación)

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Matsunaga ³²⁶	1 de Enero a 31 de Mayo de 2020 N=5.371	1 de Junio a 31 de Octubre de 2020 N=11.692	1 de Noviembre de 2020 a 31 de Marzo de 2021 N=16.490					
Mukherjee ³²⁷	10 de Marzo de 2020 a 6 de Julio de 2021 N=492 Pre-Delta	6 de Julio a 19 de Diciembre de 2020 N=126 Delta	20 de Diciembre de 2021 a 8 de Diciembre de 2022 N=112 Omicron 1	10 de Diciembre de 2022 a 17 de Abril de 2023 N=50 Omicron 2				
Murillo ³²⁸	Marzo de 2020 a Febrero de 2021 N=91.993 Wild	Mayo a Noviembre de 2021 N=17.085 Delta	Diciembre de 2021 a Febrero de 2022 N=2.815 Omicron					
Niv ³²⁹	28 de Febrero a 5 de Noviembre de 2020 N=3.582 Wuhan	6 de Noviembre de 2020 a 15 de Enero de 2021 N=2.994 Alpha B.1.1.7						
Pelaez ³³⁰	Marzo a 21 de Junio de 2020 N=4.159	22 de Junio a 6 de Diciembre de 2020 N=1.995	7 de Diciembre de 2020 a 14 de Marzo de 2021 N=2.182	15 de Marzo a 19 de Junio de 2021 N=1.083	20 de Junio a 13 de Octubre de 2021 N=658	14 de Octubre de 2021 a 27 de Marzo de 2022 N=1.548	A partir de Marzo de 2022 N=2.349	
Ricoca ³³¹	2 de Marzo a 30 de Septiembre de 2020 N=9.176	1 de Octubre a 16 de Diciembre de 2020 N=8.929						
Roso ³³²	Hasta 6 de Junio de 2020 N=6.802	7 de Junio a 22 de Septiembre de 2020 N=1.807	23 de Septiembre a 12 de Diciembre de 2020 N=3.807					

TABLA 4. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESTUDIOS MULTICENTRICOS (Continuación).

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Saito ³³³	26 de Enero a 31 de Mayo de 2020 N=3.833	1 de Junio a 31 de Julio de 2020 N=1.361						
Seyler ³³⁴	3 de Febrero de 2020 a 17 de Enero de 2021 N=814 Pre-VOC	15 de Marzo a 23 de Mayo de 2021 N=174 Alpha	5 de Julio a 19 de Diciembre de 2021 N=265 Delta	3 de Enero a 13 de Febrero de 2022 N=73 Omicron				
Shirafkan ³³⁵	7 de Marzo a 16 de Mayo de 2020 N=1.598	10 de Junio a 5 de Septiembre de 2020 N=2.771	25 de Noviembre de 2020 a 5 de Marzo de 2021 N=2.563	25 de Marzo a 31 de Mayo de 2021 N=2.519	26 de Junio a 1 de Diciembre de 2021 N=5.231	17 de Enero a 20 de Marzo de 2022 N=2.143		
Solera ³³⁶	19 de Marzo de 2020 a 30 de Noviembre de 2021 N=318 Wild/Alpha y Delta	1 de Diciembre de 2021 a 4 de Abril de 2022 N=517 Omicron BA.1	5 de Abril a 19 de Junio de 2022 N=561 Omicron BA.2					
Suzuki ³³⁷	Enero a 13 de Junio de 2020 N=2.958	14 de Junio a 9 de Octubre de 2020 N=7.981	10 de Octubre de 2020 a 28 de Febrero de 2021 N=18.788	1 de Marzo a 20 de Junio de 2021 N=17.729	21 de Junio de 2021 en adelante N=23.656			
Thietart ³³⁸	Marzo a Julio de 2020 N=6.114	Agosto a Diciembre de 2020 N=4.070 Alpha	Enero a Junio de 2021 N=5.485 Alpha, Beta y Delta	Julio a Diciembre de 2021 N=2.168 Delta, Omicron	1 a 1 de Enero de 2022 N=2.072 Omicron			
Wong ³³⁹	11 de Marzo a 31 de Julio de 2020 N=297	1 de Agosto de 2020 a 20 de Febrero de 2021 N=751	21 de Febrero a 30 de Junio de 2021 N=623					

INTRODUCCIÓN

TABLA 5. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CRITICOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Aries ³⁴⁰	15 de Marzo a 27 de Septiembre de 2020 N=41	1 de Febrero a 1 de Marzo de 2021 N=115						
Asghar ³⁴¹	Marzo 2020 N=92	Octubre 2020 N=68						
Cannizzo ³⁴²	Marzo a Noviembre de 2020 N=137 Wild	Diciembre de 2020 a Mayo de 2021 N=141 Alpha y Épsilon	Junio a Diciembre de 2021 N=28 Delta					
Coloretti ³⁴³	25 de Febrero a 7 de Julio de 2020 N=102	20 de Septiembre de 2020 a 31 de Febrero de 2021 N=169	14 de Febrero a 30 de Abril de 2021 N=157					
Contou ³⁴⁴	13 de Marzo a 27 de Mayo de 2020 N=82	19 de Agosto a 7 de Diciembre de 2020 N=50						
González-Castro ³⁴⁵	15 de Marzo a 7 de Junio N=68	8 de Junio a 5 de Diciembre de 2020 N=160						
González-Castro ³⁴⁶	Marzo a Junio de 2020 N=20	Julio a Noviembre de 2020 N=74	Diciembre de 2020 a Febrero de 2021 N=70	Abril a Mayo de 2021 N=29	Junio a Septiembre de 2021 N=26	Diciembre de 2021 a Enero de 2022 N=76		

TABLA 5. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CRITICOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS (Continuación)

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Jemaa ³⁴⁷	Marzo a 4 de Diciembre de 2020 N=20	5 de Diciembre de 2020 a 5 de Marzo de 2021 N=16	5 de Marzo a 4 de Mayo de 2021 N=20	5 de Mayo a 4 de Septiembre de 2021 N=65	10 de Octubre de 2021 a 4 de Enero de 2022 N=32	5 de Enero a 14 de Mayo de 2022 N=10		
Kerai ³⁴⁸	1 de Abril a 30 de Abril de 2020 N=104	15 de Agosto a 15 de Septiembre de 2020 N=116						
Kieninger ³⁴⁹	14 de Marzo a 2 de Junio de 2020 N=59	Octubre de 2020 a Febrero de 2021 N=98						
Lalla ³⁵⁰	27 de Marzo a 29 de Octubre de 2020 N=408	4 de Noviembre de 2020 a 10 de Febrero de 2021 N=82						
Lavrentieva ³⁵¹	Marzo a Septiembre de 2020 N=44	Octubre de 2020 a Enero de 2021 N=104	Febrero a Junio de 2021 N=87	Julio de 2021 a Marzo de 2022 N=140				
Lázaro ³⁵²	1 de Marzo a 31 de Octubre de 2020 N=290	1 de Noviembre de 2020 a 30 de Junio de 2021 N=477						
Le Terrier ³⁵³	9 de Marzo a 15 de Mayo de 2020 N=124	16 de Mayo de 2020 a 9 de Enero de 2021 N=99						

INTRODUCCIÓN

TABLA 5. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CRITICOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS (Continuación)

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
López ³⁵⁴	Marzo a Junio de 2020 N=35	Septiembre de 2020 a Enero de 2021 N=76						
Machado Freitas ³⁵⁵	30 de Marzo a 30 de Junio de 2020 N=1.315	1 de Abril a 31 de Julio d 2021 N=268						
Malaeb ³⁵⁶	Febrero de 2020 a Enero de 2021 N=145	18 de Enero a 17 de Mayo de 2021 N=424	24 de Mayo a 27 de Diciembre de 2021 N=355					
Matheus ³⁵⁷	Mayo de 2020 a Febrero de 2021 N=110 Original	Marzo a Julio de 2021 N=161 Gamma (P.1) y Alpha (B.1.1.7)	Agosto a Diciembre de 2021 N=104 Delta (B.1.617) Gamma (P.1)					
Musso ³⁵⁸	1 de Agosto a 31 de Diciembre de 2020 N=207	1 de Marzo a 30 de Junio de 2021 N=205						
Parker ³⁵⁹	17 de Marzo a 31 de Mayo de 2020 N=110	1 de Septiembre a 10 de Diciembre de 2020 N=100						
Pérez Acosta ³⁶⁰	Marzo a Julio de 2020 N=26	Agosto a Diciembre de 2020 N=46						

TABLA 5. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CRITICOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS (Continuación)

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Piagnerelli ³⁶¹	Marzo a Agosto de 2020 N=40	Septiembre y Diciembre de 2020 N=134						
Piluso ³⁶²	Marzo de 2020 a Junio de 2020 N=150	Octubre a Diciembre de 2020 N=180	Enero a Mayo de 2021 N=185					
Pommier ³⁶³	Marzo a Mayo de 2020 N=31	Agosto y Octubre de 2020 N=156						
Pozza ³⁶⁴	21 de Febrero a 31 de Julio de 2020 N=99	1 de Agosto de 2020 a 31 de Enero de 2021 N=137	1 de Febrero a 30 de Septiembre de 2021 N=102	1 de Octubre de 2021 a 30 de Abril de 2022 N=66				
Ramírez ³⁶⁵	30 de Mayo a 29 de Junio de 2020 N=17	25 de Marzo a 24 de Abril de 2021 N=19						
Routsi ³⁶⁶	Marzo a Julio de 2020 N=50	Septiembre de 2020 a Enero de 2021 N=212						

INTRODUCCIÓN

TABLA 5. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CRITICOS. ESTUDIOS UNICENTRICOS (Continuación)

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Szakmany ³⁶⁷	9 de Marzo y 5 de Junio de 2020 N=65	17 de Noviembre de 2020 a 15 de Marzo de 2021 N=113						
Taboada ³⁶⁸	Marzo y Abril de 2020 N=20	Septiembre y Noviembre de 2020 N=23	Enero a Febrero de 2021 N=46					
Taghboulit ³⁶⁹	28 de Febrero a 6 de Julio de 2020 N=140	7 de Julio de 2020 a 4 de Enero de 2021 N=125						
Venkatram ³⁷⁰	13 de Marzo a 2 de Junio de 2020 N=343	3 de Octubre de 2020 a 1 de Julio de 2021 N=276	7 de Diciembre de 2021 a 13 de Febrero de 2022 N=97					
Vidaur ³⁷¹	Marzo a Abril de 2020 N=60	Agosto a Diciembre de 2020 N=218	Enero a Marzo de 2021 N=161	Abril a Junio de 2021 N=210	Julio a Septiembre de 2021 N=87	Noviembre de 2021 a Enero de 2022 N=142		
Von Rekowski ³⁷²	10 de Marzo a 22 de Agosto de 2020 N=135 Original	23 de Agosto a 19 de Diciembre de 2020 N=186 EU1	20 de Diciembre de 2020 a 31 de Mayo de 2021 N=295 Alpha	1 de Junio a 31 de Octubre de 2021 N=162 Delta	1 de Noviembre de 2021 a 30 de Marzo de 2022 N=132 Omicron BA1/2	1 de Abril a 8 de Agosto de 2022 N=131 Omicron BA2/		

TABLA 6. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CRITICOS. ESTUDIOS MULTICENTRICOS.

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Begum ³⁷³	27 de Febrero a 30 de Junio de 2020 N=214	1 de Julio de 2020 a 25 de Junio de 2021 N=296	26 de Junio a 1 de Noviembre de 2021 N=1.983					
Burrell ³⁷⁴	27 de Febrero a 30 de Junio de 2020 N=206	1 de Julio a 22 de Octubre de 2020 N=255						
Carbonell ³⁷⁵	22 de Febrero a 1 de Julio de 2020 N=2.479	Julio de 2020 a Marzo de 2021 N=1.316						
Manrique ³⁷⁶	22 de Febrero de 2020 a Marzo de 2021 N=4.198							
Darlington ³⁷⁷	1 de Marzo a 1 de Septiembre de 2020 N=122	2 de Septiembre de 2020 a 1 de Agosto de 2021 N=156						
Demoule ³⁷⁸	20 de Febrero a 30 de Junio de 2020 N=640	1 de Julio a 31 de Diciembre de 2020 N=526						

INTRODUCCIÓN

TABLA 6. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CRITICOS. ESTUDIOS MULTICENTRICOS (Continuación).

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Dongelmans ³⁷⁹	1 de Febrero a 24 de Mayo de 2020 N=2.812	25 de Mayo a 4 de Octubre de 2020 N=505	5 de Octubre de 2020 a 31 de Enero de 2021 N=4.471	1 de Febrero a 30 de Junio de 2021 N=4.935				
Haase ³⁸⁰	10 de Marzo a 19 de Mayo de 2020 N=326	20 de Mayo de 2020 a 30 de Junio de 2021 N=1.048						
Hol ³⁸¹	1 de Marzo a 1 de Junio de 2020 N=1.122	1 de Septiembre de 2020 a 1 de Enero de 2021 N=568						
Hosoda ³⁸²	Marzo a Junio de 2020 N=37	Julio a Octubre de 2020 N=29	Noviembre de 2020 a Febrero de 2021 N=62					
Kurtz ³⁸³	27 de Febrero a 25 de Abril de 2020 N=2.184	26 de Abril a 6 de Junio de 2020 N=3.536	7 de Junio a 10 de Agosto de 2020 N=3.938	11 de Agosto a 28 de Octubre de 2020 N=3.643				
Mayerhöfer ³⁸⁴	1 de Febrero a 17 de Julio de 2020 N=107	18 de Julio de 2020 a 22 de Febrero de 2021 N=401						

TABLA 6. PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CRITICOS. ESTUDIOS MULTICENTRICOS (Continuación).

Autor	1ªola/Periodo Variante	2ªola/Periodo Variante	3ªola/Periodo Variante	4ªola/Periodo Variante	5ªola/Periodo Variante	6ªola/Periodo Variante	7ªola/periodo Variante	8ª ola/periodo Variante
Naouri ^{385,386}	1 de Marzo a 30 de Junio de 2020 N=25.150	1 de Julio a 31 de Diciembre de 2020 N=32.689	1 de Enero a 30 de Junio de 2021 N=48.140					
Ñamendys-Silva ³⁸⁷	27 de Febrero a 30 de Septiembre de 2020 N=36.934	1 de Octubre de 2020 a 24 de Mayo de 2021 N=24.698	25 de Mayo a a 20 de Agosto de 2021 N=5.610					
Ritchie ³⁸⁸	23 de Febrero a 31 de Octubre de 2020 N=175 Original	1 de Noviembre de 2020 a 23 de Febrero de 2021 N=155 Alpha						
Taxbro ³⁸⁹	14 de Marzo a 13 de Septiembre de 2020 N=96	14 de Septiembre de 2020 a 13 de Marzo de 2021 N=168						
Wilcox ³⁹⁰	Marzo de 2020 a Febrero de 2021, 1ª ola N=9.540	Marzo de 2020 a Febrero de 2021, 2ªola N=4.388						
Zirpe ³⁹¹	Marzo a Noviembre de 2020 N=1.921	Marzo a Mayo de 2021 N=1.577						

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

La hipótesis de este trabajo es que existen diferencias sociodemográficas, clínicas y evolutivas de los pacientes críticos ingresados en UCI por bronconeumonía COVID-19 según las diferentes olas de la pandemia

OBJETIVOS

Objetivo 1º:

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección respiratoria por SARS-CoV-2 ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos según la ola de la pandemia COVID-19

Objetivos 2º:

- Analizar las diferencias en el soporte respiratorio administrado de inicio a los pacientes según el momento de ingreso en UCI.
- Examinar la relación entre las diferentes olas de la pandemia con los tratamientos y dispositivos utilizados en la UCI.
- Comparar la presencia de complicaciones desarrolladas durante la estancia en UCI con el momento de ingreso según la ola de la pandemia
- Relacionar el pronóstico, mortalidad en UCI y hospital de los pacientes con la ola de la pandemia
- Estudiar la relación entre las diferentes olas de la pandemia con el desarrollo, tras el alta, de síndrome postcuidados intensivos del paciente.
- Comparar la eficacia para discriminar el fracaso de la VNI de los diferentes índices publicados con este fin en las diferentes olas.

III. MATERIAL Y METODOS

III.1. Tipo y ámbito del estudio

Estudio observacional de cohortes, retrospectivo, sobre una base de datos prospectiva, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer de Murcia. Esta Unidad pertenece al Sistema Murciano de Salud y está formada por 18 camas en las que se atienden patologías de tipo coronario, traumatológico y médico-quirúrgico.

III.2. Selección de pacientes

Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron en dicha Unidad por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por virus SARS-CoV-2 y que necesitaban soporte respiratorio con dispositivos no invasivos (OAFCN, CPAP o BiPAP) o ventilación mecánica invasiva. El periodo de estudio abarca desde el 11 de marzo de 2020 hasta el 23 de marzo de 2022 y comprende las seis olas de la pandemia. Los criterios de ingreso en UCI fueron los mismos que los que generalmente se utilizan para pacientes con otras etiologías de IRA, basándose en la necesidad de soporte orgánico, generalmente respiratorio, priorización según las condiciones previas y actuales del paciente, la disponibilidad de camas, el beneficio potencial derivado del ingreso en UCI y el pronóstico.

Los criterios de selección fueron:

- **Criterios de inclusión.** Todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda debido a bronconeumonía por COVID-19 que recibieron soporte respiratorio invasivo o no invasivo.
- **Criterios de exclusión.** La presencia de alguna de las siguientes situaciones supuso la exclusión del estudio:
 - Pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2 sin deterioro del intercambio gaseoso.
 - Pacientes con infección por SARS-CoV-2 con insuficiencia respiratoria aguda por otras causas diferentes a infección del parénquima pulmonar.
 - Pacientes con infección por SARS-CoV-2 ya curada, pero con insuficiencia respiratoria debida a persistencia de infiltrados parenquimatosos pulmonares, en una prueba de imagen, compatibles con fibrosis pulmonar.

III.3. Terapias y procedimientos empleados

III. 3.1. Soporte respiratorio

La indicación del soporte respiratorio indicado en el momento del ingreso era realizada por los médicos de guardia de UCI. En los casos de pacientes trasladados desde otro centro sanitario, la indicación de intubación endotraqueal e inicio de ventilación invasiva era determinada por los médicos de estos hospitales.

En cualquier caso, la priorización del tratamiento era la utilización de DRNI y solo en caso de fracaso de estos o ante un paciente con respiración agónica se realizaba la intubación.

El inicio de DRNI se realizaba ante la presencia de disnea moderada a grave junto a deterioro del intercambio gaseoso definido por la presencia de una $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg o la presencia de una $SpO_2 < 94\%$ respirando espontáneamente con FiO_2 de al menos 0,4.

La elección de OAFCN se realizaba cuando la frecuencia respiratoria era < 25 respiraciones por minuto (rpm), no existían signos de fatiga muscular o hipercapnia, y cuando el paciente no presentaba antecedentes de enfermedad respiratoria crónica. Ante cualquiera de estos hallazgos se indicaba VNI. La elección de CPAP frente a BiPAP, dependía de la frecuencia respiratoria del paciente (utilizándose BiPAP sobre todo con frecuencia respiratoria > 35 rpm), presencia de signos de fatiga muscular, hipercapnia o antecedente de enfermedad respiratoria crónica.

La única contraindicación para el tratamiento de primera línea con DRNI fueron la respiración agónica o la parada cardiorrespiratoria.

Protocolo de utilización de la OAFCN

La OAFCN fue administrada mediante el sistema Airvo-2® Fisher and Paykel Healthcare™. Era iniciada a flujo máximo de 60 l/m y FiO_2 inicial de 1. Tras el inicio, la FiO_2 se disminuía hasta la FiO_2 mínima para mantener SpO_2 entre 92% y 96%, si el paciente no presentaba patología respiratoria crónica previa, y entre 88% y 92% si el paciente presentaba insuficiencia respiratoria crónica.

La no mejoría de la IRA con este dispositivo motivaba el escalamiento a VNI. Los motivos de escalamiento era la necesidad de $FiO_2 > 0,6$ a partir de la sexta hora de tratamiento con el dispositivo, o la persistencia de frecuencia respiratoria > 30 rpm pese a optimización del tratamiento médico.

Protocolo de utilización de VNI de primera línea o tras fracaso de la OAFCN

La VNI se realizaba con ventiladores específicos de ventilación no invasiva, de rama única (ventilador VISION® de Respironics™ y ventilador V60® de Phillips Respironics™). Los modos que se utilizaron fueron CPAP o BiPAP dependiendo de los antecedentes clínicos del paciente y de los síntomas y signos de IRA.

En el modo CPAP, la presión positiva continua inicial era de 10 cmH₂O, con la posibilidad de incrementarla hasta 15 cmH₂O. Cuando se utilizaba el modo BiPAP, el nivel inicial de EPAP era de 10 cmH₂O, con máximo de 15 cmH₂O, mientras que el nivel de IPAP no excedía de 5 cmH₂O el nivel de EPAP. Inicialmente en todos los casos la FiO₂ era de 1, para posteriormente disminuirla, si lo permitía la situación clínica del paciente, llegando a la FiO₂ mínima para mantener los objetivos de oxigenación. En el caso de utilización de BiPAP, la rampa inspiratoria era la máxima y se programaba una frecuencia de rescate de 12 rpm con relación inspiración/expiración de 1:2. Las alarmas del ventilador se programaban según los parámetros respiratorios que presentaba cada paciente.

La interfaz elegida de elección era la mascarilla total facial. Únicamente en el caso de no disponer de ella, y ante la intolerancia a la misma, se procedía a utilizar otra mascarilla del tipo facial o Infranasal.

El tratamiento con VNI comenzaba colocando al paciente en posición semisentado, con la cabeza por encima de 45° de inclinación. Al ingreso en UCI se monitorizaba de forma continua la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial (de manera invasiva o no invasiva según las características clínicas y gravedad del paciente), pulsioximetría, diuresis y temperatura.

Antes de iniciar la VNI, se explicaba al paciente lo que se le iba a hacer, por qué era necesario hacerlo, así como, las sensaciones/malestar/problemas que podían presentarse durante la terapia. Todos los pacientes, incluso antes de iniciarse la VNI, recibían 50-75 microgramos intravenosos de fentanilo, con el fin de disminuir el impulso respiratorio, mejorar el confort y disminuir las molestias secundarias a la mascarilla y presión/flujo del ventilador. Inmediatamente después se procedía a infusión continua de fentanilo, inicialmente 450 microgramos al día, pero con posibilidad de aumentar la dosis dependiendo de las circunstancias del paciente. Tras el inicio, el paciente podía recibir bolos intravenosos de fentanilo. En todos los casos se intentaba comenzar con presiones bajas y FiO₂ igual o superior a 0,6, minimizando las fugas del ventilador y ajustando ambas durante las siguientes horas según tolerancia y evolución del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tras el inicio de la terapia ventilatoria, en el modo y con las presiones programadas, el médico, con ayuda del personal de enfermería colocaba la interfaz sobre la cara del paciente, de manera suave y sin fijar el arnés, dejando que el paciente se adaptara de manera paulatina. Una vez que el paciente se había adaptado se fijaba el arnés a la cabeza del paciente, procurando que la presión que ejercía la mascarilla no fuera excesiva ni molesta para el paciente. Se intentaba que las fugas fueran menores de 50-60 l/m, pero sobre todo se monitorizaba la respiración del paciente, lo que junto a la visualización de las curvas presión/volumen/flujo, determinaba la presencia de asincronías, pudiendo permitir más o menos fugas dependiendo de estas circunstancias.

Las modificaciones de las presiones positivas programadas, inspiratorias y espiratorias dependían de la evolución del paciente, fundamentalmente de la frecuencia respiratoria y el nivel de FiO₂ para mantener los objetivos de la oxigenación. El nivel de IPAP también dependía del volumen corriente del paciente, disminuyendo el nivel de presión ante la presencia de volúmenes muy elevados.

Durante las primeras olas de la pandemia, se cateterizaba una vía arterial para realizar múltiples determinaciones de gasometría arterial. Posteriormente, únicamente se realizaba en aquellos pacientes que precisaban más de dos determinaciones arteriales por día. De la misma forma, la necesidad de catéter venoso central dependía del estado clínico del paciente y de la necesidad de medicación potencialmente irritante para una vena periférica.

Durante las primeras 24 horas de ingreso, se intentaba mantener la terapia de manera continua, siempre que el paciente no empeorase clínica ni analíticamente, y la tolerancia fuera adecuada. Solo se interrumpía brevemente para la ingesta de mínima cantidad de agua si el paciente lo demandaba o si precisaba medicación que no podía ser administrada de forma parenteral. A partir del primer día de estancia, la ingesta oral se aumentaba mediante alimentación con batidos hiperproteicos administrados incluso con la VNI a través de la mascarilla, sin quitarla en ningún momento, para impedir el desreclutamiento alveolar secundario a una pérdida brusca de presión en la vía respiratoria. Ante un paciente, en el que no se pudiera hacer desconexiones del ventilador no invasivo y la ingesta oral fuera insuficiente, con afectación de los parámetros nutricionales, se procedía a nutrición artificial mediante nutrición parenteral total, para no manipular la vía respiratoria superior con una sonda nasogástrica.

Ante un paciente con inicio de CPAP de primera línea se escalaba a BiPAP si la frecuencia respiratoria no se controlaba con optimización de los parámetros del ventilador y/o medicación, o presentaba signos de fatiga muscular o hipercapnia. La desescalada de BiPAP a CPAP se realizaba cuando el paciente mejoraba de la situación clínica y mantenía frecuencias respiratorias < 25 rpm, normocapnia y ausencia de fatiga muscular. También se desescalaba a CPAP cuando el paciente presentaba intolerancia a BiPAP o la presencia de cualquier tipo de barotrauma. En este último caso, se alternaba CPAP con OAFCN siempre que la situación clínica del paciente (oxigenación y frecuencia respiratoria) lo permitiera.

En muchas ocasiones, las circunstancias que motivaban las modificaciones del tratamiento con DRNI era la presencia de delirio y barotrauma. El desarrollo de delirio hiperactivo, generalmente con agitación, se relacionaba con intolerancia a la VNI, y en estos pacientes se añadían distintos fármacos neurolépticos y antipsicóticos, ajustando la dosis de estos a las necesidades de cada paciente. En casos refractarios a este tratamiento se indicaba tratamiento sedante en infusión continua con dexmedetomidina (0,1 a 1 mg/kg/hora) o propofol. En estos pacientes con sedación, en los cuales el nivel de RASS variaba entre -1 a -3, el tratamiento con VNI se realizaba sobre todo con BiPAP, más que CPAP. Por el contrario, la presencia de barotrauma determinaba el tratamiento sobre todo con CPAP y OAFCN más que BiPAP.

El inicio del destete de la VNI se iniciaba cuando el paciente presentaba frecuencia respiratoria < 25 rpm y $SpO_2 > 94\%$ con $FiO_2 \leq 0,4$. En caso de estar recibiendo BiPAP, el primer paso era desescalar a CPAP con una presión positiva continua similar a la EPAP que llevaba previamente. Cuando la presión era superior a 10 cmH₂O, se disminuía la presión a este nivel, y ante la estabilidad clínica y respiratoria se disminuía a 8 cmH₂O. Si el paciente persistía estable se procedía a suspender la VNI, y se iniciaba OAFCN con una FiO_2 10 puntos porcentuales por encima de la que recibían durante el soporte ventilatorio y con un flujo de 60 l/m. Posteriormente dependiendo de la situación clínica se disminuía el flujo aéreo de 10 en 10 l/m y se disminuía la FiO_2 para mantener la SpO_2 según los objetivos prefijados de oxigenación, y tras objetivarse que el paciente no empeoraba en ningún momento, se suspendía el OAFCN y se procedía a oxigenoterapia de bajo flujo en cualquiera de sus modalidades, intentando priorizar las gafas nasales de bajo flujo. Este proceso de destete del ventilador se adaptaba a las condiciones clínicas del paciente y en algunos casos de mejoría muy importante, se podía desescalar a oxigenoterapia de bajo flujo sin necesidad de alto flujo de oxígeno. La perfusión de fentanilo se mantenía hasta que el paciente llevaba 24 horas sin necesidad de VNI.

Se definía el fracaso de la VNI como la necesidad de intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva o la muerte del paciente en UCI. Los criterios para intubación orotraqueal en un paciente con VNI eran:

- Empeoramiento de la IRA:
 - Aumento de la frecuencia respiratoria durante la terapia que no responde a optimización de los parámetros ventilatorios y/o dosis intermitentes de opiáceos.
 - Empeoramiento del intercambio gaseoso, definido como disminución del valor previo de pH entre 0,05 y 0,1 secundario al ascenso del valor de PaCO_2 o descenso de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ superior a 50 puntos.
- Ausencia de mejoría de la IRA:
 - Frecuencia respiratoria superior a 30 rpm de forma continua a pesar de optimización de los parámetros de la VNI y de la medicación.
 - Uso de musculatura accesoria que no cede a pesar de VNI optimizada.
 - Acidosis respiratoria mantenida.
- Inestabilidad hemodinámica a pesar de fluidoterapia y fármacos vasoactivos, definida como la presencia de presión arterial media inferior a 60 mmHg a pesar de noradrenalina a dosis superiores a 0,5 microgramos por kilo y minuto. La necesidad de dosis superiores de noradrenalina, o la necesidad de una segunda droga vasoactiva motivaba la intubación endotraqueal.
- Imposibilidad de manejo adecuado de secreciones respiratorias.
- Intolerancia/Agitación/Delirio hiperactivo relacionado con la VNI a pesar de fármacos sedantes, neurolépticos y antipsicóticos.
- Agotamiento del paciente.
- Coma de origen estructural.
- Necesidad de cirugía urgente
- Necesidad de traslado a otro centro sanitario.

En el caso de que el paciente presentara Orden de No Intubación, la VNI se mantenía hasta el éxito de esta o la muerte del paciente.

Protocolo de utilización de VMI

Todas las intubaciones fueron orotraqueales, utilizando tubos con globo de baja presión, fiador y tras oxigenar con FiO₂ de 1 generalmente con VNI preintubación. En la mayoría se utilizó laringoscopia directa, sin embargo, la videolaringoscopia se recomendaba y se utilizaba en los siguientes casos:

- Pacientes en los que fracasó la laringoscopia directa, definido como incapacidad para realizar una correcta intubación orotraqueal tras dos intentos llevados a cabo por dos operadores distintos mediante laringoscopia directa.
- Pacientes en los que se preveía una intubación difícil debido a la morfología del paciente o a que éste presentase hipoxia grave con VNI.

La intubación se realizó con secuencia de intubación rápida, basada en el uso de analgesia (fentanilo), sedación (propofol o midazolam) y relajación (cisatracurio o rocuronio). La dosis de cada fármaco dependía del peso del paciente, así como el tamaño del tubo orotraqueal dependía del peso ideal. Posteriormente el paciente se conectaba al ventilador. El tipo de ventilador dependía de la disponibilidad de estos.

El modo seleccionado inicialmente fue *Volumen Control Regulado por Presión* en todos los casos, utilizando ventilación protectora debido a que todos los pacientes intubados presentaban SDRA. Los pacientes fueron sedados, generalmente con midazolam y/o propofol en perfusión continua, y aquellos pacientes con sedación adecuada y PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg recibían tratamiento con bloqueantes neuromusculares, generalmente durante 48 horas. La posición de prono se planteaba cuando un paciente sedado y relajado presentaba una PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg, y era mandatoria cuando < 100 mmHg. La posición de prono se mantenía entre 16 y 24 horas, con posibilidad de prolongar hasta 48 horas.

Las principales características de cómo se utilizó la VMI en UCI eran:

- Posible superioridad de los modos controlados por presión
- Empleo de un volumen corriente inferior a 8 ml/kg de peso ideal y generalmente entre 4 y 6 ml/kg de peso ideal.
- Presión plateau menor de 30 cmH₂O
- Frecuencia respiratoria pautada entre 15 y 25 rpm
- FiO₂ de acuerdo con los objetivos de oxigenación
- PEEP ajustada a la mecánica pulmonar y respuesta clínica medida como posibilidad de reclutamiento
- Valoración precoz de la posibilidad de soporte ventilatorio parcial

MATERIAL Y MÉTODOS

- Empleo de la mínima sedación posible manteniendo una adecuada interacción y sincronía paciente/ventilador
- Minimización de desreclutamiento durante las aspiraciones
- Empleo de estrategias para disminuir la incidencia de la neumonía asociada a ventilación mecánica

Si la evolución del paciente en VMI derivaba en mejoría de la situación clínica con resolución, al menos parcial, de los infiltrados pulmonares y mejoría del intercambio gaseoso, se procedía a la extubación. Los criterios utilizados para el destete de la VMI eran los estándar utilizados en otras patologías:

- Evidencia clínica de resolución de la enfermedad subyacente.
- Disminución o ausencia de aumento de los infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax.
- Corrección de la hipoxemia arterial: $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ con $\text{FiO}_2 \leq 40\%$ y presión positiva espiratoria final (PEEP) $\leq 6 \text{ cmH}_2\text{O}$.
- Ausencia de fiebre ($> 38^\circ\text{C}$) o hipotermia ($< 35^\circ\text{C}$).
- Hemoglobina sanguínea > 80 gramos por litro.
- Estabilidad hemodinámica.

El destete se iniciaba con la suspensión de la relajación muscular. Si durante un mínimo de 24 horas el paciente mantenía $\text{SpO}_2 > 94\%$ con $\text{FiO}_2 0,4$, se iniciaba la retirada paulatina de sedación. Si el paciente estaba doble sedado, se suspendía inicialmente el midazolam y posteriormente el propofol. Si el paciente se despertaba agitado y no se lograba alcanzar un adecuado grado de vigilia (RASS de entre -2 y 0), se pautaban neurolépticos y dexmedetomidina entre $0,6$ microgramo por kilo y hora y $1,2$ microgramo por kilo y hora, según la respuesta del paciente.

Una vez que se alcanzaba el RASS deseado, se cambiaba la modalidad *Volumen Control Regulado por Presión* por *Presión Soporte*, generalmente con un soporte entre 10 y $12 \text{ cmH}_2\text{O}$, manteniendo una PEEP igual o inferior a 8 . El paciente se vigilaba estrechamente durante las siguientes horas o días, para detectar cualquier signo o síntoma que sugiriese mala tolerancia:

- Saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría $< 92\%$ con $\text{FiO}_2 \geq 0,4$.
- Frecuencia respiratoria $\geq 35 \text{ rpm}$.

- Frecuencia cardíaca ≥ 140 o < 50 lpm.
- Presión arterial sistólica > 200 o < 70 mmHg.
- Deterioro del nivel de conciencia o agitación.
- Signos clínicos de fatiga muscular respiratoria y/o aumento del trabajo respiratorio, como uso de musculatura respiratoria accesorio, movimiento paradójico de abdomen o retracción de los espacios intercostales.

Si el paciente presentaba cualquiera de los signos o síntomas descritos, se procedía a conectar de nuevo a la modalidad *Volumen Control Regulado por Presión*. Se dejaba descansar al paciente durante el resto del día y se intentaba de nuevo el modo *Presión Soporte* al día siguiente, según el estado clínico del paciente. Este bucle se repetía diariamente hasta lograr una correcta tolerancia al modo *Presión Soporte*.

Si, por el contrario, el paciente presentaba buena evolución, manteniendo adecuada saturación periférica, eupneico, sin taquicardia ni hipertensión arterial y mantenía esta situación durante varias horas (el número exacto de horas necesarias se determinaba por el clínico responsable y el estado general del paciente, guiado por el grado de debilidad muscular que éste presentase, se procedía a la prueba de oxígeno en T. Esta consiste en desconectar al paciente del ventilador y administrar oxigenoterapia convencional a bajo flujo a través del tubo orotraqueal o la traqueostomía, controlando al paciente de forma exhaustiva. El tiempo de duración de esta oscilaba entre 30 minutos y 2 horas aproximadamente. Si la tolerancia era buena, se realizaba una gasometría para confirmar que no existiera acidosis respiratoria y se procedía a extubar al paciente. Si éste no toleraba la prueba, se reconectaba (generalmente en modo *Presión Soporte*) y se repetía la prueba al día siguiente.

Ante la persistencia de una situación respiratoria inestable e imposibilidad de destete se planteaba traqueotomía de forma similar a otras etiologías de la IRA, generalmente entre la segunda y tercera semana de evolución, realizándose posteriormente destete de la ventilación mecánica más lento. Ante un paciente intubado o traqueostomizado con afectación muy grave del intercambio gaseoso que cumplía criterios de ECMO, el equipo médico que atendía al paciente contactaba UCI de referencia para indicación de soporte extracorpóreo, procediéndose al traslado del paciente. La VMI se mantenía hasta la extubación, decanulación de traqueotomía o la muerte del paciente.

En los pacientes intubados o traqueostomizados con VMI se planteaba el uso de VNI en tres escenarios clínicos:

MATERIAL Y MÉTODOS

- Pacientes que cumplían criterios de extubación, y tras la extubación desarrollaba IRA post-extubación: VNI terapéutica.
- Pacientes que cumplían criterios de extubación, pero con riesgo de desarrollar IRA postextubación: VNI Preventiva.
- Pacientes que no cumplían criterios de extubación, por fracaso de la prueba en T, pese a lo cual se extubaban y se coloca la VNI para seguir ventilando al paciente: VNI facilitadora.

VNI en el periodo postextubación

Los pacientes que recibían VNI en el periodo postextubación recibían terapia con el mismo tipo de ventiladores específicos de no invasiva y con la misma interfaz. El modo ventilatorio de elección era el modo BiPAP. Las presiones utilizadas en estos casos, variaba según el escenario clínico. En los pacientes con VNI facilitadora, el nivel de EPAP del paciente era el mismo que el nivel de PEEP de la VMI, y el nivel de presión de soporte era de 4-5 cmH₂O. En el caso de la VNI preventiva, los niveles de EPAP eran de 6-7 cmH₂O con un soporte entre 5-7 cmH₂O, mientras que en la IRA postextubación los niveles de EPAP dependían del nivel de hipoxemia, pero generalmente entre 7 y 10 cmH₂O con un nivel de soporte de presión entre 4 y 5 cmH₂O.

La VNI preventiva se mantenía durante 24 horas, y tras ello se procedía a suspenderla, pudiendo desescalar a oxígeno a bajo flujo. En el caso de la VNI facilitadora o terapéutica, el procedimiento ventilatorio, el posterior destete, los criterios de fracaso y necesidad de intubación endotraqueal eran similares a los utilizados en el caso de VNI como primera línea terapéutica.

III.3.2. Tratamiento farmacológico

Inicialmente el tratamiento farmacológico de la IRA debida a COVID-19 se basó en las recomendaciones de los diferentes grupos de expertos, adaptándose a las características locales del hospital, mediante el consenso de los profesionales de los diferentes servicios clínicos implicados en el manejo de estos pacientes. A medida que se iban conociendo los diferentes ensayos clínicos que se pusieron en marcha, se fueron abandonando o añadiendo diferentes fármacos.

Pese a ello, algunos fármacos fueron utilizados de forma sistemática. Todos los pacientes, excepto que hubiera una contraindicación para ello, recibieron tratamiento con corticoides en UCI. La pauta de tratamiento estándar fue con dexametasona 20 mg al día durante 5 días, seguida de 10 mg al día durante otros 5 días. Posteriormente se suspendía el tratamiento a no

ser que la situación respiratoria requiriera tratamiento a largo plazo, utilizándose entonces metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg de peso día. Los pacientes recibieron profilaxis para ulcera gástrica de estrés con pantoprazol intravenoso. Se utilizó en todas las pacientes, profilaxis de la enfermedad tromboembólica, generalmente con enoxaparina a dosis profilácticas o intermedias (dependiendo del riesgo). Los pacientes con contraindicación para enoxaparina recibieron tromboprofilaxis mecánica con medias de compresión activa. Antibioterapia sistémica fue utilizada ante la sospecha de infección bacteriana concomitante al ingreso o sospecha de infección nosocomial durante la estancia en UCI. Todos los pacientes recibieron n-acetilcisteína (600 mg cada 8 horas intravenoso) como profilaxis de tapones de moco. El resto de medicación utilizada dependía de las características del paciente y las circunstancias clínicas en cada momento de su estancia.

III.3.3. Protocolo analítico y microbiológico

A todos los pacientes al ingreso en UCI se le realizaron tomas de muestras para estudio bioquímico, hematológico y de la hemostasia. Además, se realizaban tres hemocultivos, cultivo de esputo (si presentaba secreciones respiratorias) determinación de antígeno (Ag) de neumococo y legionela en orina y serología para citomegalovirus. Ante sospecha de otro foco de infección bacteriana se extraían muestras para cultivo. Durante la estancia en UCI, se realizaban hemocultivos seriados cada 3-4 días y, ante la presencia de fiebre u otro signo o síntoma sospechoso de sobreinfección bacteriana. Se realizaba radiografía de tórax diaria, y ante la sospecha de complicación se realizaba de forma urgente. La indicación de TAC se realizaba ante la sospecha de embolismo de pulmón, complicación pulmonar o mala evolución clínica. La indicación de fibrobroncoscopia fue la presencia de tapones de moco o para realización de lavado broncoalveolar ante sospecha de infección fúngica pulmonar.

El análisis de los gases arteriales se realizaba diariamente al menos dos veces al día durante la fase inestable de la enfermedad y, antes cambios clínicos relevantes y modificaciones de los parámetros del ventilador mecánico. Una vez estabilizada la situación clínica, se disminuía el número de gasometrías arteriales.

III.3.4. Consulta post-UCI

Los pacientes dados de alta vivos del hospital fueron seguidos en consultas post-UCI con una primera visita a los tres meses tras el alta, una segunda visita a los seis meses y una tercera visita a los doce meses. Aunque el momento exacto de la visita a la consulta estaba condicionado por las circunstancias derivadas de la sobrecarga asistencial debido a la pandemia.

La dinámica de trabajo en la consulta era:

- En primer lugar, el paciente será llamado por la persona auxiliar de consulta para realizar extracción sanguínea con perfil de laboratorio solicitado por Medicina Interna.
- En segundo lugar, los pacientes fueron evaluados por un especialista de Medicina Intensiva, que realizará los tests referentes a deterioro cognitivo (escala MOCA) y psicológico (HADS y TEPT). Asimismo, valorará el estado nutricional del paciente y la pérdida de peso si la hubiera (escala MUST). Simultáneamente, en una consulta contigua, otro especialista de Medicina Intensiva valorará al cuidador principal (escala ZARIT y HADS).
- En tercer lugar, los pacientes que tras el alta de Medicina Intensiva habían pasado a planta de Medicina Interna, eran evaluados por un especialista de Medicina Interna, y los pacientes que habían pasado a planta de Neumología, eran evaluados directamente por un especialista de Neumología.
- En cuarto lugar, a todos los pacientes ingresados en UCI se les realizaba las exploraciones necesarias para determinar la fuerza muscular por parte de un especialista de Neumología.
- En último lugar, se realizarán las pruebas funcionales respiratorias por parte de la enfermera de Neumología. Si presenta alteración en las pruebas funcionales, se realizará Test de Difusión de monóxido de carbono (CO), y si se encuentra alterado, el facultativo responsable del paciente solicitará un TAC torácico de forma programada.
- Las herramientas utilizadas para determinar el estado de salud del paciente, y detectar la presencia de síndrome post-cuidados intensivos tanto en paciente como en familiar/cuidador fueron: Escala Short form-12 Health survey (SF-12)³⁹³. Índice de Barthel^{394,395}. Escala HADS (ansiedad y depresión) a paciente y cuidador principal³⁹⁶. Test de estrés postraumático³⁹⁷. Escala MOCA³⁹⁸. Índice de sobrecarga del cuidador de Zarit³⁹⁹. Espirometría: FVC (capacidad vital forzada), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), FVC/FEV1, PEF (flujo espiratorio máximo). Dinamometría: Mano derecha/mano izquierda: kg, débil, normal, fuerte. Escala MUST (riesgo de malnutrición)⁴⁰⁰. Test de difusión de CO.

Si el paciente presenta síntomas de SPCI con algún tipo de deterioro físico, cognitivo o psicológico, según un punto de corte establecido, se realizaba seguimiento por los especialistas

correspondientes. En todos los casos, se envía un informe detallado y con recomendaciones para su Médico de Atención Primaria.

III. 4. Variables analizadas

Se han recogido de manera prospectiva y consecutiva variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas y evolutivas de los pacientes incluidos en el estudio. Al ingreso y durante el periodo de tiempo con inestabilidad clínica, se han registrado las constantes vitales de los pacientes, sobre todo neurológicas, respiratorias, hemodinámicas, renales y temperatura de forma horaria. Una vez estabilizada la situación respiratoria, las constantes se han monitorizado cada 2 horas.

También fueron registradas aquellas variables relacionadas con el soporte respiratorio, tanto invasivo como no invasivo, incluyendo las horas de duración de cada tipo de soporte, las presiones programadas en el ventilador, la FiO₂ necesaria y el nivel de fugas en el caso de la VNI. Se han recogido las complicaciones desarrolladas durante el uso de los DRNI, así como las desarrolladas durante la estancia en UCI.

La gravedad de los pacientes se determinaba, por un lado, por la afectación respiratoria, sobre todo por el grado de hipoxemia en relación con la FiO₂ (ratio PaO₂/FiO₂) y por la frecuencia respiratoria. Además, se calcularon escalas de gravedad como APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) [Anexo II] y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Las dos primeras escalas se completan con los peores parámetros que presenta el paciente durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI, mientras que el índice SAPS III con los peores resultados que presentaba el paciente desde una hora antes hasta una hora después del ingreso en UCI. La escala SOFA utiliza los peores parámetros recogidos en las primeras 24 horas y el nivel máximo a lo largo de todo el ingreso.

También se ha recogido la estancia, medida en días, en UCI y en el hospital y la mortalidad, tanto en UCI como hospitalaria.

Tras el alta, el paciente fue seguido en consultas externas durante un año. Si el paciente no fue dado de alta en la primera consulta se le citó a los seis meses y de nuevo al año del alta hospitalaria y dependiendo de la sintomatología y los hallazgos en las pruebas realizadas fueron referidos a otras especialidades médicas.

La recogida de datos se ha llevado a cabo de manera prospectiva. Los pacientes eran incluidos en la base de datos cuando ingresaban en la Unidad por insuficiencia respiratoria secundaria a COVID-19. Tras introducir los valores de las variables, se borraba cualquier parámetro de

identificación que pudiera relacionarse con el paciente, manteniendo así el anonimato en la base de datos, lo que permite su procesamiento totalmente anonimizado.

Definición de las variables estudiadas

Las variables seleccionadas e introducidas en la base de datos son las siguientes:

- **Ola.** Variable categórica politómica. Se refiere a la ola correspondiente en España en el momento de ingreso del paciente en la UCI. Las fechas que definen las seis olas que se han producido en España durante la pandemia son:
 - 1ª Ola. 11/03/2020 - 24/04/2020
 - 2ª Ola. 13/08/2020 - 08/12/2020
 - 3ª Ola. 24/12/2020 - 24/03/2021
 - 4ª Ola. 06/04/2021 - 26/05/2021
 - 5ª Ola. 09/07/2021 - 29/10/2021
 - 6ª Ola. 09/11/2021 - 23/03/2022
- **Año de admisión en UCI.** Variable categórica politómica. Se define como el año en el que el paciente ingresa en UCI. Los años de estudio son:
 - 2020
 - 2021
 - 2022
- **Mes de admisión en UCI.** Variable categórica politómica. Se define como el mes del año en el que el paciente ingresa en UCI.
- **Vacunación COVID-19.** Variable categórica politómica. Se define como haber recibido la vacuna contra el COVID-19 antes de su ingreso en UCI. Se divide en:
 - Completa: si al paciente se le habían administrado todas las dosis disponibles en el momento de su ingreso
 - Incompleta: si alguna de las dosis que debía de haber recibido no había sido administrada
 - No vacunado: si no había recibido ninguna dosis.
- **Vacunación gripe.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber recibido la vacuna contra la gripe durante el periodo del año previo al ingreso en UCI.
- **Hospital de referencia/Área sanitaria.** Variable categórica politómica. Se define como el área de salud del Servicio Murciano de Salud a la que pertenece el paciente según su domiciliación y su hospital correspondiente:

- Hospital Morales Meseguer de Murcia
 - Hospital Virgen del Castillo de Yecla
 - Hospital Lorenzo Guirao de Cieza
 - Hospital Rafael Méndez de Lorca
 - Hospital Reina Sofia de Murcia
 - Hospital del Noroeste de Caravaca
 - Hospital Los Arcos de San Javier
 - Hospital de la Vega de Murcia
 - Extrarregional
- **Área geográfica.** Variable categórica politómica. Se define como el área geográfica del lugar de nacimiento del paciente:
 - España
 - Europa
 - Magrebí
 - Subsahariano
 - Sudamericano
- **Género.** Variable categórica dicotómica. Se define como la condición masculina o femenina del paciente que cumple el criterio de inclusión.
- **Edad.** Variable cuantitativa continua. Se define como la edad del paciente, en el momento de ingreso en UCI, que cumple el criterio de inclusión, medida en años.
- **Índice de Masa Corporal (IMC).** Variable cuantitativa continua. Se define como la relación entre el peso y la talla del paciente, expresado por la fórmula: $\text{peso [kg]} / \text{estatura [m]}^2$ (kg/m^2), que se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros.
- **Institucionalizado.** Variable categórica dicotómica. Se define como aquellos pacientes que, antes del ingreso en UCI, se encuentran ingresados en un hospital o institucionalizados en una residencia, durante un tiempo determinado o indefinido.
- **Trabajador sanitario.** Variable categórica dicotómica. Se define como cualquier profesional de la salud que posee la oportuna titulación oficial.
- **Lugar de contagio.** Variable categórica dicotómica. Se define como el ámbito en el que el paciente se contagió de COVID-19:
 - Comunitario
 - Intrahospitalario o nosocomial

- **Orden de No Intubación (ONI).** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia al ingreso (ya sea previamente, en el mismo instante en el que se produce la admisión, o durante la estancia en UCI) de una Orden de No Intubación, es decir, el paciente es candidato a los tratamientos que le ofrezca la UCI excepto a la intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica.
- **Causa de Orden de No Intubación.** Variable categórica politómica. Diferencia el motivo por el que se establece la ONI. Se divide en:
 - Enfermedad hematológica
 - Cáncer diseminado o en progresión
 - SIDA
 - Enfermedad respiratoria crónica
 - Enfermedad neurológica crónica
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Ingreso prolongado con persistencia de imágenes radiológicas sugestivas de fibrosis pulmonar
 - Edad avanzada y presencia de dependencia (incluyendo en este apartado el no deseo de intubación por parte del paciente y la familia debido a la edad avanzada)
- **Obesidad.** Variable categórica dicotómica. Se define como exceso de peso con IMC mayor de 30 kg/m².
- **Antecedente de hipertensión arterial.** Variable categórica dicotómica. Se define la presencia de diagnóstico, previo al ingreso en UCI, de hipertensión arterial.
- **Antecedente de dislipemia.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de diagnóstico, previo al ingreso en UCI, de dislipemia o alteración en los niveles de lípidos en sangre.
- **Antecedente de diabetes mellitus.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de diagnóstico de diabetes mellitus, independientemente que sea del tipo 1 o 2, en un periodo de tiempo anterior al ingreso.
- **Tabaquismo activo.** Variable categórica dicotómica. Se define como ser consumidor activo de tabaco en el momento del ingreso frente a no haber fumado nunca.
- **Presencia de cáncer o neoplasia hematológica.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de proceso neoplásico diagnosticado previamente al ingreso. Se acepta como patología englobada en esta definición la neoplasia de órgano sólido

(diseminada o no), el linfoma, la leucemia o el mieloma múltiple, independientemente del tipo o estadio en el que se encuentre.

- **Tipo de cáncer.** Variable categórica politómica. Diferencia el tipo de proceso neoplásico que presentan los pacientes incluidos en la variable anterior. Se divide en:
 - Curado o en remisión completa. Cualquier tipo de cáncer considerado curado o en remisión durante mínimo el último año previo al ingreso.
 - Diseminado, en progresión o en tratamiento actual. Cualquier tipo de cáncer que en la última revisión haya sido etiquetado de diseminado, en progresión o que en el momento del ingreso siga un tratamiento activo mediante quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia o medicación biológica.
- **Desorden autoinmune.** Variable categórica dicotómica. Se define como el diagnóstico de cualquier condición patológica en la cual el sistema inmunitario se convierta en agresor de los propios órganos y tejidos corporales sanos del individuo.
- **Inmunodepresión previa al ingreso.** Variable categórica dicotómica. Se define por la presencia de cualquier causa (inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia, corticoides, neoplasia maligna avanzada, etc.) que produzca una disfunción del sistema inmunitario que condiciona una predisposición al desarrollo de infecciones.
- **Cardiopatía crónica.** Variable categórica dicotómica. Se define como el diagnóstico de cualquier tipo de enfermedad que afecte al corazón previamente al ingreso en UCI.
- **Fibrilación auricular.** Variable categórica dicotómica. Se define como el diagnóstico de este tipo de arritmia (ritmo auricular irregular) previo al ingreso, tanto si es paroxística como si se trata de un ritmo permanente.
- **Cardiopatía isquémica.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber sufrido algún evento isquémico anterior al ingreso.
- **Insuficiencia cardíaca crónica.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber padecido alguna vez descompensación de la función cardíaca previamente al ingreso.
- **Otras enfermedades cardíacas.** Variable categórica dicotómica. Se define como padecer otra enfermedad cardíaca, no encuadrable en ninguna de las previas, antes del ingreso en UCI.
- **Enfermedad respiratoria crónica.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido diagnosticado de cualquier patología respiratoria crónica previo al ingreso.
- **Antecedente de EPOC.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia del diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en un periodo de tiempo

anterior al ingreso. Se acepta que el diagnóstico haya tenido lugar a raíz tanto de criterios clínicos como espirométricos.

- **Antecedente de asma.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia del diagnóstico de asma en un periodo de tiempo anterior al ingreso. Se acepta que el diagnóstico haya tenido lugar a raíz tanto de criterios clínicos como espirométricos.
- **Antecedente de SAHS.** Variable categórica dicotómica. Se acepta como la presencia del diagnóstico de Síndrome de Apnea-Hipoapnea del Sueño mediante polisomnografía en un periodo de tiempo anterior al ingreso, con prescripción de CPAP nocturna como tratamiento. Se incluyen tanto aquellos pacientes que cumplen dicho tratamiento como los que no lo cumplen.
- **Otras enfermedades respiratorias.** Variable categórica dicotómica. Se define como padecer de otra enfermedad respiratoria, no encuadrable en ninguna de las previas, antes del ingreso en UCI.
- **Enfermedad o Disfunción renal previa al ingreso.** Variable categórica dicotómica. Se define como que el paciente presente filtrado glomerular menor de 50 mililitros/minuto antes de su ingreso en UCI, independientemente del motivo o de si se trata de disfunción renal aguda, crónica o crónica reagudizada.
- **Hepatopatía crónica.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de patología hepática crónica previo al ingreso.
- **Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico previo de Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida.
- **Enfermedad neurológica.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de enfermedad neurológica crónica previo al ingreso.
- **Enfermedad psiquiátrica.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un diagnóstico de enfermedad psiquiátrica previo al ingreso y que el paciente haya recibido algún tipo de tratamiento médico por dicha enfermedad.
- **Hipotiroidismo.** Variable categórica dicotómica. Se define como el diagnóstico previo al ingreso en UCI de una reducida actividad de la glándula tiroides, no produciendo suficiente hormona tiroidea.
- **Hiperuricemia.** Variable categórica dicotómica. Se define como el diagnóstico de ácido úrico elevado en sangre previo al ingreso, tanto si esta elevación es sintomática como si no lo es.

- **Índice de Charlson.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años basado en la edad del paciente y en sus comorbilidades, que se resumen en 19 ítems: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, patología del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, patología hepática leve, patología hepática moderada o grave, diabetes, diabetes con lesión orgánica, hemiplejía, patología renal (moderada o grave), neoplasia, leucemia, linfoma maligno, metástasis sólida y SIDA.
- **IECA.** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma crónica de fármaco inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina previamente a su ingreso en UCI.
- **ARA II.** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma crónica de fármaco antagonista del receptor de la angiotensina previamente a su ingreso en UCI.
- **AINEs.** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma crónica de fármaco antiinflamatorio no esteroideo previamente a su ingreso en UCI.
- **Anticoagulación.** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma crónica de fármaco anticoagulante previamente a su ingreso en UCI.
- **Estatinas.** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma crónica de fármaco hipolipemiente de la familia de las estatinas previamente a su ingreso en UCI.
- **Corticoides.** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma crónica de corticoterapia, oral o parenteral, previamente a su ingreso en UCI.
- **Cloroquina.** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma de cloroquina o alguno de sus derivados previamente a su ingreso en UCI.
- **Consulta previa.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber acudido a un servicio médico, por clínica respiratoria, durante la semana previa a su ingreso en UCI.
- **Lugar de consulta.** Variable categórica dicotómica. Se define como el lugar de la consulta previa, por clínica respiratoria, a un servicio clínico. Las posibilidades son:
 - Urgencias hospitalarias
 - Atención primaria
 - Planta de hospitalización
- **Corticoterapia en domicilio por proceso agudo.** Variable categórica dicotómica. Se define como la toma de corticoides en domicilio, debido a la clínica respiratoria aguda, que finalmente ocasiona el ingreso en UCI.
- **Fiebre.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber termometrado una temperatura corporal igual o superior a 38°, previamente al ingreso en UCI.

- **Disnea.** Variable categórica dicotómica. Se define como la referencia por parte del paciente de sensación subjetiva de falta de aire, previamente al ingreso en UCI.
- **Tos.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber presentado tos o incremento de esta, si el paciente la presentaba de forma crónica, previamente al ingreso en UCI.
- **Expectoración.** Variable categórica dicotómica. Se define como expectorar o aumento de la expectoración habitual, previamente al ingreso en UCI.
- **Cefalea.** Variable categórica dicotómica. Se define como sufrir dolor de cabeza, previamente al ingreso en UCI.
- **Diarrea.** Variable categórica dicotómica. Se define como que el paciente presente un aumento en el número de deposiciones, previamente al ingreso en UCI.
- **Rinorrea.** Variable categórica dicotómica. Se define como que el paciente presente descarga de secreción mucosa, serosa o purulenta por las narinas previamente al ingreso en UCI.
- **Hemoptisis.** Variable categórica dicotómica. Se define como expectoración de sangre proveniente del árbol traqueobronquial, previamente al ingreso en UCI.
- **Ageusia.** Variable categórica dicotómica. Se define como la pérdida o disminución del sentido del gusto, previamente al ingreso en UCI.
- **Náuseas/vómitos.** Variable categórica dicotómica. Se define como presentar náuseas o vómitos, de cualquier contenido, previamente al ingreso en UCI.
- **Hiporexia.** Variable categórica dicotómica. Se define como trastorno alimenticio que consiste en la pérdida parcial del apetito, previamente al ingreso en UCI.
- **Dolor abdominal.** Variable categórica dicotómica. Se define como sufrir dolor en región abdominal, previamente al ingreso en UCI.
- **Anosmia.** Variable categórica dicotómica. Se define como la pérdida o disminución del sentido del olfato, previamente al ingreso en UCI.
- **Alteración conductual.** Variable categórica dicotómica. Se define como que el paciente presente alteraciones en su comportamiento habitual, previamente al ingreso en UCI.
- **Anorexia.** Variable categórica dicotómica. Se define como trastorno alimenticio que consiste en la pérdida total del apetito, originando negativa del sujeto a ingerir alimentos, previamente al ingreso en UCI.
- **Astenia.** Variable categórica dicotómica. Se define como estado de sensación subjetiva de cansancio, debilidad y agotamiento general, tanto físico como psíquico, previamente al ingreso en UCI.

- **Síntomas urinarios.** Variable categórica dicotómica. Se define como presentar cualquier tipo de síntoma urinario con la micción, previamente al ingreso en UCI.
- **Odinofagia.** Variable categórica dicotómica. Se define como sufrir dolor de garganta, previamente al ingreso en UCI.
- **Malestar general.** Variable categórica dicotómica. Se define como sensación subjetiva de *discomfort*, previamente al ingreso en UCI.
- **Mareo.** Variable categórica dicotómica. Se define como que el paciente presente una sensación desagradable de inestabilidad, previamente al ingreso en UCI.
- **Dolor torácico.** Variable categórica dicotómica. Se define como presentar dolor en la región torácica, previamente al ingreso en UCI.
- **Dolor anginoso.** Variable categórica dicotómica. Se define como presentar dolor centrotorácico o en hemitórax izquierdo, de características opresivas, sugestivo de patología coronaria, previamente al ingreso en UCI.
- **Síncope.** Variable categórica dicotómica. Se define como pérdida de conocimiento de corta duración y con recuperación espontánea, de presentación previa al ingreso en UCI.
- **Artralgias.** Variable categórica dicotómica. Se define como sensación subjetiva de dolor en una o varias articulaciones o agudización de un dolor previo, antes del ingreso en UCI.
- **Mialgias.** Variable categórica dicotómica. Se define como sensación subjetiva de dolor en uno o varios músculos o agudización de un dolor previo, antes del ingreso en UCI.
- **Alteración de consciencia.** Variable categórica dicotómica. Se define como alteración del nivel de conciencia, previamente al ingreso en UCI.
- **Temperatura máxima.** Variable cuantitativa continua. Se define como la temperatura corporal máxima termometrada previamente al ingreso en UCI.
- **Parámetros bioquímicos, hematológicos y de la hemostasia.** Variables cuantitativas continuas. Las muestras sanguíneas realizadas a los pacientes han sido analizadas al ingreso hospitalario y en las primeras 24 horas de estancia en UCI. Los parámetros analizados han sido:
 - Glucemia
 - Urea
 - Creatinina
 - Sodio
 - Potasio
 - Procalcitonina

MATERIAL Y MÉTODOS

- Proteína C reactiva
- Lactato deshidrogenasa
- Ferritina
- Troponina I
- Interleucina 6
- Albúmina
- Glutámico oxalacético transaminasa (GOT)
- Glutámico pirúvica transaminasa (GPT)
- Fosfatasa alcalina
- Leucocitos
- Linfocitos
- Hemoglobina
- Plaquetas
- Actividad de protrombina
- Tiempo parcial tromboplastina activada (PTTA)
- PTTA
- Dímero D
- Fibrinógeno
- ***Procedencia del ingreso.*** Variable categórica politómica. Diferencia desde qué servicio hospitalario se realizó la consulta del paciente para su ingreso en UCI. Se ha dividido en:
 - Urgencias,
 - Planta de hospitalización
 - Otro centro hospitalario
- ***Días de síntomas a ingreso hospitalario.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que transcurre desde que el paciente presenta el primer síntoma respiratorio hasta que ingresa en el hospital.
- ***Días de síntomas a ingreso UCI.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que transcurre desde que el paciente presenta el primer síntoma respiratorio hasta que ingresa en UCI.
- ***Días entre ingreso hospital y UCI.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que transcurre desde que el paciente ingresa en el hospital e ingresa en UCI.

- **Soporte respiratorio antes de ingreso en UCI.** Variable categórica politómica. Se define como el soporte respiratorio que llevaba el paciente antes de ser consultado al intensivista para valorar su ingreso en la Unidad. Los soportes respiratorios serían:
 - Oxigenoterapia a bajo flujo
 - Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal
 - CPAP
 - BiPAP
 - VMI
- **Primer dispositivo respiratorio en UCI.** Variable categórica politómica. Se define como el soporte respiratorio inicial que recibe el paciente cuando ingresa en UCI. Los posibles soportes respiratorios serían:
 - Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal
 - CPAP
 - BiPAP
 - VMI
- **APACHE II.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de gravedad basado en los peores valores fisiológicos y analíticos de un paciente a lo largo de las primeras 24 horas de estancia en UCI, añadiendo parámetros de la salud previa del paciente y datos demográficos como la edad. Con estos parámetros, y dependiendo de la desviación de cada uno de los datos respecto a la normalidad, permite evaluar la probabilidad de muerte del enfermo en el episodio actual, siempre desde el punto de vista estadístico.
- **SAPS II.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la gravedad basado en los peores valores fisiológicos y analíticos de un paciente a lo largo de las 24 horas iniciales de ingreso en UCI. Con estos parámetros, y dependiendo de la desviación de cada uno de los datos respecto a la normalidad, permite evaluar la probabilidad de muerte del enfermo en el episodio actual, siempre desde el punto de vista estadístico.
- **SAPS III.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la gravedad basado en la situación previa del enfermo, la causa de su ingreso y el tipo de patología que ha ocasionado dicho ingreso, así como su estado fisiológico. Se calcula con los valores de los ítems analizados una hora antes y después del ingreso en UCI. Se considera que la escala permite predecir el pronóstico vital del paciente.
- **SOFA al ingreso.** Variable cuantitativa discreta. Sistema de evaluación de la gravedad del paciente que evalúa la disfunción de seis órganos vitales: respiratorio, hemodinámico,

renal, hepático y neurológico. Cada uno de los ítems descritos recibe una puntuación de 0 (normal) a 4 (gravedad máxima). La medición del índice SOFA se realiza:

- Al ingreso: el peor valor del índice en las primeras 24 horas de estancia en UCI
 - Máximo: el peor valor del índice durante la estancia en UCI
- **Shock al ingreso.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de hipotensión que no responde inicialmente a fluidoterapia. con la consecuente hipoperfusión tisular, precisando iniciar soporte vasoactivo para mantener una adecuada tensión arterial media.
- **Órganos afectados UCI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de órganos, medidos mediante el índice SOFA, que presentan un deterioro durante la estancia en UCI.
- **Gravedad radiológica inicial.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la afectación radiológica, infiltrados pulmonares en la radiografía anteroposterior de tórax dividiéndose cada pulmón por una línea horizontal que atraviesa los hilos pulmonares. La afectación puede ser de uno, dos, tres o de los 4 cuadrantes. La evolución se realiza con la primera radiografía de tórax realizada en la UCI, dividida en leve (grados 1 y 2) o grave (grados 3 y 4). La magnitud de la afectación radiográfica viene determinada por el informe de la radiografía de tórax que hace el radiólogo encargado.
- **Índice Brixia.** Variable cuantitativa discreta. Se define por la puntuación de la escala Brixia de la radiografía de tórax al ingreso en UCI.
- **Evolución radiográfica en las primeras 24-48 horas.** Variable categórica politómica. Se define como la evolución radiológica que muestra el paciente durante las primeras 24-48 horas de estancia en UCI. La evolución viene determinada por el informe del radiólogo y puede ser:
 - Mejoría
 - Igual
 - Empeoramiento
- **TAC en UCI.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber realizado un TAC durante la estancia del paciente en UCI.
- **TAC en hospital.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber realizado un TAC durante la estancia hospitalaria.

- **Escala de Coma de Glasgow.** Variable cuantitativa discreta. Se trata de una escala de aplicación neurológica que permite medir el nivel de conciencia del paciente. Evalúa tres parámetros: la capacidad de apertura ocular, la reacción motora y la capacidad verbal. La determinación se realiza:
 - Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **Lactato.** Variable cuantitativa continua. Se define como el nivel de lactato presente en la sangre del paciente medido en milimoles por litro. La muestra se toma en dos momentos de la terapia:
 - Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **Frecuencia cardíaca.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de veces que late el corazón del paciente cada minuto. Este valor se toma en dos momentos de la terapia:
 - Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **Tensión arterial sistólica.** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión intravascular que se origina cuando el corazón se contrae. Este valor se toma en dos momentos de la terapia:
 - Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **Tensión arterial media.** Variable cuantitativa continua. Se define como el valor obtenido al multiplicar la presión arterial sistólica por dos veces la presión arterial diastólica y dividir el valor obtenido entre tres $[PAS \times (PAD \times 2) / 3]$. Este valor se toma en dos momentos de la terapia:
 - Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **Frecuencia respiratoria.** Variable cuantitativa discreta. Se define por el número de veces que respira el paciente cada minuto. Este valor se toma en dos momentos de la terapia:
 - Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **pH.** Variable cuantitativa continua. Se define como la cantidad de hidrogeniones en sangre arterial o venosa medida en moles y expresada como logaritmo decimal. La muestra se toma en dos momentos de la terapia:

- Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **PaCO₂.** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión arterial de dióxido de carbono en sangre y se mide en milímetros de mercurio. La muestra se toma en dos momentos de la terapia:
 - Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **PaO₂/FiO₂.** Variable cuantitativa continua. Se define como el valor obtenido al dividir la presión arterial de oxígeno en sangre y la fracción inspirada de oxígeno. La muestra se toma en dos momentos de la terapia:
 - Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **Bicarbonato sérico.** Variable cuantitativa continua. Se define como la cantidad de bicarbonato en sangre (arterial o venosa) en miliequivalentes por litro. La muestra se toma en dos momentos de la terapia:
 - Al ingreso en UCI/inicio de DRNI.
 - A la hora del inicio del DRNI.
- **HACOR a la hora de VNI.** Variable cuantitativa discreta. Escala diseñada para predecir el fracaso de la VNI. Incluye los siguientes ítems: frecuencia cardíaca, pH, puntuación en la Escala de Coma de Glasgow, PaO₂/FiO₂ y frecuencia respiratoria.
- **HACOR modificada a la hora de VNI.** Variable cuantitativa discreta. Escala diseñada para predecir el fracaso de la VNI. Incluye los mismos parámetros fisiológicos que la escala HACOR original, añadiéndose el valor del índice SOFA, la etiología de la IRA, la presencia de SDRA de origen pulmonar, inmunodepresión y shock séptico.
- **Índice ROX.** Variable cuantitativa continua. Se define como la relación entre la SpO₂/FiO₂ y la frecuencia respiratoria.
- **Índice ROX modificado.** Variable cuantitativa continua. Se define como la relación entre la PaO₂/FiO₂ y la frecuencia respiratoria.
- **Índice de predicción de fracaso VNI en SDRA.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el valor de la escala descrita por Shu W et al⁴⁵⁴ para predecir el fracaso de la VNI en pacientes con SDRA. Incluye la PaO₂/FiO₂, la frecuencia respiratoria entre 1 y 2 horas

de iniciada la VNI, el valor del índice SOFA no respiratorio, edad, shock séptico y el origen del SDRA.

- **Normograma de fracaso de VNI en COVID-19.** Variable cuantitativa continua. Se define como el valor del Normograma descrito y validado por Liu et al⁴⁵⁵, para predecir el fracaso de la VNI en bronconeumonía por COVID-19.
- **Modo inicial de VNI.** Variable categórica dicotómica. Se define como el modo de soporte respiratorio elegido al inicio de la VNI:
 - CPAP
 - BiPAP
- **Modo final.** Variable categórica dicotómica. Se define como el modo de soporte respiratorio elegido al final de la VNI:
 - CPAP
 - BiPAP
- **Utilización de CPAP durante estancia.** Variable categórica dicotómica. Se define por el hecho de haber recibido CPAP durante algún momento de la estancia en UCI.
- **Utilización de BiPAP durante estancia.** Variable categórica dicotómica. Se define por el hecho de haber recibido BiPAP durante algún momento de la estancia en UCI.
- **Interfaz inicial.** Variable categórica dicotómica. Se define como el tipo de interfaz utilizado al inicio de la VNI:
 - Facial
 - Facial total
- **Interfaz final.** Variable categórica politómica. Se define como el tipo de interfaz que porta el paciente al final de la VNI:
 - Facial
 - Facial total
 - Infranasal
- **EPAP.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la presión positiva pautaada para ser administrada por la VNI al final de la espiración del paciente. Se mide en cmH₂O. Este valor se analiza en dos momentos de la terapia:
 - EPAP al inicio: EPAP administrada cuando se instaura la VNI.
 - EPAP máxima: EPAP más alta pautaada durante la VNI.
- **IPAP.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la presión positiva pautaada para ser administrada por la VNI durante la inspiración del paciente. Se mide en cmH₂O de mercurio. Este valor se analiza en dos momentos de la terapia:

- IPAP al inicio: IPAP administrada cuando se instaura la VNI.
 - IPAP máxima: IPAP más alta pautada durante la VNI.
- **FiO₂.** Variable cuantitativa continua. Se define como la fracción inspirada de oxígeno medida en tanto por uno o tanto por ciento. En el análisis se selecciona la FiO₂ en dos momentos distintos:
 - FiO₂ al inicio: FiO₂ administrada durante la primera hora de VNI.
 - FiO₂ máxima: FiO₂ más alta administrada durante la VNI.
- **VNI/CPAP/BiPAP primera línea de tratamiento.** Variable cualitativa dicotómica. Se define como el uso de VNI/CPAP/BiPAP como soporte respiratorio inicial.
- **Días VNI/CPAP/BiPAP primera línea de tratamiento.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que el paciente ha recibido VNI, CPAP o BiPAP, como soporte respiratorio inicial.
- **Horas VNI/CPAP/BiPAP primera línea de tratamiento.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de horas que el paciente ha recibido VNI, CPAP o BiPAP, como soporte respiratorio inicial.
- **CPAP/BiPAP durante estancia.** Variable categórica dicotómica. Se define por la necesidad de uso de CPAP y/o BiPAP durante la estancia en UCI.
- **VNI en tratamiento de IRA.** Variable categórica dicotómica. Se define por la necesidad de uso de CPAP y /o BiPAP como tratamiento de primera línea o tras el fracaso de la OAFCN.
- **Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal primera línea de tratamiento.** Variable categórica dicotómica. Se define como el uso o no de Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal como primera línea de tratamiento.
- **Días de Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal primera línea de tratamiento.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días en los que el paciente ha recibido tratamiento con Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal como primera línea de tratamiento.
- **Horas de Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal primera línea de tratamiento.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el cómputo global de horas en las que el paciente ha recibido tratamiento con Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal como primera línea de tratamiento.

- ***Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal durante estancia.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el uso o no de Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal durante la estancia en UCI.
- ***Días de Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal durante estancia.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días en los que el paciente ha recibido tratamiento con Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal durante la estancia en UCI.
- ***Horas de Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal durante estancia.*** Variable cuantitativa discreta. Se define según el cómputo global de horas en las que el paciente ha recibido tratamiento con Oxigenoterapia alto flujo mediante cánula nasal primera línea de tratamiento durante la estancia en UCI
- **VNI postextubación.** Variable categórica dicotómica. Se define por la necesidad de utilización de la VNI en el periodo tras la extubación del paciente.
- **Motivo de VNI postextubación.** Variable categórica politómica. Se define como el motivo por el cual el paciente recibe VNI tras la extubación:
 - Terapéutica
 - Facilitadora
 - Preventiva
- ***Días VNI postextubación.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que el paciente ha recibido VNI tras la extubación.
- ***Horas VNI postextubación.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de horas que el paciente ha recibido VNI tras la extubación.
- ***VMI primera línea de tratamiento.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de intubación endotraqueal y conexión a ventilador al ingreso en UCI
- ***Días de VMI primera línea de tratamiento.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que el paciente ha recibido VMI utilizada como primera línea de tratamiento.
- ***Horas de VMI primera línea de tratamiento.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de horas que el paciente ha recibido VMI utilizada como primera línea de tratamiento.
- ***VMI tras fracaso de VNI.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de intubación endotraqueal y conexión a VMI tras el fracaso de la VNI.
- ***Días de VMI tras fracaso de VNI.*** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que el paciente ha recibido VMI tras fracaso de la VNI

- **Horas de VMI tras fracaso VNI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de horas que el paciente ha recibido VMI tras fracaso de la VNI
- **VMI durante estancia UCI.** Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de VMI ya sea utilizada como primera línea o tras el fracaso de la VNI.
- **Días de VMI durante estancia en UCI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de días que el paciente ha recibido VMI ya sea utilizada como primera línea o tras el fracaso de la VNI.
- **Horas de VMI durante estancia en UCI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el número de horas que el paciente ha recibido VMI ya sea utilizada como primera línea o tras el fracaso de la VNI.
- **Complicaciones relacionadas con OAFCN.** Variable categórica dicotómica. Se define por la aparición de, al menos una complicación relacionada con el OAFCN. Las complicaciones asociadas al OAFCN se clasifican como variables categóricas dicotómicas:
 - Disconfort: molestia o malestar derivada de la cánula nasal o del flujo aéreo excesivo.
 - Intolerancia total: incapacidad del paciente para tolerar el tratamiento con OAFCN, ocasionando el cese de este.
 - Calor excesivo: malestar ocasionado por el excesivo calor del flujo aéreo.
 - Úlcera nasal: lesión ulcerada en la fosa nasal debido a la presión de la cánula sobre la mucosa nasal.
- **Complicaciones VNI.** Variable categórica dicotómica. Se define por la aparición o no de complicaciones derivadas del empleo de la VNI, tanto como primera línea de tratamiento o durante el periodo postextubación. Las complicaciones asociadas a VNI se clasifican como variables categóricas dicotómicas:
 - Hinchazón de parótida: aumento del tamaño de dicha glándula por compresión de las sujeciones de la VNI a la cabeza del paciente.
 - Lesión nasofrontal: lesiones cutáneas (erosiones, úlceras, etc.) secundarias a la presión que ejerce la interfaz sobre las zonas de apoyo.
 - Irritación ocular: enrojecimiento, prurito, lagrimeo o molestia ocular que se produce en el paciente durante el uso de la VNI y no tiene otra causa que lo justifique.

- Distensión gástrica: acúmulo de aire en la cámara gástrica, bien se objetive a raíz de aumento en el perímetro abdominal del paciente o como una sensación de malestar y distensión de este o en una radiografía simple de abdomen.
- Vómito: salida de material de contenido gástrico a través de la cavidad oral del paciente durante la VNI.
- Barotrauma: aire en cavidad pleural y/o en mediastino, con o sin repercusión clínica.
- Neumonía: infiltrado pulmonar localizado en alguna región determinada, que no cambia de lugar, y que se acompaña de clínica sugestiva de proceso infeccioso.
- Claustrofobia: sensación de agobio secundaria a la VNI que experimenta el paciente durante su uso.
- Intolerancia total: incapacidad del paciente para tolerar el tratamiento con VNI, ocasionando el cese de la terapia.
- ***Infección concomitante al ingreso en UCI.*** Variable categórica dicotómica. Se define por el aislamiento, con cualquier método de detección, al ingreso en UCI, de otro germen diferente al SAR-CoV-2.
- ***Infección nosocomial.*** Variable categórica dicotómica. Se define como desarrollo de una infección tras 48 horas de estancia en UCI. Las diferentes infecciones nosocomiales evaluadas, variables categóricas dicotómicas, han sido:
 - Bacteriemia por catéter.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento en hemocultivos y en punta de catéter de cualquier germen.
 - Bacteriemia primaria.*** Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento en hemocultivos de un germen sin foco de infección en otro órgano o sistema.
 - Neumonía nosocomial.*** Variable categórica dicotómica. Se define como presencia de infiltrado sugestivo de sobreinfección respiratoria distinto a los infiltrados de infección de COVID-19, junto con clínica e incremento de reactantes de fase aguda, que persisten en la radiografía de tórax, y que generalmente provoca un empeoramiento del intercambio gaseoso.
 - NAVM.*** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia o no infiltrado sugestivo de sobreinfección respiratoria distinto a los infiltrados de infección de COVID-19 y que aparezca, al menos, 48 horas tras la intubación orotraqueal.

ITU nosocomial. Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento en urocultivo de cualquier germen, a concentraciones significativas, durante la estancia hospitalaria frente a no aislarlo.

Presencia de cocos Gram positivos en hemocultivos. Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento de cocos Gram positivos en un solo frasco de hemocultivos sugestivo de contaminación o colonización de catéter.

Colonización levaduras. Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento de levaduras, en algún territorio orgánico, sin signos ni síntomas de infección.

Úlcera sacra infectada. Variable categórica dicotómica. Se define como el aislamiento o no de cualquier germen en una muestra de tejido obtenida de una úlcera sacra.

Traqueobronquitis. Variable categórica dicotómica. Se define como presentar clínica de infección respiratoria sin que exista consolidación en la radiografía de tórax.

Síndrome febril tratado con antibióticos. Variable categórica dicotómica. Se define como presentar o no elevación de la temperatura corporal por encima de los 38°C, que motiva la indicación de antibióticos, pero sin aislamiento de germen ni encuadrarse en ninguna de las categorías de infección descritas previamente.

Reactivación de Citomegalovirus. Variable categórica dicotómica. La presencia de seroconversión de anticuerpos IgM contra citomegalovirus, cuando previamente era negativo con IgG positivo. Se confirma con la determinación de carga viral.

- **Germen.** Variable categórica politémica. Se define como el tipo de germen aislado en las diferentes muestras orgánicas analizadas, tanto de origen comunitario como nosocomial.
- **Complicaciones durante la estancia en UCI.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de una complicación durante su estancia en UCI. Las complicaciones que se presentaron fueron:
 - SDRA. Se define como desarrollar imágenes radiológicas y criterios clínicos y analíticos compatibles con el síndrome de distrés respiratorio agudo según la definición actual del síndrome.

- Grado de severidad SDRA. Se define como presentar criterios de SDRA moderado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ y $> 101 \text{ mmHg}$) o grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$).
- Hemorragia grave. Se define como presentar cualquier hemorragia que produzca deterioro hemodinámico, precise soporte transfusional, afecte al sistema nervioso central o presente caída de más de 2 gr/dl en la cifra de Hemoglobina.
- Parada cardiorrespiratoria no esperada. Se define como presentar parada cardiorrespiratoria de manera súbita y no esperada.
- Neumotórax iatrogénico. Se define como la presencia de aire en pleura tras una técnica diagnóstica o terapéutica llevada a cabo por el personal sanitario.
- Salida accidental de tubos/drenajes/catéter. Se define como la retirada no intencionada de un drenaje torácico, tubo endotraqueal o catéter venoso central.
- Reacción pancreática. Se define como la elevación de los marcadores de función pancreática (amilasa y/o lipasa) sin clínica acompañante.
- Neumotórax espontáneo. Se define como la salida de aire a la cavidad pleural sin ningún evento desencadenante y observado en la radiografía del paciente antes de recibir soporte respiratorio con DRNI o tubo endotraqueal.
- Fallo renal agudo. Se define como la presencia de elevación aguda de las cifras de creatinina por encima de los valores predeterminados como normales.
- Delirio. Se define como la aparición o no de alteraciones de la conciencia y de las funciones cognitivas de tipo fluctuante.
- Debilidad adquirida. Se define como presentar deterioro funcional de la fuerza muscular con respecto al estado que tenía el paciente a su ingreso en UCI.
- Hiperglucemia. Se define como presentar en dos o más tomas al día de glucemia $> 180 \text{ gr/dl}$.
- Hipertrigliceridemia. Se define como presentar valores de triglicéridos por encima del límite superior de la normalidad.
- Peritonitis por colitis isquémica. Se define como sufrir peritonitis secundaria a una perforación del colon por isquemia.
- TEP. Se define como presentar tromboembolismo pulmonar, bien de ramas principales, segmentarias o subsegmentarias, documentado por Angiotac.

- Elevación de troponina I. Se define como presentar alteración de los niveles de los marcadores de daño miocárdico durante el ingreso en UCI.
- Disfunción miocárdica. Se define como la presencia de insuficiencia cardiaca o síndrome de bajo gasto en relación con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Trombosis venosa de miembros inferiores. Se define como presentar trombosis en uno de los miembros inferiores documentado mediante eco-Doppler.
- ACV. Se define como sufrir un accidente isquémico transitorio o establecido de origen vascular.
- Fibrilación auricular. Se define como la presencia de este tipo de arritmia en un electrocardiograma.
- Úlcera sacra. Se define como presentar o no úlcera por decúbito en la zona sacra.
- Ataque de pánico. Se define como sufrir o no un ataque de pánico durante el ingreso en UCI.
- Aftas orales. Se define como presentar o no úlceras en la mucosa oral.
- CID. Se define como la presencia de criterios diagnósticos de coagulación intravascular diseminada.
- Situación hiperosmolar. Se define como cumplir criterios diagnósticos de medio interno hiperosmolar con una osmolaridad sérica mayor de 320 mOsm/l.
- Tormenta eléctrica. Se define como presentación de múltiples episodios de taquicardia ventricular refractarias a tratamiento farmacológico.
- Síndrome de privación. Se define como presentar clínica, signos y síntomas de síndrome de abstinencia a opioides tras la suspensión de estos.
- Íleo adinámico. Se define como la presencia de intolerancia digestiva, cese de ruidos y distensión abdominales, sin causa obstructiva.
- Barotrauma durante VMI. Se define como la presencia de síndrome de fuga aérea, neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo, durante el periodo en el que el paciente está bajo VMI.
- **Dispositivos y tratamientos especiales.** Variable categórica dicotómica. Se define por la presencia de un dispositivo o tratamiento especial en el paciente. Los evaluados son:
 - **Catéter venoso central.** Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido portador de, al menos una vía central (yugular, subclavia, femoral o de acceso periférico) durante la estancia en UCI.

Catéter radial. Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido portador de, al menos un catéter arterial (femoral o radial) durante la estancia en UCI.

Sonda vesical. Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido portador de sondaje vesical durante la estancia en UCI.

Terapia de reemplazo renal. Variable categórica dicotómica. Se define como haber precisado técnicas de depuración renal continua durante la estancia en UCI.

Nutrición parenteral total. Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido o no nutrido mediante vía parenteral durante la estancia en UCI.

Nutrición enteral. Variable categórica dicotómica. Se define como haber sido o no nutrido mediante vía enteral durante la estancia en UCI.

Transfusión. Variable categórica dicotómica. Se define como haber precisado transfusión de cualquier hemoderivado durante su estancia en UCI.

Traqueostomía. Variable categórica dicotómica. Se define como haber precisado traqueostomía durante su estancia en UCI.

Prono despierto. Variable categórica dicotómica. Se define como haber precisado colocación en de cubito prono estando despierto, durante su estancia en UCI.

Prono sedado. Variable categórica dicotómica. Se define como haber precisado colocación en de cubito prono estando sedado, durante su estancia en UCI.

ECMO. Variable categórica dicotómica. Se define como haber requerido oxigenación extracorpórea, precisando traslado a centro de referencia.

- **Tratamientos recibidos por el paciente durante su estancia en UCI.** Variable categórica dicotómica. Se define como recibir o no algunos de los siguientes tratamientos durante la estancia en UCI o previa a ella.
 - Corticoides previos en planta o urgencias. Se define como haber recibido tratamiento con corticoides durante el periodo de estancia fuera de la UCI. Se determina además el tipo de corticoide: dexametasona o pulsos de metilprednisolona.

- Antibióticos al ingreso en UCI. Se define como haber recibido antibióticos por infección bacteriana sospechada o confirmada en el momento de ingreso en UCI. También se recoge el tipo de antibiótico.
- Otros tratamientos farmacológicos. Se definen como los tratamientos usados antes y durante el ingreso en UCI ya sean antivirales, anticuerpos monoclonales, inmunomoduladores, mucolíticos, sedantes, relajantes musculares o vasoactivas: lopinavir/ritonavir, remdesivir, baricitinib, cloroquina, interferón, tocilizumab, anakinra, corticoides, Acetilcisteína, opiáceos, midazolam, propofol, dexmedetomidina, neurolépticos, cisatracurio, noradrenalina.
- **Fracaso de la OAFCN.** Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de iniciar VNI ante la ausencia de mejoría o empeoramiento en la frecuencia respiratoria o el intercambio gaseoso.
- **Fracaso de la VNI.** Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de intubación endotraqueal o la muerte del paciente en UCI.
- **Días desde inicio de VNI a IOT.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la suma del total de días que existen desde que un paciente inicia el tratamiento con VNI hasta que precisa intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica.
- **Estado al alta de UCI.** Variable categórica dicotómica. Se define como el estado vivo o muerto al alta de UCI.
- **Estado al alta hospitalaria.** Variable categórica dicotómica. Se define como el estado vivo o muerto al alta del hospital.
- **Reingreso UCI.** Variable categórica dicotómica. Se define como la necesidad de ingreso en UCI tras ser dado de alta a planta y sin haber sido de alta a domicilio.
- **Estancia en UCI.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la suma del total de días que un paciente está ingresado en la UCI.
- **Estancia hospitalaria.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la suma del total de días que un paciente está ingresado en el hospital.
- **Oxígeno domiciliario.** Variable categórica dicotómica. Se define como la indicación de oxigenoterapia domiciliaria al alta hospitalaria.
- **Corticoides ambulatorios.** Variable categórica dicotómica. Se define como la indicación de corticoides en el domicilio tras el alta hospitalaria.

- **Días entre alta y consulta externa.** Variable cuantitativa discreta. Se define como el tiempo transcurrido en días entre el alta hospitalaria y el momento de la primera, segunda y tercera consulta externa.
- **Síndrome postcuidados intensivos (SPCI).** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de SPCI mediante cuestionarios validados realizados en la primera, segunda y tercera consulta externa.
- **HAD ansiedad.** Variable cuantitativa discreta. Se define por el valor obtenido de la escala ansiedad-depresión hospitalaria.
- **HAD depresión.** Variable cuantitativa discreta. Se define por el valor obtenido de la escala ansiedad-depresión hospitalaria.
- **Trastorno de estrés postraumático (TEPT).** Variable cuantitativa discreta. Con el valor obtenido mediante cuestionario validado, los pacientes se clasifican con riesgo o no de presentar TEPT (puntuación por encima de 15 en el cuestionario validado).
- **Dependencia.** Variable categórica dicotómica. Se define por la presencia de 100 puntos en la escala de Barthel.
- **Necesidad de interconsulta.** Variable categórica politómica. Se define por la necesidad de realizar una interconsulta a:
 - Salud mental
 - Neumología
 - Rehabilitación
- **Estado al año.** Variable categórica dicotómica. Se define como el estado vivo o muerto al año de ingreso en UCI.

III.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan, según su distribución normal o no normal, como medias $\pm$ desviación estándar, mediana y rango (primer y tercer cuartil). Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas.

Se ha realizado un análisis univariante que evalúa la asociación entre las diferentes variables analizadas con la mortalidad hospitalaria. El análisis de la relación entre dos variables categóricas se realizó mediante la prueba χ^2 de Pearson y el test χ^2 de tendencia lineal si una de las variables presentaba dos opciones y la otra más de dos opciones y era una variable ordenada.

Para identificar variables con distribución normal, fue utilizada la prueba de Kolmogórov-Smirnov, y cuando esto se cumplía, la comparación entre una variable categórica de más de dos opciones y una cuantitativa se realizaba mediante la prueba de ANOVA, en caso de un factor sin distribución normal se utilizaron la prueba no paramétricas de Kruskal Wallis.

La relación entre las diferentes olas de la pandemia y la mortalidad hospitalaria se ha realizado con el control de las variables de confusión mediante ponderación de probabilidad inversa. Las variables a ajustar han sido edad, género, SAPS II, índice de Charlson, Orden de no intubación, índice SOFA al ingreso, dispositivo respiratorio utilizado al inicio y grado de afectación radiográfica inicial. De esta forma se calculó la odds ratio (OR) ajustada con sus intervalos de confianza al 95%.

La predicción del fracaso por medio de los diferentes índices que han sido evaluados en este trabajo se ha realizado mediante el cálculo del área bajo la curva con sus intervalos de confianza al 95% de las curvas ROC. Las comparaciones apareadas de las diferentes áreas bajo la curva de los índices predictores se han realizado mediante el método de DeLong.

Todos los análisis se han realizado mediante contraste bilateral y se han considerado significativos los valores de p igual o menor de 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 27.0 (IBM, Armonk, NY).

IV. RESULTADOS

IV.1. Relación entre las características sociodemográficas y las olas

Durante el periodo de estudios fueron ingresados 439 pacientes en UCI con una PCR positiva para coronavirus SARS-CoV-2. De ellos han sido excluidos 15 pacientes del estudio que no presentaban insuficiencia respiratoria. Tres pacientes por presentar shock séptico sin afectación respiratoria, uno por bloqueo auriculo-ventricular completo, cuatro por monitorización postoperatoria, tres por shock hipovolémico y cuatro pacientes por síndrome coronario agudo. Finalmente han sido analizados 424 pacientes COVID-19 con sintomatología respiratoria e IRA hipoxémica (Figura 2).

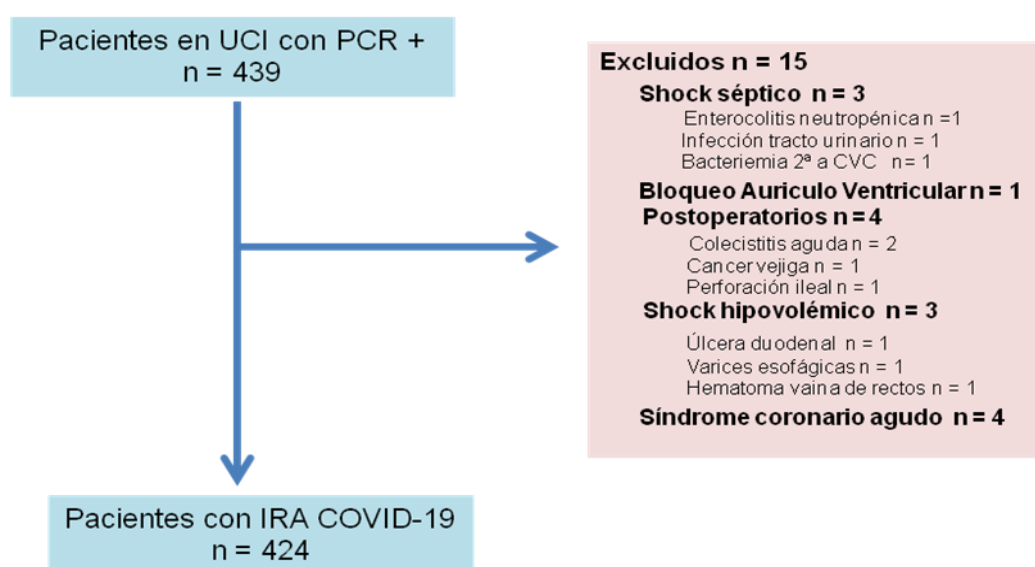


Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes en UCI.

(CVC: catéter venoso central; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; PCR: real-time Polymerase Chain Reaction; UCI: unidad de cuidados intensivos)

IV.1.1. Distribución de los pacientes y momento del ingreso

La distribución de los pacientes según las olas de la pandemia se muestra en la Tabla 1.

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de los pacientes analizados según la ola de la pandemia.

OLA DE LA PANDEMIA	n	%
Primera ola	32	7,5
Segunda ola	124	29,2
Tercera ola	118	27,8
Cuarta ola	11	2,6
Quinta ola	50	11,8
Sexta ola	89	21

El mayor número de pacientes se produjo en la 2ª y 3ª ola, con un 29,2% y 27,8%, respectivamente, del total de pacientes ingresados en UCI. La 4ª y la 1ª ola fueron las que menos contribuyeron al total de pacientes con un 2,6% y 7,5% del total, respectivamente.

La relación entre el momento de ingreso en UCI, mes y año, y las diferentes olas de la pandemia se muestra en la Tabla 2. El año con mayor número de ingresos, 214 (50,5%) fue el 2021. El mes con mayor número de ingreso fue enero con 107 (25,2%) del total, 73 de esos pacientes pertenecían a la 3ª ola y 34 pacientes a la 6ª ola. Los meses de abril (3,8%), mayo (1,4%), junto a los meses de verano julio (3,1%) y agosto (7,1%) fueron los menos afectados y no hubo ningún ingreso en el mes de junio (Tabla 2).

IV.1.2. Estado de vacunación previa

Durante las primeras dos olas de la pandemia COVID-19 ningún paciente ingresado había sido vacunado para la enfermedad, al no disponerse aún de la vacuna. A partir de la 3ª ola, ingresan pacientes con vacunación completa e incompleta. En la 5ª ola, el 10% de los pacientes ingresados habían sido vacunados de forma completa y el 12% incompleta. En la 6ª ola, el 13,5% de forma completa y el 18% de forma incompleta (Tabla 3).

El 28,8% de los pacientes analizados habían recibido vacunación previa, ese mismo año, para la gripe, predominando los pacientes vacunados contra la gripe en las tres primeras olas de la pandemia ($p = 0,007$) [Tabla 3].

Tabla 2. Relación entre momento de ingreso y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Año de ingreso, n (%)								< 0,001
2020	166 (39,2)	32 (100,0)	124(100,0)	10 (8,5)	-	-	-	
2021	214 (50,5)	-	-	108 (91,5)	11 (100)	50 (100)	45 (50,6)	
2022	44 (10,4)	-	-	-	-	-	44 (49,4)	
Mes de ingreso, n (%)								< 0,001
Enero	107 (25,2)	-	-	73 (61,9)	-	-	34 (38,2)	
Febrero	37 (8,7)	-	-	28 (23,7)	-	-	9 (10,1)	
Marzo	29 (6,8)	21 (65,6)	-	7 (5,9)	-	-	1 (1,1)	
Abril	16 (3,8)	11 (34,4)	-	-	5 (45,5)	-	-	
Mayo	6 (1,4)	-	-	-	6 (54,5)	-	-	
Junio	-	-	-	-	-	-	-	
Julio	13 (3,1)	-	-	-	-	13 (26)	-	
Agosto	30 (7,1)	-	6 (4,8)	-	-	24 (48)	-	
Septiembre	46 (10,8)	-	40 (32,3)	-	-	6 (12)	-	
Octubre	47 (11,1)	-	40 (32,3)	-	-	7 (14)	-	
Noviembre	42 (9,9)	-	36 (29,0)	-	-	-	6 (6,7)	
Diciembre	51 (12)	-	2 (1,6)	10 (8,5)	-	-	39 (43,8)	

RESULTADOS

Tabla 3. Relación entre estado vacunal, para COVID-19 y gripe, y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Vacunación COVID-19, n (%)								< 0,001
Completa	18 (4,2)	-	-	-	1 (9,1)	5 (10,0)	12 (13,5)	
Incompleta	23 (5,4)	-	-	1 (0,8)	-	6 (12,0)	16 (18,0)	
No vacunado	383 (90,3)	32 (100,0)	124 (100,0)	117 (99,2)	10 (90,9)	39 (78,0)	61 (68,5)	
Gripe, n (%)								0,007
Vacunado	122 (28,8)	9 (28,1)	36 (29,0)	49 (41,5)	2 (18,2)	13 (26,0)	13 (14,6)	
No vacunado	302 (71,2)	23 (71,9)	88 (71,0)	69 (58,5)	9 (81,8)	37 (74,0)	76 (85,4)	

IV.1.3. Áreas sanitarias de procedencia y origen geográfico de los pacientes

La mayoría de los pacientes analizados (80,4%) provenía del área sanitaria VI de la Región de Murcia, cuyo hospital de referencia es el Hospital Morales Meseguer, seguido de los pacientes remitidos desde el Hospital Virgen del Castillo de Yecla (11,8%). Un paciente (0,2%) dependía de un hospital privado y dos (0,5%) de centros sanitarios extrarregionales (Tabla 4). La relación entre el área sanitaria de procedencia de los pacientes ingresados en UCI y las diferentes olas de la pandemia se muestra en la Tabla 4.

La mayoría de los ingresos 326 (76,9%) pacientes, eran españoles y de los pacientes de origen extranjero, los más numerosos eran sudamericanos (15,3%). La distribución de los pacientes extranjeros fue diferente según las olas, predominando los de origen sudamericano en la 2ª y 4ª ola, los europeos no españoles en la 5ª ola y los de origen magrebí en la 4ª y 5ª ola ($p < 0,001$) [Tabla 5].

IV.1.4. Características sociodemográficas

Las principales características sociodemográficas se muestran en la Tabla 6. La mayoría de los pacientes ingresados son hombres (70,5%) sin diferencias significativas según la ola de la pandemia analizada ($p = 0,111$). La edad media era de 59,2 años. Los pacientes en la 4ª y 5ª ola presentaban una edad ligeramente menor a las demás olas, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,076$). El IMC medio era de 30 sin diferencias entre las olas. Únicamente 2 pacientes de la 2ª ola estaban institucionalizados. Pertenecían a personal sanitario 9 (2,1%) pacientes, estos ingresaron sobre todo en la 1ª ola ($p = 0,009$). La mayoría de los pacientes contagiados lo fueron en el ámbito comunitario (98,1%), el contagio nosocomial se produjo en 8 (1,9%) pacientes, sin diferencias significativas entre las olas ($p = 0,735$).

RESULTADOS

Tabla 4. Relación entre la pertenencia a las diferentes áreas sanitarias y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Hospital Área Sanitaria, n (%)								< 0.001
Hospital Morales Meseguer	341 (80,4)	21 (65,6)	90 (72,6)	100 (84,7)	10 (90,9)	46 (92,0)	74 (83,1)	
Hospital Lorenzo Guirao	17 (4,0)	4 (12,5)	1 (0,8)	6 (5,1)	-	-	6 (6,7)	
Hospital Rafael Méndez	3 (0,7)	-	2 (1,6)	-	1 (9,1)	-	-	
Hospital Reina Sofía	3 (0,7)	-	1 (0,8)	2 (1,7)	-	-	-	
Hospital Los Arcos	1 (0,2)	-	-	1 (0,8)	-	-	-	
Hospital Del Noroeste	6 (1,4)	-	6 (4,8)	-	-	-	-	
Hospital Virgen del Castillo	50 (11,8)	68 (18,8)	24 (19,4)	8 (6,8)	-	4 (8,0)	8 (9,0)	
Hospital De La Vega	1 (0,2)	1 (3,1)	-	-	-	-	-	
Extrarregional, n (%)	2 (0,5)	-	-	1 (0,8)	-	-	1 (1,1)	

Tabla 5. Relación entre origen geográfico del paciente y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Área Geográfica, n (%)								< 0,001
España	326 (76,9)	28 (87,5)	84 (67,7)	101 (85,6)	8 (72,7)	29 (58,0)	76 (85,4)	
Europa	15 (3,5)	-	-	3 (2,5)	-	9 (18,0)	3 (3,4)	
Magrebí	14 (3,3)	1 (3,1)	7 (5,6)	-	1 (9,1)	4 (8,0)	1 (1,1)	
Subsahariano	3 (0,7)	-	1 (0,8)	-	-	1 (2,0)	1 (1,1)	
Sudamérica	65 (15,3)	3 (9,4)	32 (25,8)	13 (11,0)	2 (18,2)	7 (14,0)	8 (9,0)	

RESULTADOS

Tabla 6. Relaciones variables sociodemográficas y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Género, hombre, n (%)	299 (70,5)	24 (78,1)	77 (62,1)	85 (72,0)	9 (81,8)	32 (64,0)	71 (79,8)	0,111
Edad, años	59,2 ± 13,0	60,2 ± 12,1	60,0 ± 12,0	60,12 ± 12,5	54,6 ± 14,8	54,28 ± 17,0	59,8 ± 12,0	0,076
IMC, kg/ m²	30,0 ± 5,5	28,4 ± 4,9	30,1 ± 5,1	31,0 ± 5,7	30,4 ± 4,0	28,8 ± 4,9	29,8 ± 6,1	0,111
Institucionalizado, n (%)	2 (0,5)	-	2 (1,6)	-	-	-	-	0,219
Trabajador sanitario, n (%)	9 (2,1)	4 (12,5)	3 (2,4)	1 (0,8)	-	1 (2,0)	-	0,009
Lugar de contagio, n (%)								0,735
Nosocomial	8 (1,9)	-	3 (2,4)	3 (2,5)	-	1 (2,0)	1 (1,1)	
Comunitario	416 (98,1)	32 (100,0)	121 (97,6)	115 (97,5)	11 (100,0)	49 (98,0)	88 (98,9)	

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar

IV.2. Características de los pacientes previas al ingreso en UCI

IV.2.1. Orden de no intubación.

La presencia de orden de no intubación (ONI) fue poco frecuente (Tabla 7). Únicamente 17 (4,2%) pacientes presentaban esta directriz clínica, sin diferencias entre las diferentes olas de la pandemia. Tampoco la causa de la ONI muestra diferencias según las olas. Las causas fueron ingreso prolongado, persistencia de las imágenes radiográficas y sospecha de fibrosis pulmonar (27,8%), presencia de enfermedad hematológica (16,7%) o de enfermedad respiratoria crónica (16,7%).

IV.2.2. Antecedentes personales y medicación crónica previa

Los pacientes analizados presentaban múltiples antecedentes clínicos (Tabla 8). Los más frecuentes eran la obesidad (43,2%), la HTA (43,2%), la dislipemia (35,4%) y la diabetes mellitus (27,4%). El hábito tabáquico ($p = 0,047$), la inmunosupresión ($p = 0,003$), la enfermedad respiratoria ($p < 0,001$) y la hepatopatía crónica ($p = 0,037$) difieren en las diferentes olas. El tabaquismo era más frecuente a partir de la 4ª ola, con un máximo de prevalencia (12%) en la 5ª ola. La inmunosupresión era más frecuente en la 1ª y 5ª ola, la enfermedad respiratoria crónica lo era en las cuatro primeras olas. La hepatopatía crónica solo afectaba al 1,2% de los pacientes. El índice de comorbilidad de Charlson no era elevado, la mediana de los pacientes era de 0 puntos, sin diferencias significativas según la ola de la pandemia.

Respecto a la medicación crónica que tomaban los pacientes antes del ingreso en UCI, 128 (30,2%) pacientes tomaban estatinas, 124 (29,2%) ARA II y 45 (10,5%) IECAs. Solo 13 (3,1) pacientes tomaban corticoides de forma prolongada y 3 (0,7%) cloroquina. Ninguno de los fármacos mostraba diferencias significativas según las olas de la pandemia (Tabla 9).

IV.2.3. Atención sanitaria previa

De los 424 pacientes analizados, 76 (17,9%) habían consultado, por síntomas respiratorios, en el sistema sanitario previamente al ingreso, la mayoría (93,4%) en servicios de urgencias hospitalarias o de atención primaria. De los que fueron enviados a domicilio, a 49 pacientes se les indicaron corticoides orales. Ninguna de estas variables se relaciona con la ola de la pandemia (Tabla 10).

RESULTADOS

Tabla 7. Relación entre Orden de No Intubación y sus causas con las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n =118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Órdenes No Intubación n (%)	18 (4,2)	2 (6,3)	4 (3,2)	7 (5,9)	-	2 (4,0)	3 (3,4)	0,658
Causa, n (%)								0,717
Enfermedad hematológica	3 (16,7)	1 (50,0)	1 (25,0)	-	-	1 (50,0)	-	
Cáncer órgano sólido	1 (5,6)	-	-	1 (14,3)	-	-	-	
Insuficiencia cardíaca congestiva	2 (11,1)	-	1 (25,0)	-	-	-	1 (33,3)	
Enfermedad respiratoria crónica	3 (16,7)	-	-	1 (14,3)	-	-	2 (66,7)	
Enfermedad neurológica crónica	1 (5,6)	-	1 (25,0)	-	-	-	-	
Ingreso prolongado y persistencia Rx	5 (27,8)	-	1 (25,0)	4 (57,1)	-	-	-	
Edad avanzada/dependencia	3 (16,7)	1 (50,0)	-	1 (14,3)	-	1 (50,0)	-	

Rx: Imágenes radiográficas

Tabla 8. Relación entre antecedentes personales de los pacientes ingresados y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Obesidad, n (%)	183(43,2)	11 (34,4)	54 (43,5)	60 (50,8)	6 (54,5)	18 (36,0)	34 (38,2)	0,411
Hipertensión arterial, n (%)	183 (43,2)	16 (50,0)	51 (41,1)	61 (51,7)	4 (36,4)	16 (32,0)	34 (39,3)	0,159
Dislipemia, n (%)	150 (35,4)	14 (43,8)	36 (29,0)	60 (50,8)	2 (18,2)	13 (26,0)	25 (28,1)	0.086
Diabetes, n (%)	116 (27,4)	5 (15,6)	38 (30,6)	35 (29,7)	3 (27,3)	7 (14,0)	28 (31,5)	0,947
Fumador, n (%)	22 (5,2)	1 (3,1)	4 (3,2)	4 (3,4)	1 (9,1)	6 (12,0)	6 (6,7)	0,047
Cáncer, n (%)	50 (11,8)	2 (6,3)	16 (12,9)	13 (11,0)	1 (9,1)	2 (4,0)	16 (18,0)	0.339
Curado/remisión	35 (70,0)	2 (100,0)	12 (75,0)	9 (69,2)	1 (100,0)	1 (50,0)	10 (62,5)	0,290
Diseminado/progresión/tratamiento	15 (30,0)	-	4 (25,0)	4 (30,8)	-	1 (50,0)	6 (37,5)	
Desorden autoinmune, n (%)	10 (2,4)	1 (3,1)	3 (2,4)	2 (1,7)	-	2 (4,0)	2 (2,2)	0,921
Inmunosupresión, n (%)	24 (5,7)	2 (6,3)	4 (3,2)	3 (2,5)	-	3 (6,0)	12 (3,5)	0.003
Cardiopatía crónica, n (%)	49 (11,6)	6 (18,8)	17 (13,7)	10 (8,5)	2 (18,2)	3 (6,0)	11 (12,4)	0,365
Cardiopatía isquémica	30 (7,1)	4 (12,5)	11 (8,9)	8 (6,8)	1 (9,1)	2 (4,0)	4 (4,5)	0,080
Insuficiencia cardíaca	7 (1,7)	1 (3,1)	2 (1,6)	1 (0,8)	-	1 (2,0)	2 (2,2)	0,844
Fibrilación auricular	11 (2,6)	1 (3,1)	4 (3,2)	3 (2,5)	-	1 (2,0)	2 (2,2)	0,592
Otras	4 (0,9)	-	1 (0,8)	-	1 (9,1)	1 (2,0)	1 (1,1)	0,334

RESULTADOS

Tabla 8. Relación entre antecedentes personales de los pacientes ingresados y las diferentes olas de la pandemia (Continuación).

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Enfermedad respiratoria, n (%)	70 (16,5)	10 (31,3)	27 (21,8)	24 (20,3)	2 (18,2)	6 (12,0)	1 (1,1)	<0,001
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	9 (2,1)	-	4 (3,2)	1 (0,8)	-	1 (2,0)	3 (3,4)	0,549
Asma	21 (5,0)	2 (6,3)	5 (4,0)	10 (8,5)	1 (9,1)	1 (2,0)	2 (2,2)	0,207
Síndrome apnea del sueño	57 (13,4)	7 (21,9)	18 (14,5)	18 (15,3)	1 (9,1)	5 (10,0)	8 (9,0)	0,055
Otras	8 (1,9)	1 (3,1)	3 (2,4)	2 (1,7)	-	1 (2,0)	1 (1,1)	0,443
Enfermedad renal crónica, n (%)	21 (5,0)	4 (12,5)	6 (4,8)	7 (5,9)	-	2 (4,0)	2 (2,2)	0,072
Hepatopatía crónica, n (%)	5 (1,2)	1 (3,1)	-	-	-	-	4 (4,5)	0,037
Síndrome Inmunodeficiencia adquirida, n (%)	1 (0,2)	1 (3,1)	-	-	-	-	-	0,142
Enfermedad neurológica, n (%)	16 (3,8)	-	8 (6,5)	4 (3,4)	1 (9,1)	1 (2,0)	2 (2,2)	0,346
Enfermedad psiquiátrica, n (%)	44 (10,4)	-	11 (8,9)	17 (14,4)	3 (27,3)	4 (8,0)	9 (10,1)	0,487
Hipotiroidismo, n (%)	37 (8,7)	4 (12,5)	13 (10,5)	10 (8,5)	1 (9,1)	3 (6,0)	6 (6,7)	0,195
Hiperuricemia, n (%)	45 (10,6)	3 (9,4)	10 (8,1)	17 (14,4)	1 (9,1)	6 (12,0)	8 (9,0)	0,937
Índice Charlson, mediana (RIQ)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-2)	0,285

Tabla 9. Relación entre medicación domiciliaria con las diferentes olas de la pandemia

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
IECA, n (%)	45 (10,6)	6 (18,8)	13 (10,5)	13 (11,0)	-	3 (6,0)	10 (11,2)	0,387
ARA II, n (%)	124 (29,2)	9 (28,1)	37 (29,8)	44 (37,3)	1 (9,1)	11 (22,0)	22 (24,7)	0,158
AINEs, n (%)	12 (2,8)	1 (3,1)	6 (4,8)	3 (2,5)	-	1 (2,0)	1 (1,1)	0,142
Anticoagulación, n (%)	17 (4,0)	3 (9,4)	4 (3,2)	6 (5,1)	-	1 (2,0)	3 (3,4)	0,326
Estatinas, n (%)	128 (30,2)	10 (31,3)	33 (26,6)	52 (44,1)	2 (18,2)	10 (20,0)	21 (23,6)	0,108
Corticoides, n (%)	13 (3,1)	4 (12,5)	4 (3,2)	2 (1,7)	-	2 (4,0)	1 (1,1)	0,068
Cloroquina, n (%)	3 (0,7)	-	2 (1,6)	1 (0,8)	-	-	-	0,246

(AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: inhibidores de los receptores de angiotensina II; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)

Tabla 10. Relación entre atención sanitaria previa a ingreso con las diferentes olas de la pandemia

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Consulta previa, n (%)	76 (17,9)	3 (9,4)	15 (12,1)	28 (23,7)	2 (18,2)	13 (26,0)	15 (16,9)	0,174
Lugar de consulta, n (%)								0,900
Urgencias hospitalarias/Atención primaria	71 (93,4)	3 (100,0)	14 (93,3)	26 (92,9)	1 (50,0)	13 (100,0)	14 (93,3)	
Planta	5 (6,6)	-	1 (6,7)	2 (7,1)	1 (50,0)	-	1 (6,7)	
Corticoterapia en domicilio, n (%)	49 (11,6)	-	8 (6,5)	21 (17,8)	1 (9,1)	12 (24,0)	7 (7,9)	0,144

IV.3. Características al ingreso en UCI

IV.3.1. Síntomas y analítica

Los síntomas relacionados con la enfermedad que el paciente refiere al ingreso en UCI se muestran en la Tabla 11. Los síntomas más frecuentemente referidos fueron disnea (97,9%), tos (83%) y fiebre (75%). Los síntomas menos frecuentes fueron, dolor anginoso que se presentó en un solo paciente, alteración de la conducta, que lo hizo en 4 pacientes y alteración de la conciencia, que lo hizo en otros 4.

Respecto a la relación de los síntomas con las diferentes olas de la pandemia, la presencia de tos fue más frecuente en la 5ª y 6ª ola ($p = 0,035$), la cefalea en la 4ª, 5ª y 6ª ($p < 0,001$), la diarrea predomina en las 1ª, 2ª y 3ª ola ($p = 0,037$), la hemoptisis e hiporexia en la 6ª ola ($p = 0,037$ y $p = 0,002$, respectivamente), las artralgias y mialgias fueron más frecuentes en la 6ª ola ($p = 0,003$ y $p = 0,026$, respectivamente) y la anorexia y la astenia fueron menos frecuente en la 1ª y 2ª (ambas variables con $p < 0,001$).

Los niveles de los parámetros bioquímicos de laboratorio analizados, tanto al ingreso en el hospital como en UCI se muestran en la Tabla 12. Los niveles más alterados al ingreso fueron los de los parámetros de lesión celular o inflamatoria, con niveles de ingreso de LDH en el hospital y en UCI de 552 U/l y 1126 ng/ml, respectivamente. En relación con el momento del ingreso durante la pandemia, la mayoría de los parámetros analizados no mostraban diferencias significativas entre las diferentes olas. Los niveles de LDH, tanto al ingreso hospitalario como en UCI, eran menores en la 5ª y 6ª ola ($p = 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente). El nivel de urea en el momento de ingreso en el hospital era menor en la 2ª, 4ª y 6ª ola ($p = 0,044$). Los niveles más bajos de albumina en UCI se observaban en la 5ª ola ($p = 0,001$), y los más bajos de fosfatasa alcalina en la 5ª y 6ª ola ($p < 0,001$). Los niveles de los parámetros hematológicos y de la coagulación, tanto al ingreso en el hospital como en UCI se muestran en la Tabla 13. Aunque entre las diferentes olas se muestran resultados significativos, estas diferencias no son relevantes. La presencia de linfopenia fue mayor en la 1ª y 6ª ola ($p = 0,014$).

Tabla 11. Relación entre sintomatología con las diferentes olas de la pandemia

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Fiebre, n (%)	318 (75)	26 (81,3)	91 (73,4)	80 (67,8)	10 (90,9)	41 (82)	70 (78,7)	0,268
Disnea, n (%)	415 (97,9)	32 (100)	119 (96)	116 (98,3)	11 (100)	49 (98)	88 (98,9)	0,416
Tos, n (%)	352 (83)	27 (84,4)	98 (79)	94 (79,7)	9 (81,8)	44 (88)	80 (89,9)	0,035
Expectoración, n (%)	42 (9,9)	5 (15,6)	10 (8,1)	6 (5,1)	1 (9,1)	8 (16)	12 (13,5)	0,167
Cefalea, n (%)	98 (23,1)	1 (3,1)	18 (14,5)	13 (11)	5 (45,5)	10 (20)	51 (57,3)	< 0,001
Diarrea, n (%)	55 (13)	4 (12,5)	20 (16,1)	17 (14,4)	-	4 (8)	10 (11,2)	0,035
Rinorrea, n (%)	86 (20,3)	9 (28,1)	49 (39,5)	16 (13,6)	-	-	12 (13,5)	< 0,001
Hemoptisis, n (%)	5 (1,2)	-	1 (0,8)	-	-	1 (2)	3 (3,4)	0,037
Ageusia, n (%)	24 (5,7)	-	5 (4)	9 (7,6)	1 (9,1)	2 (4)	7 (7,9)	0,205
Náuseas/vómitos, n (%)	24 (5,7)	2 (6,3)	5 (4)	5 (4,2)	1 (9,1)	7 (14)	4 (4,5)	0,362
Hiporexia, n (%)	13 (3,1)	-	2 (1,6)	2 (1,7)	-	1 (2)	8 (9)	0,002
Dolor abdominal, n (%)	23 (5,4)	1 (3,1)	1 (0,8)	6 (5,1)	-	5 (10)	10 (11,2)	0,197
Anosmia, n (%)	25 (5,9)	1 (3,1)	8 (6,5)	7 (5,9)	-	4 (8)	5 (5,6)	0,824
Alteración conductual, n (%)	4 (0,9)	-	1 (0,8)	1 (0,8)	-	-	2 (2,2)	0,334
Anorexia, n (%)	72 (17)	1 (3,1)	2 (1,6)	22 (18,6)	2 (18,2)	5 (10)	40 (44,9)	< 0,001
Astenia, n (%)	201 (47,4)	9 (28,1)	22 (17,7)	70 (59,3)	7 (63,6)	30 (60)	63 (70,8)	< 0,001

RESULTADOS

Tabla 11. Relación entre sintomatología con las diferentes olas de la pandemia (Continuación)

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Síntomas urinarios, n (%)	4 (0,9)	-	1 (0,8)	1 (0,8)	-	2 (4)	-	0,716
Odinofagia, n (%)	41 (9,7)	4 (12,5)	3 (2,4)	2 (1,7)	-	4 (8)	28 (31,5)	< 0,001
Malestar general, n (%)	263 (62)	10 (31,3)	27 (21,8)	98 (83,1)	10 (90,9)	42 (84)	76 (85,4)	< 0,001
Mareo, n (%)	17 (4)	-	9 (7,3)	4 (3,4)	-	3 (6)	1 (1,1)	0,259
Dolor torácico, n (%)	26 (6,1)	2 (6,3)	8 (6,5)	7 (5,9)	1 (9,1)	4 (8)	4 (4,5)	0,748
Dolor anginoso, n (%)	1 (0,2)	-	1 (0,8)	-	-	-	-	0,385
Síncope, n (%)	7 (1,7)	-	2 (1,6)	1 (0,8)	1 (9,1)	1 (2)	2 (2,2)	0,378
Artralgias, n (%)	44 (10,4)	4 (12,5)	6 (4,8)	10 (8,5)	2 (18,2)	3 (6)	19 (21,3)	0,003
Mialgias, n (%)	77 (18,2)	8 (25)	14 (11,3)	19 (16,1)	4 (36,4)	6 (12)	26 (29,2)	0,026
Alteración consciencia, n (%)	4 (0,9)	-	-	3 (2,5)	-	-	1 (1,1)	0,716

Tabla 12. Relación entre los niveles de analítica de bioquímica con las diferentes olas de la pandemia

	Valores perdidos	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Glucemia, mg/dl									
Ingreso hospital	-	153,5 ± 73,8	130,0 ± 49,3	154,3 ± 59,7	159,5 ± 83,0	146,6 ± 86,3	146,4 ± 64,3	157,9 ± 87,9	0,429
Ingreso UCI	-	178,5 ± 69,1	157,2 ± 66,6	181,2 ± 71,4	180,4 ± 66,2	171,5 ± 87,2	194,7 ± 78,1	171,4 ± 61,8	0,211
Urea, mg/dl									
Ingreso hospital	-	43,6 ± 24,8	47,6 ± 35,8	39,7 ± 19,6	47,1 ± 22,9	36,9 ± 7,7	37,9 ± 23,9	47,0 ± 29,3	0,044
Ingreso UCI	-	51,7 ± 28,1	45,3 ± 34	49,6 ± 21,6	56,1 ± 31,5	45,0 ± 7,5	46,1 ± 27,2	55,1 ± 30,1	0,101
Creatinina, mg/dl									
Ingreso hospital	-	1,06 ± 0,51	1,26 ± 0,96	1,02 ± 0,48	1,04 ± 0,43	0,94 ± 0,10	1,02 ± 0,43	1,10 ± 0,47	0,187
Ingreso UCI	-	0,93 ± 0,53	1,14 ± 0,93	0,89 ± 0,55	0,92 ± 0,46	0,87 ± 0,13	0,85 ± 0,41	0,98 ± 0,45	0,175
Sodio, mEq/l									
Ingreso hospital	-	137,7 ± 3,5	137,8 ± 2,9	137,6 ± 3,6	138,1 ± 3,2	137,5 ± 2,3	137,3 ± 3,8	137,6 ± 3,7	0,725
Ingreso UCI	-	139,4 ± 3,6	138,4 ± 2,9	139,3 ± 4,4	140,1 ± 3,6	139,8 ± 3	138,9 ± 3,3	139,2 ± 3,6	0,206
Potasio, mEq/l									
Ingreso hospital	-	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,3	4 ± 0,4	4,1 ± 0,4	0,666
Ingreso UCI	-	4,2 ± 0,5	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,5	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,4	0,103
Procalciton. ng/ml									
Ingreso hospital	263	0,1 (0,07-0,81)	0,1 (0,06-0,4)	0,1 (0,0-0,3)	0,1 (0,0-0,2)	0,8 (0,1-0,9)	0,1 (0,0-0,3)	0,1 (0,0-0,4)	0,912
Ingreso UCI	13	0,1 (0,09-0,81)	0,1 (0,01-0,5)	0,1 (0,0-0,3)	0,1 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,2)	0,1 (0,0-0,2)	0,1 (0,0-0,2)	0,830
PCR, mg/dl									
Ingreso hospital	20	16,9 (6,1-28,5)	13,2 (6,4-22,8)	14,6 (7,3-23,2)	11,1 (7,0-19,7)	10,6 (5,8-24,6)	9,2 (6,7-18,0)	12,7(7,6-20,3)	0,095
Ingreso UCI	2	19,2(5,7-28,1)	12,8 (7,3-21,6)	13,9 (6,8-22,6)	10,9 (6,3-21,4)	12,2 (5,9-18,1)	8,2 (4,6-17,5)	12,7(5,8-20,1)	0,512
LDH, U/l									
Ingreso hospital	30	552 (452-865)	584 (500-756)	639 (501-855)	721 (572-969)	745 (679-1094)	386 (308-512)	423 (343-551)	0,001
Ingreso UCI	1	557 (452-864)	631 (505-783)	739 (584-929)	784 (628-1018)	912 (598-1146)	420 (334-528)	443 (367-533)	< 0,001

Procalciton: Procalcitonina

RESULTADOS

	Valores perdidos	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Ferritina, ng/ml									
Ingreso hospital	252	1126(485-2089)	589 (424,5-1388)	677 (386-1395)	1027(452-1257)	667 (381-973)	965 (588-2145)	859 (594-1791)	0,438
Ingreso UCI	76	1032(807-2089)	765 (442-1717)	816 (415-1279)	986 (496-1643)	667 (499-1023)	991 (791-2820)	886 (552-2455)	0,571
Troponina, ng/l									
Ingreso hospital	208	5 (2-11,7)	11 (2-22,5)	6 (2-7)	7 (3-14,5)	4 (3-12)	3 (2-7)	6 (2-13)	0,200
Ingreso UCI	22	6 (2-19)	15 (8-25)	8,0 (3-16)	6,0 (3,0-15,5)	4 (3-20)	3 (2-10)	7 (3-16,5)	0,118
IL – 6									
Ingreso hospital	317	38,3 (14,9-152,9)	62,6 (27,2-183,4)	18 (6,2-124,0)	27,1 (11,2-55)	83,1 (25,4-111,5)	24 (8,9-126)	34 (11,7-82,5)	0,087
Ingreso UCI	27	69,3 (15,0-223,0)	62,6 (27,5-224,8)	33,4 (14,65-68,7)	27,1 (13,3-60)	45,5 (7,8-146)	124 (35-176)	20 (11,1-123,9)	0,108
Albúmina, g/dl									
Ingreso hospital	292	3,4 (3,1-3,6)	3,5 (3,2-3,8)	3,7 (3,3-4,0)	3,6 (3,4-3,9)	3,6 (3,5-3,7)	3,5 (3,5-3,6)	3,6 (3,5-3,8)	0,700
Ingreso UCI	68	3,3 (3,0-3,6)	3,5 (3,2-3,7)	3,3 (3,2-3,5)	3,3 (3,1-3,7)	3,3 (3,1-3,6)	3,1 (3,1-3,2)	3,5 (2,9-3,7)	0,001
GOT, U/l									
Ingreso hospital	241	77 (28-117)	56 (31-77)	40 (28-60)	39 (30-58)	32 (31-40)	44 (20-112,5)	49 (29-67)	0,847
Ingreso UCI	47	80 (33-119)	51 (33-82,5)	40 (32-58)	39 (33-55,5)	42 (36-54)	58(36-126)	41 (36-49)	0,743
GPT, U/l									
Ingreso hospital	20	72 (20-140)	42 (28-93)	39 (23-66)	38 (25-64)	40 (23-44)	21 (11-113)	39, (29-52)	0,520
Ingreso UCI	-	75 (20-115)	52 (28-89)	42 (26-76)	49 (22-62)	101 (15-176)	75 (26-172)	47 (30-78)	0,604
FA, U/l									
Ingreso hospital	277	139 (85-310)	130 (104-204)	154 (111-219)	159 (120-189)	288 (122-431)	74 (61,5-118)	70 (52-88)	0,222
Ingreso UCI	68	142 (85-300)	130 (104-204)	152 (109-225)	156 (116-192)	249 (155-387)	75 (63-138)	66 (49-88)	< 0,001

Las variables cuantitativas se expresan como media $\pm$ desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

(mg/dl: miligramos por decilitro; U/Unidades por litro; PCR: proteína C reactiva; LDH: láctica deshidrogenasa; IL: interleucina. GOT: transaminasa glutámico oxalacético; GPT: transaminasa glutámico pirúvica; FA: fosfatasa alcalina; mEq/L: miliequivalente por litro).

Tabla 13. Relación entre los niveles de analítica de hemograma y coagulación con las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Leucocitos, x10³ /ul								
Ingreso hospital	7,6 (5,5-10,3)	8 (4,7-12,7)	7,5 (5,8-10,1)	8,2 (5,6-12)	8 (5,8-9,5)	7,4 (5,5-10,1)	6,6 (4,8-9,6)	0,264
Ingreso UCI	9,7 (6,5-12,9)	7,5 (5,6-13,9)	10,2 (7,1-12,9)	10,2 (7,1-13,4)	9,7 (7,7-13,1)	10,7 (6,6-14,2)	7 (5,5-10,7)	0,001
Linfocitos, x/ul								
Ingreso hospital	800 (500-1000)	800 (600-1175)	800 (600-1300)	800 (500-1000)	700 (600-1300)	900 (700-1125)	600 (400-800)	< 0,001
Ingreso UCI	600 (400-800)	600 (500-900)	600(425-1000)	500 (400-700)	600 (500-800)	600 (400-1000)	500 (300-700)	0,001
Linfocitos <1000 n (%)	289 (68,2)	23 (71,9)	74 (59,7)	82 (69,5)	6 (54,5)	29 (58)	75 (84,3)	0,014
Hb, g/dl								
Ingreso hospital	13,9 ± 1,7	13,7 ± 2,1	13,6 ± 1,8	14,3 ± 1,5	14,5 ± 1	14 ± 1,6	13,7 ± 1,8	0,035
Ingreso UCI	13,2 ± 1,8	12,8 ± 1,9	12,9 ± 1,7	13,5 ± 1,4	13,7 ± 1	13,1 ± 1,9	13,1 ± 2,3	0,123
Plaquetas, x 10³/ul								
Ingreso hospital	217,5 ± 98,1	232,9 ± 147,4	217,8 ± 91,7	228,6 ± 111,2	166,9 ± 50,4	216,1 ± 72,8	203,2 ± 79,5	0,217
Ingreso UCI	244,5 ± 102,7	239,8 ± 142,7	255,4 ± 105,6	246,2 ± 91,7	213,7 ± 65,9	245 ± 90,1	232,3 ± 106,3	0,592
A. protrombina, %								
Ingreso hospital	86,2 ± 17,3	87,2 ± 19,9	88,2 ± 16,4	87,7 ± 18,3	92,1 ± 7,7	87,3 ± 16,4	79,3 ± 16,1	0,003
Ingreso UCI	86,5 ± 17,2	85 ± 20,4	87,7 ± 16,9	88,1 ± 17,1	93,3 ± 13,3	90,3 ± 18,2	80,4 ± 14,9	0,004
PTTA, ratio								
Ingreso hospital	1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1 ± 0,2	1 ± 0,2	0,026
Ingreso UCI	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,002
Dímero D, ng/ml								
Ingreso hospital	799 (513-1241)	604 (514-1110)	766 (376-1139)	844 (530-1293)	917 (721-1452)	649 (410-896)	945 (588-1311)	0,061
Ingreso UCI	845 (567-1348)	800 (558-1233)	777 (553-1349)	887 (572-1484)	768 (559-4983)	711 (462-910)	950 (601-1519)	0,120
Fibrinógeno, mg/dl								
Ingreso hospital	687,7 ± 199,5	703,8 ± 288,8	725,9 ± 187,3	642 ± 194,6	584 ± 120,5	711,2 ± 135	666,1 ± 197,3	0,327
Ingreso UCI	691,2 ± 222,3	492,8 ± 287,9	717,8 ± 196,4	726 ± 213,5	614,4 ± 221,1	662,4 ± 174,6	708,5 ± 232,2	< 0,001

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil). A. Protrombina: actividad protrombina; Hb: hemoglobina; g/dl: gramos por decilitro; ul: microlitro; ng/ml: nanogramo por mililitro, mg/dl: miligramos por decilitro; PTTA: tiempo parcial tromboplastina activada

RESULTADOS

IV.3.2. Tiempo entre los síntomas e ingreso y procedencia de los pacientes

Más de la mitad de los pacientes analizados procedían de la planta de hospitalización (55,4%), seguido del área de urgencias del hospital (25,9%), y finalmente, pacientes remitidos desde otros centros hospitalarios (18,6%) [Tabla 14]. La procedencia de los pacientes antes de ingresar en la UCI era diferente según el momento de admisión en UCI ($p = 0,048$). La procedencia de otro centro sanitario fue mayor durante la 1ª ola (34,4%) y la segunda ola (23,4%), mientras que la 4ª ola presentó el porcentaje más bajo (9,1%). En esta 4ª ola, es cuando mayor porcentaje de pacientes fueron ingresados procedentes de planta de hospitalización (72,7%), mientras que los procedentes del área de urgencias lo hicieron durante la 3ª (30,5%) y la 6ª ola (31,5%). Lo días entre el inicio de los síntomas relacionados con la enfermedad y el ingreso hospitalario y en UCI fueron de 7 y 8 días de mediana respectivamente. Los días entre el ingreso en el hospital y en UCI mostraron un tiempo de mediana de 2 días. Ninguna muestra diferencias significativas según la ola de la pandemia (Tabla 14).

IV.3.3. Dispositivos respiratorios

Antes del ingreso en UCI, la mayoría de los pacientes (71,7%) recibía tratamiento con oxigenoterapia con bajo flujo, únicamente 38 (9%) recibían OAFCN, 18 (4,2%) CPAP, 51 (12%) BiPAP y 13 (3,1%) habían sido intubados y recibían VMI. Las proporciones de los diferentes apoyos respiratorios no varían significativamente ($p = 0,338$) con la ola de la pandemia (Tabla 15). En el momento del ingreso en UCI, la mayoría (93,7%) recibió tratamiento con VNI (74,8% CPAP y 18,9% BiPAP), únicamente 12 (2,8%) recibieron tratamiento con OAFCN y 15 (3,5%) VMI. Aunque no hubo diferencias significativas entre el uso de los diferentes dispositivos respiratorios y las olas de la pandemia ($p = 0,677$), durante la 1ª ola, el 25% de los pacientes ingresados recibieron OAFCN de primera línea y el 21,9% habían sido intubados al ingreso en UCI. A partir de la 2ª ola, los casos de pacientes tratados inicialmente con OAFCN fueron mínimos, al igual que los intubados. Durante la 4ª ola todos los pacientes fueron tratados inicialmente con VNI, en el 96% de los casos de la 5ª ola y en el 98,9% de los casos en la 6ª ola (Tabla 15). De los 15 pacientes que estaban intubados y en VMI en el momento del ingreso en UCI, 13 (93,3%) lo habían sido en otro centro sanitario previo al traslado a UCI.

Tabla 14. Relación entre la procedencia de los pacientes y tiempos entre inicio de síntomas e ingreso con las diferentes olas de la pandemia

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Procedencia, n (%)								0,048
Urgencias	110 (25,9)	7 (21,9)	25 (20,2)	36 (30,5)	2 (18,2)	12 (24)	28 (31,5)	
Planta	235 (55,4)	14 (43,8)	70 (56,5)	67 (56,8)	8 (72,7)	31 (62)	45 (50,6)	
Otro centro	79 (18,6)	11 (34,4)	29 (23,4)	15 (12,7)	1 (9,1)	7 (14)	18 (18)	
Días síntomas a ingreso hospitalario	7 (5-9)	6,5 (4-9)	7 (4-8)	7 (5-10)	8 (4-10)	7 (5-9)	7 (5-10)	0,316
Días síntomas a ingreso UCI	8 (6-11)	8 (5-11)	8 (6-11)	9 (6-11)	1 (6-10)	8 (7-11)	9 (6,2-12)	0,357
Días entre ingreso hospital e ingreso UCI	2 (1-4)	3 (1-4)	3 (1-5)	2 (1-4)	3 (2-3)	2 (1-4)	2 (1-5)	0,716

Las variables cuantitativas se expresan como mediana (rango intercuartil).

RESULTADOS

Tabla 15. Relación entre el soporte respiratorio recibido antes y al ingreso en UCI según las diferentes olas de la pandemia

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Antes ingreso en UCI, n (%)								0,338
Oxígeno bajo flujo	304 (71,7)	24 (75)	100 (80,6)	72 (61)	7 (63,6)	43 (86)	58 (65,2)	
OAFCN	38 (9)	-	9 (7,3)	21 (17,8)	1 (9,1)	2 (4)	5 (5,6)	
CPAP	18 (4,2)	-	6 (4,8)	5 (4,2)	-	2 (4)	5 (5,6)	
BiPAP	51 (12)	1 (3,1)	6 (4,8)	18 (15,3)	3 (27,3)	3 (6)	20 (22,5)	
VMI	13 (3,1)	7 (21,9)	3 (2,4)	2 (1,7)	-	-	1 (1,1)	
Primer dispositivo en UCI, n (%)								0,677
OAFCN	12 (2,8)	8 (25)	1 (0,8)	1 (0,8)	-	2 (4)	-	
CPAP	317 (74,8)	6 (18,8)	105 (84,7)	95 (80,5)	7 (63,6)	36 (72)	68 (76,4)	
BiPAP	80 (18,9)	11 (34,4)	15 (12,1)	18 (15,3)	4 (36,4)	12 (24)	20 (22,5)	
VMI	15 (3,5)	7 (21,9)	3 (2,4)	4 (3,4)	-	-	1 (1,1)	

UCI: unidad cuidados intensivos; OAFCN: oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; BiPAP: doble nivel de presión positiva en la vía aérea; VMI: ventilación mecánica invasiva.

IV.3.4. Índices de gravedad

La media de los índices de gravedad medidos inicialmente muestra un valor de 11,4 - 30,3 - 52,3 para APACHE II, SAPS II y SAPS III, respectivamente. Los valores más altos de los tres índices se produjeron en la 1ª ola de la pandemia, siendo menores en el resto de la pandemia, con significación estadística (Tabla 16). La presencia de shock en el momento del ingreso en UCI era poco frecuente. Únicamente 11 (2,6%) de los pacientes lo presentaba, y aunque fue más frecuente en la primera ola (9,4%), no muestra significación estadística con el resto de las olas ($p = 0,147$). De igual forma, el nivel de disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA al ingreso y el valor máximo durante la estancia en UCI no difiere entre las olas ($p = 0,317$ y $p = 0,290$, respectivamente). Prácticamente, la mitad (51,4%) de los pacientes mostraban afectación respiratoria sin otros órganos alterados. La relación entre el número de órganos afectados durante la estancia en UCI y las diferentes olas de la pandemia muestra una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,032$). El número de órganos afectados fue mayor en la 1ª ola que en el resto de la pandemia. En este periodo, en el 18,8% de los casos se afectó un único órgano, en el 34,4% dos órganos, en 21,9% tres y cuatro órganos y en 3,1% de los casos cinco órganos. La 4ª ola fue la que mostró mayor frecuencia de afectación de un solo órgano (72,7%) seguido de la 5ª ola (60%) [Tabla 16]

IV.3.5. Pruebas de imagen

La afectación radiológica inicial mostraba un predominio de afectación difusa, con presencia de consolidaciones pulmonares en 3 o 4 cuadrantes en 369 (87%) casos (Tabla 17). La mayor afectación radiológica (3 o 4 cuadrantes) se mostró en las últimas olas: 90,9% en la 4ª ola, 90% en la 5ª ola y 100% en la 6ª ola ($p < 0,001$). Pese a ello la puntuación del índice Brixia no muestra diferencias significativas entre las olas ($p = 0,078$). La evolución posterior mostró que, tras el siguiente control radiográfico a las 24 horas, el empeoramiento de los infiltrados iniciales se produjo en el 76,4% de los casos, siendo más frecuente en las tres últimas olas de la pandemia ($p = 0,033$), con muy pocos casos de mejoría (3,3%) [Tabla 17].

Se realizó TAC a 67 (15,8%) pacientes durante su estancia en UCI, siendo más frecuente en las cuatro primeras olas ($p < 0,001$). Se realizó en 86 casos durante la estancia hospitalaria sin diferencias entre las olas ($p = 0,065$).

RESULTADOS

Tabla 16. Relación entre los parámetros de gravedad con las diferentes olas de la pandemia

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
APACHE II	11,4 ± 4,3	15,4 ± 5,3	11,5 ± 3,9	11,4 ± 3,9	10,1 ± 1,6	10,4 ± 3,8	10,7 ± 4,6	< 0,001
SAPS II	30,3 ± 9	35,4 ± 10	30,2 ± 9,2	30,8 ± 8,1	29,1 ± 6,3	26,4 ± 8,6	30,4 ± 9,1	0,001
SAPS-III	52,3 ± 9,9	54,3 ± 12,3	53,8 ± 9,5	51,6 ± 9,3	51,6 ± 8,5	47,8 ± 8,2	52,8 ± 10,6	0,008
Shock al inicio VNI, n (%)	11 (2,6)	3 (9,4)	5 (4)	-	-	1 (2)	2 (2,2)	0,147
SOFA al ingreso	3,6 ± 1,3	4,1 ± 1,6	3,6 ± 1,5	3,5 ± 0,9	3,6 ± 0,8	3,5 ± 1	3,7 ± 1,4	0,317
SOFA máximo UCI	5,8 ± 3,5	6,5 ± 3,2	5,4 ± 3,4	5,8 ± 3,3	4,4 ± 2,5	6 ± 4,3	6,2 ± 3,8	0,290
Órganos afectados UCI, n (%)								0,032
1	218 (51,4)	6 (18,8)	66 (53,2)	63 (53,4)	8 (72,7)	30 (60)	45 (50,6)	
2	86 (20,3)	11 (34,4)	29 (23,4)	19 (16,1)	2 (18,2)	8 (16)	45 (50,6)	
3	67 (15,8)	7 (21,9)	14 (11,3)	26 (22,0)	1 (9,1)	5 (10)	14 (15,7)	
4	37 (8,7)	7 (21,9)	10 (8,1)	8 (6,8)	-	3 (6)	9 (10,1)	
5	11 (2,6)	1 (3,1)	2 (1,6)	2 (1,7)	-	2 (4)	4 (4,5)	
6	5 (1,2)	-	3 (2,4)	-	-	2 (4)	-	

(APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS: Simplified Acute Physiologic Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment)

Tabla 17. Relación entre los parámetros radiográficos y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Afectación Rx tórax inicial, n (%)								< 0,001
1 – 2 cuadrantes	55 (13)	10 (31,3)	18 (14,5)	21 (17,8)	1 (9,1)	5 (10)	-	
3 – 4 cuadrantes	369 (87)	22 (68,8)	106 (85,5)	97 (82,2)	10 (90,9)	45 (90)	89 (100)	
Evolución Rx 24 horas, n (%)								0,033
Empeoramiento	324 (76,4)	20 (62,5)	87 (70,2)	91 (77,1)	10 (90,9)	44 (88)	72 (80,9)	
Sin cambios	86 (20,3)	11 (34,4)	28 (22,6)	23 (19,5)	6 (12)	6 (12)	17 (19,1)	
Mejoría	14 (3,3)	1 (3,1)	9 (7,3)	4 (3,4)	-	-	-	
Índice Brixia inicial*	9,3 ± 3,8		9,8 ± 4,1	9,4 ± 3,5	7,6 ± 3,8	8,0 ± 3	9,3 ± 3,5	0,078
TAC en UCI, n (%)	67 (15,8)	11 (34,4)	26 (21)	16 (13,6)	3 (27,3)	4 (8)	7 (7,9)	< 0,001
TAC en hospital, n (%)	86 (20,3)	11 (34,4)	30 (24,2)	19 (16,1)	4 (36,4)	5 (10)	17 (9,1)	0,065

Rx: radiografía; TAC: tomografía computarizada; UCI: unidad de cuidados intensivos.

* la puntuación Brixia se realizó en 284 pacientes, 90 en la segunda ola, 88 de la tercera, 10 en la cuarta, 37 en la quinta y 59 en la sexta.

IV.4. Parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios

Los principales parámetros fisiológicos analizados en todos los pacientes estudiados y su relación con las diferentes olas de la pandemia se muestran en la Tabla 18. La PaO₂/FiO₂ media era de 119 mmHg y la frecuencia respiratoria de 30 rpm. Aunque existía una relación significativa entre los niveles de lactato y las diferentes olas de la pandemia ($p = 0,001$), las diferencias son mínimas. Similares hallazgos se encuentran en la frecuencia cardiaca ($p = 0,049$), la presión arterial media ($p = 0,007$) y el bicarbonato sérico ($p < 0,001$). La ratio PaO₂/FiO₂ también muestra diferencias significativas en relación con las olas de la pandemia, con un nivel más bajo de oxigenación en la 3ª, 5ª y 6ª ola, y mejor oxigenación en la 1ª ($p < 0,001$).

Durante la 4ª y 6ª ola ningún paciente recibió tratamiento con OAFN como tratamiento de primera línea (Tabla 19). En estos pacientes, la frecuencia respiratoria media era de 28 rpm y la PaO₂/FiO₂ de 145 mmHg. Ningún parámetro de los analizados difiere entre las diferentes olas de la pandemia.

En el grupo de pacientes con VNI (CPAP o BiPAP) utilizada como tratamiento de primera línea (Tabla 20), la frecuencia respiratoria era de 30 rpm y la PaO₂/FiO₂ de 118 mmHg. Entre los parámetros analizados, las diferencias más importantes se muestran en los valores de frecuencia respiratoria, con mayor frecuencia en la 1ª ola y, sobre todo en la 4ª ola junto con menos nivel de PaCO₂ en ambas olas ($p = 0,042$ y $p = 0,001$, respectivamente), también muestra diferencias el nivel de PaO₂/FiO₂ con un menor valor en la 3ª ola (112 mmHg), 5ª ola (115 mmHg) y 6ª ola (118 mmHg); ($p = 0,007$). El nivel de bicarbonato también difiere significativamente, siendo menor en la 1ª y 4ª ola ($p < 0,001$).

Tabla 18. Relación entre los parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos con las diferentes olas de la pandemia en todos los pacientes.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Escala Coma Glasgow	14,9 ± 0,5	14,9 ± 0,1	14,9 ± 0,4	14,9 ± 0,5	15 ± 0,0	15 ± 0,0	14,8 ± 0,9	0,845
Lactato, mmol/l	1,6 ± 0,6	1,7 ± 0,7	1,8 ± 0,7	1,5 ± 0,5	1,8 ± 0,2	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,001
FC, lpm	87,8 ± 16,5	95,2 ± 12,6	84,9 ± 16,4	88,2 ± 16,5	85,7 ± 14,4	89,8 ± 20,2	87,9 ± 15,1	0,049
PAs, mmHg	129,8 ± 18,7	125,5 ± 25	128,9 ± 17,6	133,6 ± 17,8	127,0 ± 15,7	131,0 ± 18,5	127,2 ± 18,6	0,106
PAm, mmHg	89,4 ± 13,6	85,8 ± 18	88,4 ± 13,5	93,4 ± 12,2	90,7 ± 7,3	86,7 ± 13,1	88,3 ± 13,7	0,007
FR, rpm	30,4 ± 6,2	31,9 ± 4,5	30,6 ± 6,6	30,5 ± 6,5	34,0 ± 2,7	28,7 ± 5,7	29,8 ± 6,1	0,083
pH	7,43 ± 0,06	7,43 ± 0,04	7,42 ± 0,07	7,43 ± 0,06	7,44 ± 0,03	7,43 ± 0,04	7,42 ± 0,06	0,612
PaO2/FiO2, mmHg	119,3 ± 26,2	131,1 ± 32,4	124,8 ± 27,4	111,9 ± 21,8	121,1 ± 28,3	115,6 ± 27,7	119,0 ± 26,2	< 0,001
PaCO2, mmHg	36,2 ± 8,6	37,4 ± 9,1	36,7 ± 12,6	34,9 ± 5,9	33,2 ± 3,8	35,8 ± 3,9	37,7 ± 6,6	0,176
Bicarbonato, mmol/l	23,9 ± 2,7	23,8 ± 2,5	23,7 ± 2,6	23,2 ± 2,7	22,4 ± 2,4	24,2 ± 2,4	25,0 ± 2,6	< 0,001

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar.

mmol/l: milimoles por litro; FC: frecuencia cardíaca, Pas: presión arterial sistólica; PAm: presión arterial media; FR: frecuencia respiratoria; PaO2: presión parcial de oxígeno; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; PaCO2: presión arterial CO2.

RESULTADOS

Tabla 19. Relación entre los parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos con las diferentes olas de la pandemia en los pacientes con OAFCN.

	Todos (n = 12)	1ª (n = 8)	2ª (n = 1)	3ª (n = 1)	5ª (n = 2)	Valor p
Escala Coma Glasgow	15 ± 0	15 ± 0	15	1	15 ± 0	1,000
Lactato, mmol/l	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	2	1	1,6 ± 0,2	0,218
FC, lpm	91,4 ± 11,5	93,1 ± 10,3	80	80	96 ± 19,7	0,389
PAs, mmHg	134,9 ± 15,7	135,7 ± 18,5	120	142	135,5 ± 4,9	0,452
PAm, mmHg	88,1 ± 10,2	87,6 ± 11,2	90	100	83,5 ± 9,1	0,453
FR, rpm	27,8 ± 4,7	29,0 ± 1,7	20	18	32 ± 4,2	0,119
pH	7,44 ± 0,02	7,44 ± 0,02	7,50	7,44	7,45 ± 0,01	0,283
PaO2/FiO2	144,9 ± 30	153,6 ± 29,7	110	165	117,5 ± 4,9	0,257
PaCO2, mmHg	33,9 ± 1,9	34,2 ± 1,8	30	35	34 ± 0	0,322
Bicarbonato, mmol/l	23,9 ± 1,5	24 ± 1,9	24	23,1	24 ± 0	0,840

Las variables cuantitativas se expresan como medias desviación estándar.

mmol/l: milimoles por litro; FC: frecuencia cardiaca, Pas: presión arterial sistólica; PAm: presión arterial media; FR: frecuencia respiratoria; PaO2: presión parcial de oxígeno; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono.

Tabla 20. Relación entre los parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos con las diferentes olas de la pandemia en los pacientes con VNI de primera línea.

	Todos (n = 397)	1ª (n = 17)	2ª (n = 120)	3ª (n = 113)	4ª (n = 11)	5ª (n = 48)	6ª (n = 88)	Valor p
Escala Coma Glasgow	14,9 ± 0,4	15,0 ± 0,0	15,0 ± 0,0	14,9 ± 0,3	15,0 ± 0,0	15,0 ± 0,0	14,8 ± 0,9	0,674
Lactato, mmol/l	1,6 ± 0,6	1,7 ± 0,6	1,8 ± 0,7	1,5 ± 0,5	1,8 ± 0,2	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5	< 0,001
FC, lpm	86,9 ± 15,9	95,6 ± 13,8	84,4 ± 16,1	87,0 ± 14,9	85,7 ± 14,4	89,6 ± 20,4	87,2 ± 13,9	0,093
PAs, mmHg	130,5 ± 17,5	129,0 ± 25,3	130,2 ± 16,0	133,4 ± 17,0	127,0 ± 15,7	130,8 ± 18,9	127,6 ± 18,2	0,316
PAm, mmHg	90,2 ± 12,9	93,4 ± 16,7	89,2 ± 12,7	93,3 ± 12,0	90,7 ± 7,3	86,8 ± 13,3	88,7 ± 13,3	0,023
FR, rpm	30,4 ± 6,2	32,8 ± 5,3	30,9 ± 6,4	30,3 ± 6,3	34,0 ± 2,7	28,6 ± 5,7	29,9 ± 6,2	0,042
pH	7,43 ± 0,05	7,44 ± 0,05	7,43 ± 0,06	7,44 ± 0,04	7,44 ± 0,03	7,43 ± 0,05	7,43 ± 0,05	0,263
PaO2/FiO2	118,6 ± 25,7	123,6 ± 32,0	125,0 ± 27,6	112,2 ± 21,1	121,3 ± 28,3	115,5 ± 28,3	118,6 ± 23,6	0,007
PaCO2, mmHg	37,2 ± 5,2	33,1 ± 3,7	35,6 ± 6,4	34,3 ± 4,3	33,1 ± 3,8	35,8 ± 4,0	37,2 ± 5,2	0,001
Bicarbonato, mmol/l	23,8 ± 2,7	22,9 ± 2,9	23,6 ± 2,6	23,3 ± 2,7	22,4 ± 2,4	24,2 ± 2,4	24,9 ± 2,7	< 0,001

Las variables cuantitativas se expresan como medias desviación estándar.

mmol/l: milimoles por litro; FC: frecuencia cardíaca; Pas: presión arterial sistólica; PAm: presión arterial media; FR: frecuencia respiratoria; PaO2: presión parcial de oxígeno; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono.

RESULTADOS

Las variables fisiológicas de los pacientes que recibieron VNI postextubación se muestran en la Tabla 21. La frecuencia respiratoria de los pacientes era de 27 rpm y la PaO₂/FiO₂ de 178 mmHg. Excepto el nivel de lactato y bicarbonato sérico, ninguna de las variables muestra diferencias significativas entre las diferentes olas de la pandemia. Durante la 4ª ola ningún paciente precisó VNI postextubación.

Durante la 4ª y 5ª ola de la pandemia no hubo ningún paciente que recibiera intubación endotraqueal y VMI como primera línea de tratamiento (Tabla 22). Estos pacientes con VMI de primera línea presentaban al ingreso nivel de lactato de 2,5 mmol/l y presión arterial media de 109 mmHg, con pH de 7.30 y PaO₂/FiO₂ de 117 mmHg. Únicamente dos variables difieren significativamente entre las olas de la pandemia, el nivel de presión arterial media, con valores más bajos en la 2ª y 6ª ola ($p = 0,025$) y la frecuencia respiratoria con mayor valor en la 1ª y 3ª ola ($p = 0,030$).

IV.5. Modos, interfaz y parámetros respiratorios

Los modos, interfaz y parámetros ventilatorios utilizados se muestran en la Tabla 23. Entre los 408 pacientes con VNI de inicio o tras fracaso de OAFCN, el modo inicial de terapia ventilatoria fue el modo CPAP (65,9%), con un mínimo de uso en la 1ª ola (45,8%) y máximo en la 2ª ola (87,6%) y 3ª ola (84,2%) [$p = 0,037$]. Sin embargo, el modo final fue similar, con un 48,8% de CPAP y 51,2% de BiPAP, sin mostrar diferencias significativas entre las olas ($p = 0,100$). Durante la estancia en UCI, se utilizó CPAP en el 83% de los pacientes y BiPAP en el 59,1%. Este último modo ventilatorio se ha ido utilizando más frecuentemente en las tres últimas olas ($p = 0,002$).

La mayoría de los pacientes han recibido mascarilla total face tanto al inicio (99,8%) como al final de la terapia (98,5%).

Los niveles de presiones positivas inspiratorias y espiratorias, iniciales y máximas, muestran diferencias significativas según las diferentes olas de la pandemia, pero con mínimas diferencias absolutas.

La FiO₂ inicial y máxima utilizadas en la VNI fue de $67,6 \pm 11,5$ y $77,7 \pm 17,1$ respectivamente, sin diferencias significativas entre las olas.

Tabla 21. Relación entre los parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos con las diferentes olas de la pandemia en los pacientes con VNI postextubación.

	Todos (n = 55)	1ª (n = 10)	2ª (n = 15)	3ª (n = 19)	5ª (n = 3)	6ª (n = 8)	Valor p
Escala Coma Glasgow	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	1
Lactato, mmol/l	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,6	1,0 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,1	1,3 ± 0,3	< 0,001
FC, lpm	97,9 ± 10,9	97,2 ± 12,8	95,0 ± 11,4	99,8 ± 11,9	100 ± 10	98,7 ± 3,5	0,773
PAs, mmHg	139,2 ± 24,5	160,5 ± 40,9	135,0 ± 25,4	135,8 ± 10,8	133,3 ± 15,2	130,8 ± 6,6	0,046
PAm, mmHg	90,6 ± 16,0	87,6 ± 18,0	95,8 ± 20,7	91,2 ± 13,6	88,3 ± 7,6	84,3 ± 9,2	0,527
FR, rpm	26,7 ± 4,4	27,7 ± 6,1	27,0 ± 5,0	26,3 ± 3,4	28,6 ± 3,7	25,0 ± 3,3	0,673
pH	7,41 ± 0,04	7,41 ± 0,05	7,39 ± 0,05	7,42 ± 0,03	7,45 ± 0	7,42 ± 0,02	0,135
PaO2/FiO2	177,6 ± 22,3	168,7 ± 23,6	188,2 ± 19,5	172,8 ± 22,6	172,3 ± 22,2	193,3 ± 19,8	0,119
PaCO2, mmHg	37,9 ± 5,4	35,7 ± 6,9	39,0 ± 6,8	38,2 ± 3,5	34,6 ± 2,0	39,2 ± 4,8	0,428
Bicarbonato, mmol/l	26,0 ± 3,1	23,7 ± 4,0	27,4 ± 4,1	25,8 ± 0,9	26,2 ± 0,6	26,9 ± 1,4	0,042

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar.

mmol/l: milimoles por litro; FC: frecuencia cardiaca, Pas: presión arterial sistólica; PAm: presión arterial media; FR: frecuencia respiratoria; PaO2: presión parcial de oxígeno; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono.

RESULTADOS

Tabla 22. Relación entre los parámetros neurológicos, respiratorios y hemodinámicos con las diferentes olas de la pandemia en los pacientes con VMI de primera línea.

	Todos (n = 15)	1ª (n = 7)	2ª (n = 3)	3ª (n = 4)	6ª (n = 1)	Valor p
Escala Coma Glasgow	14,2 ± 1,4	14,8 ± 0,3	13,3 ± 2,8	13,5 ± 1,2	15	0,218
Lactato, mmol/l	2,5 ± 0,9	2,4 ± 0,9	2,6 ± 0,6	2,3 ± 0,9	4	0,491
FC, lpm	109,4 ± 21,1	96,5 ± 13,6	107,0 ± 15,7	125,0 ± 20,8	144	0,107
PAs, mmHg	107,9 ± 31,3	105,1 ± 21,6	80 ± 10	138,2 ± 38,1	90	0,052
PAm, mmHg	70 ± 19,1	65,4 ± 11,3	55 ± 5	93,2 ± 19	55	0,025
FR, rpm	31,9 ± 7,5	32,8 ± 3,7	23 ± 8,8	38,7 ± 4,7	25	0,030
pH	7,30 ± 0,15	7,40 ± 0,03	7,21 ± 0,23	7,24 ± 0,17	7,17	0,249
PaO2/FiO2	117,4 ± 29,0	123,8 ± 27,8	125 ± 24,5	90,2 ± 17,1	158	0,153
PaCO2, mmHg	59,4 ± 29,2	51,4 ± 9,2	81,3 ± 65,5	53 ± 14,3	75	0,567
Bicarbonato, mmol/l	25,1 ± 3,2	25,6 ± 0,8	26,8 ± 5,2	22,6 ± 3,9	27	0,377

Las variables cuantitativas se expresan como medias ± desviación estándar.

mmol/l: milimoles por litro; FC: frecuencia cardiaca, Pas: presión arterial sistólica; PAm: presión arterial media; FR: frecuencia respiratoria; PaO2: presión parcial de oxígeno; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono.

Tabla 23. Relación entre modos, interfaz y parámetros respiratorios con las diferentes olas de la pandemia en los pacientes con VNI de primera línea/tras fracaso de OAFCN.

	Todos (n = 408)	1ª (n = 24)	2ª (n = 121)	3ª (n = 114)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 88)	Valor p
Modo inicial, n (%)								0,037
CPAP	317 (65,9)	11 (45,8)	106 (87,6)	96 (84,2)	7 (63,6)	39 (78)	58 (65,9)	
BiPAP	91 (34,1)	13 (54,2)	15 (12,4)	18 (15,8)	4 (36,4)	11 (22)	30 (34,1)	
Modo final, n (%)								0,100
CPAP	199 (48,8)	13 (54,2)	67 (55,4)	55 (48,2)	5 (45,5)	16 (32)	43 (48,9)	
BiPAP	209 (51,2)	11 (45,8)	54 (44,6)	59 (51,8)	6 (54,5)	34 (68)	45 (51,1)	
Modo durante estancia, n (%)								0,002
CPAP	355 (83)	13 (54,2)	109 (90,1)	103 (90,4)	9 (81,8)	41 (82)	80 (89,9)	
BiPAP	241 (59,1)	13 (54,2)	59 (48,8)	66 (57,9)	7 (63,6)	37 (74)	59 (67)	
Interfaz inicial, n (%)								0,130
Oronasal	1 (0,2)	1 (4,2)	-	-	-	-	-	
Total	407 (99,8)	23 (95,8)	121 (100)	114 (100)	11 (100)	50 (100)	88 (100)	
Interfaz final, n (%)								0,118
Nasal	1 (0,2)	-	1 (0,8)	-	-	-	-	
Total, face	402 (98,5)	24 (100)	120 (99,2)	109 (95,6)	11 (100)	50 (100)	88 (100)	
Infranasal	5 (1,2)	-	-	5 (4,4)	-	-	-	
EPAP inicial, cmH₂O	12,2 ± 1,1	12,6 ± 1,8	12,2 ± 0,9	12,5 ± 1,3	11,6 ± 0,8	11,9 ± 0,7	11,7 ± 0,9	< 0,001
IPAP inicial, cmH₂O	15,6 ± 1,9	16,6 ± 1,6	16 ± 1,6	16,7 ± 2,9	14,5 ± 1,9	14,5 ± 0,9	14,9 ± 1,1	0,002
FiO₂ inicial, cmH₂O	67,6 ± 11,5	75 ± 15,9	66,9 ± 10,3	67,6 ± 11,5	66,8 ± 13,8	67,1 ± 8,9	66,7 ± 12,1	0,052
EPAP máxima, cmH₂O	12,8 ± 1,3	13,7 ± 1,3	13,1 ± 1,3	13,1 ± 1,4	12,7 ± 1	12,8 ± 1	11,9 ± 1,1	< 0,001
IPAP máxima, cmH₂O	16,7 ± 1,9	17,2 ± 1,9	17,7 ± 2	17,6 ± 1,7	15,7 ± 1,4	15,7 ± 1,3	15,7 ± 1,2	< 0,001
FiO₂ máxima, %	77,7 ± 17,1	72,5 ± 16,2	75,9 ± 15,4	79,4 ± 16,5	73,6 ± 12,2	79,6 ± 15,7	77,6 ± 21,2	0,588

Las variables cuantitativas se muestran como medias ± desviación estándar. BiPAP: doble nivel de presión positiva inspiratoria; cmH₂O: centímetros de agua; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EPAP: presión positiva en la vía aérea durante espiración; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IPAP: presión positiva en la vía aérea durante la inspiración.

RESULTADOS

Los modos, interfaz y parámetros ventilatorios utilizados en la VNI postextubación se muestran en la Tabla 24. El modo inicial de terapia fue BiPAP en los 55 pacientes con VNI postextubación. El modo final predominante fue BiPAP en el 87,3% de los casos y CPAP en el 12,7%, sin diferencias según la ola ($p = 0,597$). Todos los pacientes recibieron mascarilla total face al inicio y el 96,4% al final. Los niveles de presiones positivas inspiratorias y espiratorias, iniciales y máximas, así como los niveles de FiO₂, no muestran diferencias significativas según las diferentes olas de la pandemia.

IV.6. Uso y duración de los diferentes soportes respiratorios

En la Tabla 25 se muestra el uso de los diferentes dispositivos respiratorios utilizados por los pacientes durante su estancia, así como, la duración en días y horas.

El uso de OAFN utilizado como primera opción de tratamiento fue bajo, únicamente 12 (2,8%) pacientes fueron tratados con esta modalidad. Mientras que el uso de OAFN fue más frecuente en la 1ª ola (25%), posteriormente el uso fue muy poco frecuente ($p = 0,001$). Sin embargo, el uso de OAFN durante la estancia en UCI, alternando con la VNI, fue muy frecuente (84,4% de los pacientes), en todas las olas y sin diferencias entre ellas. Ni la duración en horas y días, ni la duración del OAFN como primera línea de tratamiento o durante la estancia en UCI difirió entre las olas de la pandemia.

El uso de CPAP como primera línea de tratamiento fue utilizada en 317 (74,8%) pacientes, con una menor tasa de uso en la 1ª ola (18,8%), pero sin alcanzar la significación estadística. Aunque los días de tratamiento no variaron entre las olas, la duración en horas mostró diferencias entre ellas, con menor duración en la 1ª ola de la pandemia. Ni el uso de BiPAP como primera línea de tratamiento, ni la duración de la terapia, en días u horas, varió con las olas. El uso de VNI (CPAP o BiPAP) como primera línea de tratamiento (397 casos, 93,6%) o como terapia de primera línea o tras el fracaso del OAFN (408 casos, 96,2%) difirió según las olas de tratamiento, con una menor tasa de uso en la 1ª ola (53,1% y 75%, respectivamente) y con un incremento en las siguientes olas ($p < 0,001$, en ambos casos). En ningún caso la duración en días varió según la ola, pero si la duración en horas, con una menor duración en la 1ª ola tanto con VNI utilizada como primera línea o tras fracaso del OAFN.

Hubo 114 pacientes que recibieron tratamiento con intubación endotraqueal y VMI. De ellos, 15, fueron intubados como primera línea de tratamiento y 99 tras fracaso de la VNI. De los 114 pacientes, 52 (45,6%) fallecieron durante la VMI, 7 fueron extubados de forma exitosa, sin precisar DRNI y 55 casos precisaron VNI post-extubación. De estos, 8 (14,5%) pacientes

recibieron VNI por presentar IRA postextubación, 19 (34,5%) VNI facilitadora del destete de la VMI y 28 (50,9%) para prevenir la IRA postextubación. El uso de VNI postextubación fue más elevado en las primeras tres olas de la pandemia ($p = 0,037$) Ni la duración en días o en horas variaron durante las diferentes olas.

Aunque la VMI utilizada como primera línea disminuyó de forma significativa a lo largo de la pandemia ($p = 0,001$), ni la VMI tras fracaso de la VNI ni globalmente el uso de VMI (primera línea o tras fracaso de dispositivo no invasivo) difirieron entre las olas. En ningún caso, la duración de la VMI en días u horas difirieron entre los pacientes con VMI utilizada como primera línea ($p = 0,197$ y $p = 0,201$, respectivamente), VMI tras fracaso de la VNI ($p = 0,323$ y $p = 0,315$, respectivamente) y el uso de VMI global ($p = 0,435$ y $p = 0,365$, respectivamente).

RESULTADOS

Tabla 24. Relación entre modos, interfaz y parámetros respiratorios con las diferentes olas de la pandemia en los pacientes con VNI postextubación.

	Todos (n = 55)	1ª (n = 10)	2ª (n = 15)	3ª (n = 19)	5ª (n = 3)	6ª (n = 8)	Valor p
Modo inicial BiPAP, n (%)	55 (100)	10 (100)	15 (100)	19 (100)	3 (100)	8 (100)	-
Modo final, n (%)							0,597
CPAP	7 (12,7)	-	3 (20)	3 (15,8)	-	1 (12,5)	
BiPAP	48 (87,3)	10 (80)	12 (80)	16 (84,2)	3 (100)	7 (87,5)	
Modo durante estancia, n (%)							0,597
CPAP	7 (12,7)	-	3 (20)	3 (15,8)	-	1 (12,5)	
BiPAP	55 (100)	10 (100)	15 (100)	19 (100)	3 (100)	8 (100)	-
Interfaz inicial Total, n (%)	55 (100)	10 (100)	15 (100)	19 (100)	3 (100)	8 (100)	-
Interfaz final, n (%)							0,863
Nasal	1 (1,8)	-	-	1 (5,3)	-	-	
Total	53 (96,4)	10 (100)	15 (100)	17 (89,5)	3 (100)	8 (100)	
Infranasal	1 (1,8)	-	-	1 (5,3)	-	-	
EPAP inicial, cmH₂O	7,5 ± 0,7	7,5 ± 0,7	7,5 ± 0,6	7,6 ± 0,7	7,7 ± 0,6	7,5 ± 0,8	0,984
IPAP inicial, cmH₂O	14,9 ± 1,9	13,8 ± 1,5	15,1 ± 1,9	15,4 ± 2	15,3 ± 2,3	15 ± 1,5	0,306
FiO₂ inicial, cmH₂O	52,2 ± 8,1	52 ± 5,9	54,7 ± 9,9	50,5 ± 6,6	53,3 ± 5,8	51,2 ± 11,2	0,687
EPAP máxima, cmH₂O	7,9 ± 1,1	7,8 ± 0,8	8,2 ± 1,4	7,9 ± 1	8,3 ± 0,6	7,7 ± 1,1	0,809
IPAP máxima, cmH₂O	15,7 ± 1,7	14,8 ± 1,1	16,2 ± 1,7	15,6 ± 2,1	16 ± 2	16 ± 1,5	0,327
FiO₂ máxima, %	54,4 ± 9,6	54 ± 6,5	59,3 ± 11	52,1 ± 7,5	56,7 ± 5,7	50 ± 13,1	0,139

Las variables cuantitativas se muestran como medias ±desviación estándar. BiPAP: doble nivel de presión positiva inspiratoria; cmH₂O: centímetros de agua; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EPAP: presión positiva en la vía aérea durante espiración; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IPAP: presión positiva en la vía aérea durante la inspiración.

Tabla 25. Relación entre el uso y duración de los diferentes soportes respiratorios y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
OAFCN 1ª línea, n (%)	12 (2,8)	8 (25)	1 (0,8)	1 (0,8)	-	2 (4)	-	0,001
Días	1 (1-1)	1 (1-1)	1*	1*		1**		0,919
Horas	12(10-16)	12 (7-20,2)	10*	12*		12**		0,842
OAFCN durante UCI, n (%)	358 (84,4)	24 (75)	108 (87,1)	98 (83,1)	10 (90,9)	43 (86)	75 (84,3)	0,714
Días	3 (2-5)	3 (2,5-4,5)	4 (2-5)	4 (2-6)	3,5 (3-4,5)	3 (2-5)	3 (2-6)	0,879
Horas	59 (35-89)	38 (16-53,4)	58 (35-86)	66,5 (38,7-99,2)	65 (59-99)	59 (35-90)	59 (35-96)	0,005
CPAP 1ª línea, n (%)	317 (74,8)	6 (18,8)	105 (84,7)	95 (80,5)	7 (63,6)	36 (72)	68 (76,4)	0,109
Días	5 (3-8)	1,5 (1-2,2)	5 (3-7)	5 (2-9)	5 (3-8)	4 (3-7,5)	4,5 (3-8,7)	0,136
Horas	80 (49-131)	27 (21-39)	72 (52-120)	88 (48-155)	92 (56-150)	86 (50-137,7)	88 (58-138,7)	0,011
BiPAP 1ª línea, n (%)	80 (18,9)	11 (34,4)	15 (12,1)	18 (15,3)	4 (36,4)	12 (24)	20 (22,5)	0,260
Días	4 (2,2-6,7)	4 (2-8)	4 (3-8)	4 (2-7)	4,5 (4-5,7)	3 (3-4,7)	3,5 (2,2-5,7)	0,663
Horas	75,5 (48-109)	72 (30-80)	70 (46-171)	80 (48-125)	85 (81-119)	65 (51-89,2)	77 (42,2-99,5)	0,473
VNI 1ª línea, n (%)	397 (93,6)	17 (53,1)	120 (96,8)	113 (95,8)	11 (100)	48 (96)	88 (98,9)	< 0,001
Días	4 (3-7)	2 (1-6,5)	5 (3-7)	5 (2-8)	5 (3-7)	4 (3-6,7)	4 (3-7,7)	0,494
Horas	76 (48-127)	40 (24-74,5)	71 (50,5-120)	86 (48-144,5)	88 (58-144)	84 (50-118)	84 (58-125,7)	0,026
VNI tratamiento IRA, n (%)	408 (96,2)	24 (75)	121 (97,6)	114 (96,6)	11 (100)	50 (100)	88 (98,9)	< 0,001
Días	4 (3-7)	3 (1,2-6,5)	5 (3-7)	5 (2-8)	5 (3-7)	4 (3-6)	4 (3-8)	0,414
Horas	76 (48-124)	52 (25-75)	70 (50-120)	84 (48-144)	88 (58-144)	84 (54-117)	84 (58-126)	0,007
VNI postextubación n (%)⁽¹⁾	55 (88,7)	10 (100)	15 (93,8)	19 (90,5)	-	3 (60)	8 (80)	0,037
Días	2 (1-3)	2(2-3,5)	2 (1-3)	2 (1-5)		2 (1-	1,5 (1-2)	0,372
Horas	36 (24-48)	33 (30-39,5)	36 (24-48)	48 (25-76)		32 (24-	29,5 (24-45)	0,422

RESULTADOS

Tabla 25. Relación entre el uso y duración de los diferentes soportes respiratorios y las diferentes olas de la pandemia. (Continuación)

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
VMI 1ª línea, n (%)	15 (3,5)	7 (21,9)	3 (2,4)	4 (3,4)	-	-	1 (1,1)	0,001
Días	9 (6-17)	9 (8,5-16,5)	6 (3,5-7,5)	13 (6,5-20)				0,197
Horas	215 (140-415)	221 (202-395)	140 (81-178)	313,5 (157-475)				0,201
VMI tras fracaso VNI, n (%) ⁽²⁾	99 (86,8)	4 (66,7)	24 (85,7)	32 (86,5)	1 (100)	11 (84,6)	27 (93,1)	0,201
Días	13 (6-29)	15 (7,5-33)	11,5 (6,2-31)	10 (6-25)		6 (4-25)	18 (7-41)	0,323
Horas	311 (144-693)	360 (180-791)	277 (149,5-731)	236 (142-601)		144 (96-600)	432 (168-979)	0,315
VMI estancia UCI, n (%)	114 (26,9)	11 (34,4)	27 (21,8)	36 (30,5)	1 (9,1)	1 (22)	28 (31,5)	0,650
Días	12,5 (6-27,2)	15 (9-17)	10 (6-29)	10 (6-24,5)		10 (6-25)	17 (7-40,7)	0,435
Horas	275 (143-654)	360 (215-415)	240 (140-690)	235,5 (141,5-591)		144 (96-600)	498 (166-954)	0,365

Las variables se expresan como medianas (rango intercuartil).

* la duración es única al ser un único paciente.

** únicamente dos pacientes, ambos con 1 día y 12 horas de OAFCN.

(1) sobre 62 extubaciones. (2) sobre 114 fracasos de la VNI utilizada como 1ª línea o tras fracaso de OAFCN.

IV.7. Complicaciones

IV.7.1. Complicaciones de los dispositivos respiratorios

Desarrollaron complicaciones relacionadas con el dispositivo, 48 (13,3%) pacientes con OAFCN, sin diferencias significativas entre las olas ($p = 0,205$) [Tabla 26]. Las complicaciones más frecuentes fueron el calor excesivo (20 casos, 5,6%), la intolerancia (17 casos, 4,7%), la claustrofobia-disconfort (9 casos, 2,5%) y úlcera nasal (2 casos, 0,6%). Ninguna de las complicaciones se relacionó significativamente con las diferentes olas.

Tabla 26. Relación entre complicaciones del OAFCN y las diferentes olas de la pandemia

	Todos (n = 360)	1ª (n = 25)	2ª (n = 109)	3ª (n = 98)	5ª (n = 43)	6ª (n = 75)	Valor p
Pacientes con complicaciones OAFCN, n (%)	48 (13,3)	4 (16)	17 (15,6)	14 (14,3)	6 (14,0)	7 (9,3)	0,205
Disconfort-claustrofobia	9 (2,5)	2 (8)	1 (0,9)	3 (3,1)	2 (4,7)	1 (1,3)	0,322
Intolerancia total	17 (4,7)	-	9 (8,3)	6 (6,1)	1 (2,3)	1 (1,3)	0,176
Calor excesivo	20 (5,6)	2 (8)	7 (6,4)	3 (3,1)	3 (7)	5 (6,7)	0,772
Úlcera nasal	2 (0,6)	-	-	2 (2)	-	-	0,372

(OAFCN: oxígeno a alto flujo mediante cánula nasal)

En los pacientes con VNI postextubación, las complicaciones relacionadas con la VNI las presentaron 7 (12,7%) pacientes (Tabla 27). Hubo 3 (5,5%) casos de irritación ocular, 3 (5,5%) casos de distensión gástrica y 4 (7,3%) casos de claustrofobia. En ningún caso hubo relación entre complicaciones y olas.

Tabla 27. Relación entre la presencia de complicaciones relacionadas con la VNI utilizada en el periodo postextubación y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n= 55)	1ª (n= 10)	2ª (n= 15)	3ª (n= 19)	5ª (n= 3)	6ª (n= 8)	Valor p
Pacientes con complicaciones, n (%)	7 (12,7)	1 (10)	3 (20)	2 (10,5)	-	1 (12,5)	0,861
Irritación ocular, n (%)	3 (5,5)	-	1 (6,7)	1 (5,3)	-	1 (12,5)	0,815
Distensión gástrica, n (%)	3 (5,5)	-					0,535
Claustrofobia, n (%)	4 (7,3)	1 (10)	2 (13,3)	1 (5,3)	-	-	0,753

RESULTADOS

Presentaron complicaciones relacionadas con la VNI utilizada como primera línea de tratamiento o tras fracaso de OAFN, 108 (26,5%) pacientes (Tabla 28). Las complicaciones más frecuentes fueron la presencia de claustrofobia (94 casos, 23%), barotrauma (51 casos, 12,5%), distensión gástrica (12 casos, 2,9%), irritación ocular (11 casos, 2,7%), intolerancia total a la VNI (7 casos, 1,7%), neumonía nosocomial (4 casos, 1%), vómitos (3 casos, 0,7%), lesión cutánea nasofrontal (2 casos, 0,5%) e hinchazón de parótida (1 caso, 0,2%). Ni la presencia de complicaciones, ni ninguna de ella en particular se relaciona estadísticamente con las olas de la pandemia.

IV.7.2. Desarrollo de complicaciones infecciosas

Al ingreso en UCI, se diagnosticó infección bacteriana concomitante en 10 (2,4%) de los pacientes, sin relación con la ola ($p = 0,771$) [Tabla 29].

Durante la estancia en UCI, 140 (33%) de los pacientes desarrolló infección nosocomial. En la Tabla 29 se muestra las diferentes infecciones nosocomiales, colonización o contaminación microbiológica de líquidos u órganos, y la reactivación de virus. Los pacientes con infección nosocomial fueron menos frecuentes en la 4ª y 5ª ola, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,053$). Sin embargo, la bacteriemia relacionada con catéter venoso si se relacionaba con las olas de la pandemia, siendo más frecuente en la 1ª ola (21,9%) y en la 6ª ola (24,7%) [$p = 0,033$]. De igual forma la NAVM fue más frecuente en la 6ª ola, afectando al 15,7% de los pacientes ($p < 0,001$). Tanto la colonización/contaminación por cocos Gram positivos de hemocultivos como la colonización por levaduras fueron frecuente en los pacientes analizados (20,3% y 11,3%, respectivamente) sin diferencias estadísticas entre las olas. El síndrome febril tratado con antibióticos sin aislamiento microbiológico fue frecuente (19,8%), pero sin diferencias entre las olas. Hubo 3 casos de reactivación de CMV detectado por seroconversión, en los tres casos se presentaron úlceras colónicas sangrantes.

Tabla 28. Relación entre la presencia de complicaciones relacionadas con la VNI de primera línea o tras fracaso del OAFN y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 408)	1ª (n = 24)	2ª (n = 121)	3ª (n = 114)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 88)	Valor p
Pacientes con complicaciones, n (%)	108 (26,5)	7 (29,2)	32 (26,4)	31 (27,2)	2 (18,2)	18 (36)	18 (20,5)	0,563
Claustrofobia, n (%)	94 (23)	6 (25)	27 (22,3)	26 (22,8)	2 (18,2)	14 (28)	18 (20)	0,917
Barotrauma, n (%)	51 (12,5)	2 (8,3)	11 (9,1)	19 (16,2)	1 (9,1)	9 (18)	9 (10,2)	0,635
Distensión gástrica, n (%)	12 (2,9)	-	1 (0,8)	7 (6,1)	-	2 (4)	2 (2,3)	0,535
Irritación ocular, n (%)	11 (2,7)	-	3 (2,5)	7 (6,1)	-	1 (2)	-	0,226
Intolerancia total, n (%)	7 (1,7)	-	3 (2,5)	2 (1,8)	-	1 (2)	1 (1,1)	0,724
Neumonía, n (%)	4 (1)	-	-	3 (2,6)	-	1 (2)	-	0,995
Vómitos, n (%)	3 (0,7)	-	3 (2,5)	-	-	-	-	0,114
Lesión cutánea nasofrontal, n (%)	2 (0,5)	-	2 (1,7)	-	-	-	-	0,198
Hinchazón parótida, n (%)	1 (0,2)	-	-	-	-	1 (2)	-	0,354

RESULTADOS

Tabla 29. Relación entre el desarrollo de complicaciones infecciosas y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Infección bacteriana al ingreso UCI, n (%)	10 (2,4)	-	3 (2,4)	4 (3,4)	-	-	3 (3,4)	0,771
Pacientes con infección nosocomial, n (%)	140 (33)	9 (28,1)	32 (25,8)	46 (39,9)	1 (9,1)	13 (26)	39 (43,8)	0,053
Bacteriemia por catéter, n (%)	50 (11,8)	7 (21,9)	11 (8,9)	7 (5,9)	1 (9,1)	2 (4)	22 (24,7)	0,033
Neumonía nosocomial no IOT, n (%)	8 (1,9)	-	1 (0,8)	4 (3,4)	-	1 (2)	2 (2,2)	0,465
NAVM, n (%)	33 (7,8)	-	4 (3,2)	9 (7,6)	1 (9,1)	5 (10)	14 (15,7)	< 0,001
ITU nosocomial, n (%)	49 (11,6)	2 (6,3)	11 (8,9)	18 (15,3)	-	6 (12)	12 (13,5)	0,315
Cocos Gram+ en hemocultivos, n (%)	86 (20,3)	6 (18,8)	33 (26,6)	18 (15,3)	1 (9,1)	4 (8)	24 (27)	0,854
Colonización levaduras, n (%)	48 (11,3)	7 (21,9)	16 (12,9)	10 (8,5)	1 (9,1)	3 (6)	11 (12,4)	0,291
Úlcera sacra infectada, n (%)	3 (0,7)	-	-	2 (1,7)	-	-	1 (1,1)	0,566
Traqueobronquitis, n (%)	2 (0,5)	-	-	-	-	2 (4)	-	0,188
SFTA, n (%)	84 (19,8)	6 (18,8)	25 (20,2)	31 (26,3)	1 (9,1)	4 (8)	17 (19,1)	0,285
Reactivación CMV, n (%)	3 (0,7)	-	1 (0,8)	1 (0,9)	-	-	1 (1,1)	0,865

(CMV: citomegalovirus; IOT: intubación endotraqueal; ITU: infección tracto urinario; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; SFTA: síndrome febril tratado con antibióticos; UCI: unidad de cuidados intensivos)

IV.7.3. Desarrollo de complicaciones no infecciosas

Las complicaciones no infecciosas que desarrollaron los pacientes durante la estancia en UCI fueron muy frecuentes (Tabla 30).

Desarrollaron SDRA, 365 (88,4%) pacientes, el 61,3% de los casos grave. El desarrollo de SDRA fue menor en la 1ª y 2ª ola, mientras que a partir de las 3ª ola afectó a más del 90% de los pacientes ($p = 0,002$).

Tras el SDRA, la complicación más frecuente fue la presencia de hiperglucemia, afectando al 44,8% de los pacientes, siendo más frecuente en las 1ª, 2ª y 3ª ola ($p < 0,001$). Igualmente, la presencia de elevación de troponinas fue más frecuente en la 1ª, 2ª y 3ª ola ($p < 0,001$).

La presencia de delirio fue frecuente, afectando a 92 (21,7%) pacientes. El desarrollo de delirio fue más frecuente en la 5ª y 6ª ola, con una prevalencia de 28% y 28,1%, respectivamente ($p = 0,036$).

El barotrauma relacionada con la VMI afectó a 61 (14,4%) de los pacientes, siendo más frecuente en las últimas olas de la pandemia, pero sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,087$).

En 21 casos fue diagnosticada enfermedad tromboembólica, con 19 (4,5%) casos de TEP y dos casos de TVP, sin relación con las olas.

RESULTADOS

Tabla 30. Relación entre el desarrollo de complicaciones no infecciosas y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
SDRA, n (%)	375 (88,4)	25 (78,1)	100 (80,6)	111 (94,1)	10 (90,9)	45 (90)	84 (94,4)	0,002
Gravedad SDRA, n (%)								0,336
Moderado	145 (38,7)	12 (48)	44 (44)	37 (33,3)	6 (60)	13 (28,9)	33 (39,3)	
Grave	230 (61,3)	13 (52)	56 (56)	74 (66,7)	4 (40)	32 (71,1)	51 (60,7)	
Hiperglucemia, n (%)	190 (44,8)	21 (65,6)	72 (58,1)	66 (55,9)	4 (36,4)	13 (26)	14 (15,7)	< 0,001
Fallo renal agudo, n (%)	99 (23,3)	10 (31,3)	24 (19,4)	24 (20,3)	1 (9,1)	10 (20)	30 (33,7)	0,120
Delirio, n (%)	92 (21,7)	4 (12,5)	26 (21)	21 (17,8)	2 (18,2)	14 (28)	25 (28,1)	0,036
Debilidad adquirida, n (%)	77 (18,2)	10 (31,3)	17 (13,7)	26 (22)	1 (9,1)	7 (14)	16 (18)	0,521
Barotrauma durante VMI, n (%)	61 (14,4)	2 (6,3)	13 (10,5)	20 (16,9)	2 (18,2)	9 (18)	15 (16,9)	0,087
Incremento Troponinas I, n (%)	46 (10,8%)	4 (12,5)	18 (14,5)	22 (18,6)	1 (9,1)	-	1 (1,1)	< 0,001
Fibrilación auricular, n (%)	36 (8,5)	4 (12,5)	9 (7,3)	7 (5,9)	2 (18,2)	5 (10)	9 (10,1)	0,540
Úlcera sacra, n (%)	26 (6,1)	3 (9,4)	7 (5,6)	9 (7,6)	1 (9,1)	-	6 (6,7)	0,493
Hemorragia grave, n (%)	17 (4)	2 (6,3)	4 (3,2)	4 (3,4)	-	2 (4)	5 (5,6)	0,616
TEP, n (%)	19 (4,5)	3 (9,4)	5 (4)	6 (5,1)	-	-	5 (5,6)	0,526
Salida accidental tubos/drenajes, n (%)	10 (2,4)	-	2 (1,6)	5 (5,1)	-	2 (4)	-	0,634
ACV, n (%)	6 (1,4)	-	2 (1,6)	2 (1,7)	-	1 (2)	1 (1,1)	0,939

Tabla 30. Relación entre el desarrollo de complicaciones no infecciosas y las diferentes olas de la pandemia (Continuación).

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Disfunción miocárdica, n (%)	6 (1,4)	1 (3,1)	3 (2,4)	1 (0,8)	-	-	1 (1,1)	0,248
Reacción pancreática, n (%)	5 (1,2)	1 (3,1)	3 (2,4)	-	-	1 (2)	-	0,158
PCR no esperada, n (%)	4 (0,9)	-	1 (0,8)	1 (0,8)	-	1 (2)	1 (1,1)	0,506
Ataque de pánico, n (%)	4 (0,9)	1 (3,1)	2 (1,6)	-	-	-	1 (1,1)	0,401
Hipertrigliceridemia, n (%)	4 (0,9)	3 (9,4)	1 (0,8)	-	-	-	-	0,008
Neumotórax iatrógeno, n (%)	3 (0,7)	1 (3,1)	1 (0,8)	-	-	1 (2)	-	0,616
Íleo adinámico, n (%)	3 (0,7)			2 (1,7)	-	-	1 (1,1)	0,566
TVP, n (%)	2 (0,5)	1 (3,1)	-	-	-	-	1 (1,1)	0,965
Tormenta eléctrica, n (%)	2 (0,5)	-	-	2 (1,7)	-	-	-	0,704
Síndrome de privación, n (%)	2 (0,5)	-	-	2 (1,7)	-	-	-	0,704
Colitis isquémica, n (%)	1 (0,2)	-	-	-	-	1 (2)	-	0,352
Neumotórax espontáneo, n (%)	1 (0,2)	-	-	1 (0,9)	-	-	-	0,760
Aftas orales, n (%)	1 (0,2)	-	1 (0,8)	-	-	-	-	0,385
CID, n (%)	1 (0,2)	-	1 (0,8)	-	-	-	-	0,385
Situación hiperosmolar, n (%)	1 (0,2)	-	-	1 (0,8)	-	-	-	0,788

(ACV: accidente cerebrovascular; CID: coagulación intravascular diseminada; PCR: parada cardiorrespiratoria; SDRA: síndrome distrés respiratorio agudo; TEP: Tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VMI: ventilación mecánica invasiva).

RESULTADOS

Hubo 17 (4%) pacientes con hemorragia grave, sin relación con las olas de la pandemia ($p = 0,616$). La localización de las hemorragias se muestra en la Tabla 31.

Tabla 31. Localización de las hemorragias graves.

LOCALIZACION DE LA HEMORRAGIA	n	%
Amigdalas	1	0,2
Hematoma subdural	1	0,2
Úlcera gástrica	2	0,3
Úlcera rectal por sondaje	1	0,2
Desgarro vascular innominado	1	0,2
Psoas	1	0,2
Hemotórax	2	0,4
Vena femoral al retirar catéter	1	0,2
Rotura arteria radial	2	0,4
Vaina de los rectos	2	0,4
Úlceras colónicas	3	0,6

IV.8. Tratamientos

IV.8.1. Dispositivos y tratamientos especiales

Los diferentes dispositivos o tratamientos especiales que recibieron los pacientes durante su estancia se muestran en la Tabla 32.

Los más utilizados fueron el catéter arterial, colocado en el 88,2% de los pacientes, siendo más frecuente en la 1ª, 2ª y 3ª ola ($p < 0,001$), seguido de la sonda vesical (41,7%) y el catéter venoso central (36,8%). Aunque la posición en decúbito prono sedado ha sido utilizada en el 20,3% de los pacientes, el decúbito prono despierto únicamente se ha utilizado en 3 pacientes de la primera ola.

Aparte del catéter arterial y el decúbito prono despierto, la frecuencia de ningún dispositivo o tratamiento se relaciona con las olas de la pandemia.

IV.8.2. Corticoides y antibióticos

El uso de corticoides previos al ingreso en UCI y la antibioterapia utilizada en el momento de la admisión del paciente en UCI se muestra en la Tabla 33.

Recibieron corticoides antes de ingresar en UCI, 316 (74,5%) pacientes, sobre todo metilprednisolona a dosis elevadas (48,3%) y dexametasona (26,2%), los recibieron con menos frecuencia en la 1ª ola y con máxima frecuencia en la 4ª (90,9%) y 5ª ola (88%) [$p < 0,001$].

El uso de antibióticos al ingreso era frecuente. El 37,5% de los pacientes los recibieron al ingreso, variando desde el 90,6% en la 1ª ola al 22,5% en la 6ª ola ($p < 0,001$). Los antibióticos más utilizados han sido ceftriaxona (37,5%) y azitromicina (34,7%). La antibioterapia disminuyó de forma significativa en la 5ª y 6ª ola.

RESULTADOS

Tabla 32. Relación entre utilización de dispositivos/tratamientos especiales y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Catéter arterial, n (%)	374 (88,2)	30 (93,8)	120 (96,8)	110 (93,2)	8 (72,7)	39 (78)	67 (75,3)	< 0,001
Sonda vesical, n (%)	177 (41,7)	22 (68,8)	41 (33,1)	51 (43,2)	2 (18,2)	20 (40)	41 (46,1)	0,968
CVC, n (%)	156 (36,8)	22 (68,8)	37 (29,8)	46 (39,0)	1 (9,1)	14 (28)	36 (40,4)	0,402
Nutrición enteral, n (%)	105 (24,8)	11 (34,4)	23 (18,5)	37 (31,4)	1 (9,1)	10 (20)	23 (25,8)	0,890
Prono sedado, n (%)	86 (20,3)	4 (12,5)	17 (13,7)	31 (26,3)	1 (9,1)	10 (20)	23 (25,8)	0,058
NPT, n (%)	42 (9,9)	-	10 (8,1)	15 (12,7)	-	6 (12)	11 (12,4)	0,115
Transfusión, n (%)	41 (9,7)	4 (12,5)	7 (5,6)	12 (10,2)	1 (9,1)	6 (12)	11 (12,4)	0,214
Traqueostomía, n (%)	41 (9,7)	1 (3,1)	9 (7,3)	14 (11,9)	1 (9,1)	5 (10)	11 (12,4)	0,150
TRR, n (%)	17 (4)	-	3 (2,4)	7 (5,9)	-	4 (8)	3 (3,4)	0,344
ECMO, n (%)	5 (1,2)	-	1 (0,8)	2 (1,7)	-	1 (2)	1 (1,1)	0,635
Prono despierto, n (%)	3 (0,7)	3 (9,4)	-	-	-	-	-	0,011

(CVC: catéter venoso central; ECMO: oxigenación membrana extracorpórea; NPT: nutrición parenteral total; TRR: técnicas reemplazo renal)

Tabla 33. Relación entre el uso de corticoides previo al ingreso en UCI y la antibioterapia al ingreso con las diferentes olas de la pandemia

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Corticoides previos a UCI, n (%)	316 (74,5)	11 (34,4)	93 (75)	87 (73,7)	10 (90,9)	44 (88)	71 (79,8)	< 0,001
Tipo Corticoide, n (%)								< 0,001
Dexametasona	111 (26,2)	2 (6,3)	44 (35,5)	37 (31,4)	1 (9,1)	9 (18)	18 (20,2)	
Metilprednisolona dosis altas	205 (48,3)	9 (28,1)	49 (39,5)	50 (42,4)	9 (81,8)	35 (70)	53 (59,6)	
Antibióticos al ingreso, n (%)	198 (46,7)	32 (100)	65 (52,4)	44 (37,3)	10 (90,9)	16 (32)	31 (34,8)	< 0,001
Tipo de antibióticos, n (%)								
Ceftriaxona	159 (37,5)	29 (90,6)	50 (40,3)	37 (31,4)	9 (81,8)	14(28)	20 (22,5)	< 0,001
Azitromicina	147 (34,7)	31 (96,9)	47 (37,9)	34 (28,8)	8 (72,7)	8(16)	19 (21,3)	< 0,001
Piperacilina-Tazobactam	22 (5,2)	2 (6,3)	4 (3,2)	2 (1,7)	1 (9,1)	3(6)	10 (11,2)	0,012
Levofloxacino	20 (4,7)	1 (3,1)	6 (4,8)	4 (3,4)	-	4(8)	5 (5,6)	0,407
Linezolid	13 (3,1)	-	2 (1,6)	-	1 (9,1)	1(2)	9 (10,1)	< 0,001
Amoxicilina-Clavulánico	1 (0,2)	-	1 (0,8)	-	-	-	-	0,385
Meropenem	1 (0,2)	-	-	-	-	-	1 (1,1)	0,126

(UCI: Unidad de cuidados intensivo)

RESULTADOS

IV.8.3. Otros tratamientos

En la Tabla 34 se muestran los diferentes fármacos recibidos por los pacientes durante su estancia en UCI. El 39,4% recibieron antibióticos ante la sospecha o confirmación de una infección nosocomial, sin diferencias con el momento de ingreso y la ola correspondiente. Tratamientos como el lopinavir/ritonavir, cloroquina e interferón fueron administrados, casi exclusivamente, durante la 1ª ola de la pandemia. El tocilizumab se utilizó en el 42,2% de los pacientes con una mayor frecuencia en la 5ª y 6ª ola ($p < 0,001$). La mayoría de los pacientes recibieron corticoides y opiáceos. Los fármacos sedantes (benzodiacepinas, opiáceos, neurolépticos) relajantes neuromusculares y los vasoactivos como noradrenalina, no mostraron diferencias en su uso durante las diferentes olas.

IV.9. Desenlaces

Los principales desenlaces clínicos analizados se muestran en la Tabla 35.

El fracaso de la VNI como tratamiento de primera línea o tras fracaso del OAFN fue del 27,9%, con un mínimo de fracaso en la 4ª ola (9,1%) y un máximo en la 3ª (32,5%) y en la 6ª ola (33%).

La mortalidad en UCI y en el hospital fue del 17,7% y 19,3%, respectivamente, con un máximo de mortalidad en la 6ª ola, tanto en UCI (23,6%) como hospitalaria (24,7%).

La mediana de estancia en UCI fue de 10 días y de 17 la estancia hospitalaria.

El 32,1% de los pacientes dados de alta vivos del hospital precisaron oxigenoterapia domiciliaria y el 29,3% fue dado de alta con tratamiento corticoideo.

Ninguno de los desenlaces clínicos analizados mostró relación significativa con las olas de la pandemia.

Entre los 294 pacientes que recibieron VNI como tratamiento de primera línea o tras fracaso de OAFN, y esta fue exitosa, la mortalidad hospitalaria fue del 1,7% (Tabla 36). La mediana de estancia en UCI y hospital fue de 8 y 15 días respectivamente. Ninguna de las tres variables mostró diferencias significativas en relación con la ola de la pandemia. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con fracaso de la VNI utilizada de forma inicial o tras fracaso de la OAFN fue del 61,4%, siendo esta, del 55,6% en los pacientes que fueron intubados. La mediana de estancia en UCI y hospital fue de 23 y 27 días respectivamente. No se objetivó relación entre las variables analizadas y las olas de la pandemia.

Tabla 34. Relación entre los tratamientos farmacológicos utilización y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Antibiótico estancia UCI, n (%)	167 (39,4)	13 (40,6)	45 (36,3)	55 (46,6)	1 (9,1)	15 (30)	38 (42,7)	0,960
Lopinavir/Ritonavir, n (%)	31 (7,3)	30 (93,8)	-	-	-	1 (2)	-	< 0,001
Remdesivir, n (%)	30 (7,1)	2 (6,3)	19 (15,3)	3 (2,5)	2 (18,2)	2 (4)	2 (2,2)	0,006
Baricitinib, n (%)	4 (0,9)	-	-	3 (2,5)	-	1 (2)	-	0,950
Cloroquina, n (%)	34 (8)	32 (100)	1 (0,8)	-	-	1 (2)	-	< 0,001
Interferón, n (%)	13 (3,1)	12 (37,5)	-	-	-	1 (2)	-	< 0,001
Tocilizumab, n (%)	179 (42,2)	24 (75)	11 (8,9)	18 (15,3)	5 (45,5)	47 (94)	74 (83,1)	< 0,001
Anakinra, n (%)	14 (3,3)	4 (12,5)	-	5 (4,2)	4 (36,4)	1 (2)	-	0,178
Corticoides, n (%)	423 (99,8)	32 (100)	124 (100)	117 (99,2)	11 (100)	50 (100)	89 (100)	0,788
N-Acetilcisteína, n (%)	406 (95,8)	16 (50)	124 (100)	117 (99,2)	11 (100)	49 (98)	89 (100)	< 0,001
Opiáceos programados, n (%)	422 (99,5)	30 (93,8)	124 (100)	118 (100)	11 (100)	50 (100)	89 (100)	0,038
Midazolam, n (%)	121 (28,5)	13 (40,6)	29 (23,4)	36 (30,5)	1 (9,1)	12 (24)	30 (33,7)	0,710
Propofol, n (%)	101 (23,8)	9 (28,1)	24 (19,4)	35 (29,7)	1 (9,1)	10 (20)	22 (24,7)	0,986
Dexmedetomidina, n (%)	80 (18,9)	5 (15,6)	24 (19,4)	17 (14,4)	1 (9,1)	10 (20)	23 (25,8)	0,134
Neurolépticos, n (%)	98 (23,1)	5 (15,6)	28 (22,6)	24 (20,3)	2 (18,2)	15 (30)	24 (27)	0,127
Cisatracurio, n (%)	111 (26,2)	11 (34,4)	25 (20,2)	35 (29,7)	1 (9,1)	11 (22)	28 (31,5)	0,497
Noradrenalina, n (%)	98 (23,1)	10 (31,3)	23 (18,5)	29 (24,6)	1 (9,1)	9 (18)	26 (29,2)	0,486

RESULTADOS

Tabla 35. Relación entre los desenlaces y las diferentes olas de la pandemia.

	Todos (n = 424)	1ª (n = 32)	2ª (n = 124)	3ª (n = 118)	4ª (n = 11)	5ª (n = 50)	6ª (n = 89)	Valor p
Fracaso OAFCN inicial ⁽¹⁾	11 (91,7)	7 (87,5)	1 (100)	1 (100)	-	2 (100)	-	0,909
Fracaso VNI 1ª línea/fracaso OAFCN, n (%) ⁽²⁾	114 (27,9)	6 (25,0)	28 (23,1)	37 (32,5)	1 (9,1)	13 (26)	29 (33)	0,273
Éxito VNI postextubación ⁽³⁾	45 (81,8)	9 (90,0)	10 (66,7)	16 (84,2)		3 (100)	7 (87,5)	0,451
Mortalidad UCI, n (%)	75 (17,7)	4 (12,5)	19 (15,3)	21 (17,8)	1 (9,1)	9 (18)	21 (23,6)	0,103
Mortalidad hospitalaria, n (%)	82 (19,3)	6 (18,8)	21 (16,9)	23 (19,5)	1 (9,1)	9 (18)	22 (24,7)	0,261
Reingreso UCI, n (%) ⁽⁴⁾	8 (2,3)	1 (3,6)	2 (1,9)	3 (3,1)	-	-	2 (3,1)	0,842
Estancia UCI, días	10 (6-17)	10,5 (7-22)	10 (6,25-14)	9 (7-19,5)	9 (7-12)	9 (6-14)	10 (6-21)	0,988
Estancia hospitalaria, días	17 (12-26)	18,5 (14-31)	16 (12-24,7)	17 (12-27)	14 (11-18)	17 (10-26)	19 (10-29)	0,612
Oxígeno domiciliario, n (%) ⁽⁵⁾	109 (32,1)	6 (23,1)	24 (23,3)	47 (50)	-	13 (31,7)	19 (28,8)	0,793
Corticoides ambulatorios, n (%) ⁽⁵⁾	99 (29,3)	8 (30,8)	28 (27,5)	32 (34,4)	5 (50)	11 (26,8)	15 (22,7)	0,392

(1) sobre 12 pacientes

(2) sobre 408 pacientes

(3) sobre 55 pacientes

(4) sobre 349 pacientes dados de alta a planta

(5) sobre 342 pacientes dados de alta a domicilio

(OAFCN: oxígeno a alto flujo mediante cánula nasal; UCI: unidad de cuidados intensivos VNI: ventilación no invasiva).

Tabla 36. Relación entre mortalidad y estancias en pacientes con éxito y fracaso de la VNI de primera línea o tras fracaso de la OAFCN con la ola de la pandemia.

Éxito VNI inicial/tras fracaso OAFCN	Todos (n = 294)	1ª (n = 18)	2ª (n = 93)	3ª (n = 77)	4ª (n = 10)	5ª (n = 36)	6ª (n = 59)	Valor p
Mortalidad hospitalaria, n (%)	5 (1,7)	-	2 (2,2)	1 (1,3)	-	1 (2,7)	1 (1,7)	0,836
Estancia UCI, días	8 (6-11)	9,5 (7-12)	8 (6-12)	8 (5-10)	8,5 (7-11.2)	8 (6-10,5)	8 (6-13)	0,530
Estancia hospitalaria, días	15 (11-20)	17 (13,7-21,5)	15 812-20)	14 (11-19)	14 (11-16)	14 (10-20)	16 (10-23)	0,705
Fracaso VNI inicial/tras fracaso OAFCN	Todos (n = 114)	1ª (n = 6)	2ª (n = 28)	3ª (n = 37)	4ª (n = 1)	5ª (n = 13)	6ª (n = 29)	Valor p
Mortalidad UCI, n (%)	70 (61,4)	3 (50)	18 (64,3)	20 (54,1)	1 (100)	8 (61,5)	20 (69)	0,386
Mortalidad UCI en IET, n (%) *	55 (55,6)	1 (25)	14 (58,3)	15 (46,9)	1 (100)	6 (54,5)	18 (66,7)	0,451
Mortalidad hospitalaria, n (%)	70 (61,4)	3 (50)	18 (64,3)	20 (54,1)	1 (100)	8 (61,5)	20 (69)	0,386
Mortalidad hospital en IET, n (%) *	55 (55,6)	1 (25)	14 (58,3)	15 (46,9)	1 (100)	6 (54,5)	18 (66,7)	0,451
Estancia UCI, días	23 (11-41)	14,5 (2-25)	21.5 (11-44)	23 (12-42)	55**	17 (9-32)	24,5 (13,5-43)	0,263
Estancia hospitalaria, días	27 (16-47)	19 (5-42)	29,5 (14-47)	29 (16-48)	55**	26 (12,5-43)	26,5 (14-46,7)	0,624

*sobre 99 pacientes intubados

** el único paciente con fracaso de VNI durante la 4ª ola presentó una estancia en UCI y hospital de 55 días

RESULTADOS

Entre los 82 pacientes que fallecieron en el hospital, las causas de exitus se muestran en la Tabla 37. La causa más frecuente era la IRA refractaria en el 62,2%, seguido de shock séptico (25,6%) y ACV (6,1%). No hubo relación entre la causa de muerte y la ola ($p = 0,508$).

La relación entre el modo inicial de soporte respiratorio utilizado y los desenlaces clínicos se muestra en la Figura 3.

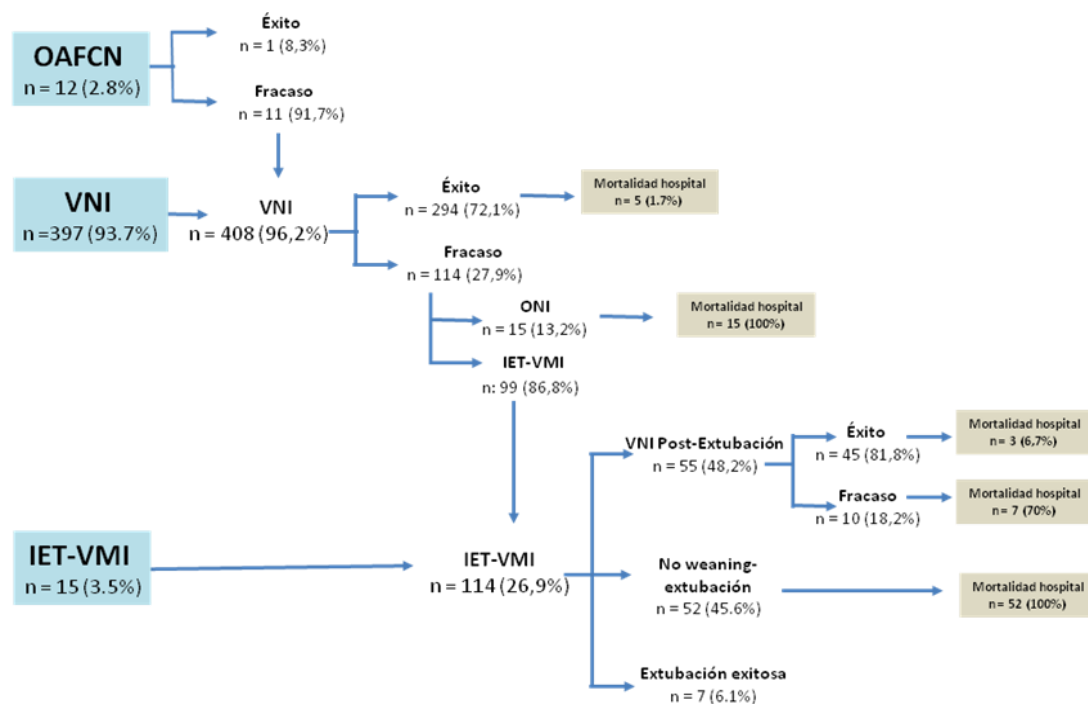


Figura 3. Evolución de los pacientes según el soporte respiratorio utilizado.

(IET-VMI: intubación endotraqueal-ventilación mecánica invasiva; OAFCN: oxigenoterapia alto flujo cánula nasal; ONI: orden no intubación; VNI: ventilación no invasiva)

La mortalidad hospitalaria de los pacientes fue muy baja en los pacientes con éxito de la VNI tanto utilizada como de primera línea o tras fracaso del OAFCN, o utilizada en la postextubación. La mortalidad de los pacientes con ONI fue del 100%, y del 70% tras fracasar la VNI postextubación.

Tabla 37. Relación entre las causas de muerte y las diferentes olas de la pandemia

	Todos (n = 82)	1ª (n = 6)	2ª (n = 21)	3ª (n = 23)	4ª (n = 1)	5ª (n = 9)	6ª (n = 22)	Valor p
Causa Muerte								0,508
IRA refractaria, n (%)	51 (62,2)	4 (66,7)	12 (57,1)	16 (69,6)	-	5 (55,6)	14 (63,6)	
Shock séptico, n (%)	21 (25,6)	1 (16,7)	6 (28,6)	3 (13,0)	1 (100,0)	3 (33,3)	7 (31,8)	
ACV, n (%)	5 (6,1)	1 (16,7)	1 (4,8)	2 (8,7)	-	-	1 (4,5)	
Iatrogenia, n (%)	2 (2,4)	-	-	1 (4,3)	-	1 (11,1)	-	
Shock hemorrágico, n (%)	1 (1,2)	-	1 (4,8)	-	-	-	-	
Shock cardiogénico, n (%)	1 (1,2)	-	1 (4,8)	-	-	-	-	
Tormenta eléctrica, n (%)	1 (1,2)	-	-	1 (4,3)	-	-	-	

(ACV: accidente cerebrovascular)

RESULTADOS

La relación entre la mortalidad hospitalaria de los pacientes en cada una de las olas comparada con el resto de los pacientes de las otras olas se muestra en la Tabla 38. Ninguna ola muestra diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes en esa ola con respecto al resto de pacientes, ni en el análisis crudo de los resultados ni en el análisis ajustado por variables de confusión. Los pacientes con mayor mortalidad fueron los que ingresaron en la 6ª ola con una OR ajustada con respecto al resto de olas de 1,311.

Tabla 38. Relación de la mortalidad cruda y ajustada entre pacientes de cada una de las olas con respecto al resto.

OLA DE LA PANDEMIA	OR cruda	IC 95%	OR ajustada	IC-95%
Primera ola	0,944	0,375-2,374	0,959	0,568-2,743
Segunda ola	0,783	0,453-1,351	0,700	0,376-1,611
Tercera ola	0,993	0,581-1,696	0,998	0,512-1,981
Cuarta ola	0,404	0,051-3,198	0,308	0,100-2,951
Quinta ola	0,890	0,414-1,912	0,910	0,522-1,765
Sexta ola	1,597	0,921-2,770	1,311	0,941-1,762

(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%)

La comparación entre las dos olas con mayor diferencia de mortalidad hospitalaria, la 6ª y la 4ª muestra una OR cruda de 3,833 (IC 95% 0,462-31,653) y la ajustada de 2,482 (IC 95% 0,357-21,111).

IV-10. Índices de predicción de fracaso de la VNI en las diferentes olas

Los valores de las áreas bajo la curva, calculadas mediante curvas ROC, de los diferentes índices de predicción del fracaso de la VNI cuando esta se utiliza como primera línea de tratamiento o tras fracaso de la OAFN se muestran en la Tabla 39.

Los mejores valores para el AUC fueron los obtenidos en las 1ª y 2ª ola. La comparación de las AUC de los diferentes índices de predicción según la ola únicamente muestra tres diferencias significativas, la comparación del área bajo la curva de la escala HACOR a la hora de la VNI entre la 1ª y 3ª ola ($p = 0,004$), y las comparaciones del área bajo la curva entre la escala HACOR modificada a la hora de la VNI entre la 1ª y 2ª ola ($p = 0,024$) y la 1ª y 3ª ola ($p = 0,004$).

Tabla 39. Área bajo la curva (AUC) e intervalos de confianza al 95% de los diferentes índices de predicción del fracaso de la VNI utilizada como primera opción o tras fracaso de la OAFN en las diferentes olas.

	Todos (n = 408)	1ª (n = 24)	2ª (n = 121)	3ª (n =114)	5ª (n = 50)	6ª (n = 88)
Normograma COVID-19	0,722 (0,675-0,765)	0,847 (0,602-0,970)	0,753 (0,655-0,834)	0,681 (0,584-0,768)	0,613 (0,561-0,663)	0,628 (0,515-0,713)
Índice de SDRA 1 hora VNI*	0,716 (0,666-0,762)	0,813 (0,562-0,954)	0,808 (0,716-0,881)	0,679 (0,581-0,766)	0,538 (0,485-0,590)	0,646 (0,534-0,748)
HACOR 1 hora VNI	0,649 (0,601-0,696)	0,750 (0,494-0,920)	0,627 (0,524-0,723)	0,536 (0,437-0,633)	0,546 (0,493-0,598)	0,619 (0,506-0,724)
HACOR modificada 1 hora VNI	0,601 (0,552-0,6499)	0,854 (0,610-0,973)	0,615 (0,512-0,712)	0,534 (0,435-0,631)	0,601 (0,548-0,651)	0,617 (0,503-0,721)
iROX 1 hora VNI	0,691 (0,644-0,736)	0,611 (0,357-0,827)	0,772 (0,677-0,851)	0,675 (0,578-0,762)	0,601 (0,549-0,652)	0,665 (0,553-0,765)
iROX modificado 1 hora VNI	0,649 (0,600-0,695)	0,653 (0,397-0,857)	0,670 (0,568-0,762)	0,647 (0,549-0,737)	0,514 (0,461-0,567)	0,679 (0,567-0,777)

(SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VNI: ventilación no invasiva; iROX: índice ROX)

*: en 361 pacientes con SDRA

IV.11. Seguimiento de los pacientes

Tras el alta hospitalaria, los pacientes fueron seguidos en Consultas Post-UCI. El diagrama de flujo de los pacientes tras el alta se muestra en la Figura 4.

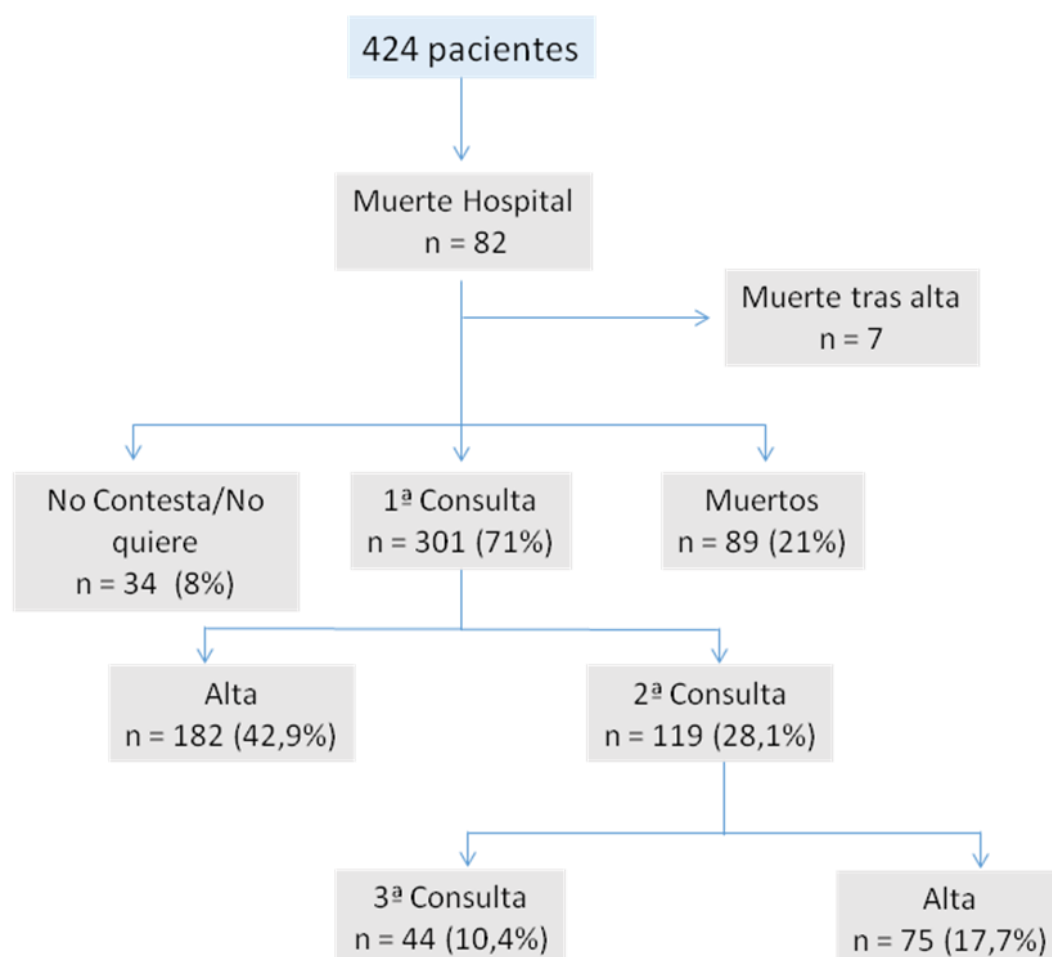


Figura 4. Diagrama de flujo de pacientes en el seguimiento tras el alta.

Los desenlaces clínicos que muestran los pacientes en la primera consulta post-UCI se muestra en la Tabla 40.

Fueron atendidos en la primera consulta 301 pacientes, con una mediana de tiempo de 85 días desde el alta hospitalaria. La prevalencia de SPCI era del 62,5%, siendo más frecuente en los pacientes de la 1ª (84,6%), 2ª (64,9%) y 3ª ola (68,1%) [$p = 0,001$]. Mientras que los valores de la escala HAD ansiedad no varían con las olas, el valor de la HAD depresión es mayor en la 1ª ola ($p = 0,020$). De igual forma, el riesgo de TEPT y el valor del cuestionario que lo mide, así como la dependencia, es mayor de forma significativa en la 1ª ola. La realización de interconsultas tanto

a Salud Mental, Neumología y Rehabilitación fue más frecuente en las primeras olas, sobre todo en la 1ª.

Fueron atendidos en la segunda consulta 120 pacientes (Tabla 41). La mediana de tiempo fue de 246 días desde el alta. De los pacientes atendidos, el 62,5% de los pacientes presentaban SPCI, y el 24,2% presentaban riesgo de TEPT. No existían diferencias significativas entre las olas y la presencia de SPCI, HAD ansiedad, HAD depresión, riesgo de TEPT, y dependencia. Los pacientes atendidos en otras consultas eran frecuentes, sobre todo de Neumología (85,5%), Salud Mental (25%) y Rehabilitación (16,7%).

Fueron atendidos en la tercera consulta post-UCI 44 pacientes (Tabla 42). La mediana de días entre el alta y la consulta fue de 375. Entre los pacientes atendidos, 77,3% presentaban SPCI, 38,6% riesgo de TEPT y 31,8% dependencia, sin diferencias significativas según la ola. Los pacientes atendidos en consultas externas eran el 4,5% en Salud Mental, 25% en Neumología y el 15,9% en Rehabilitación.

RESULTADOS

Tabla 40. Relación entre los desenlaces obtenidos en la primera consulta post-UCI y las olas de la pandemia

	Todos (n = 301)	1ª (n = 26)	2ª (n = 94)	3ª (n = 91)	4ª (n = 9)	5ª (n = 30)	6ª (n = 51)	Valor p
Días entre alta hospitalaria y consulta	85 (52-165)	40 (33-45)	128 (54-200)	79 (63-96)	141 (76-265)	90 (63-210)	139 (57-250)	< 0,001
SPCI paciente, n (%)	188 (62,5)	22 (84,6)	61 (64,9)	62 (68,1)	4 (44,4)	12 (40)	27 (52,9)	0,001
HAD ansiedad	4 (2-9)	6 (4-10)	5 (2-9)	4 (2-8)	3 (1-9)	4 (1-8)	3 (2-9)	0,294
HAD depresión	2 (1-5,5)	5 (1,7-8,2)	2 (1-6)	2 (1-6)	1 (1-1)	1 (0-3,5)	2 (1,5)	0,020
Riesgo TEPT, n (%)	66 (21,9)	12 (46,2)	22 (23,4)	18 (19,8)	2 (22,2)	1 (3,3)	11 (21,6)	0,025
Valor del cuestionario TEPT (0-51)	3 (0-12)	12 (6,7-24,5)	2,5 (0-12)	3 (0-11)	2 (1-14)	2 (0-4)	0 (3-14)	0,001
Dependencia, n (%)	72 (23,9)	11 (42,3)	19 (20,2)	32 (35,2)	-	2 (6,7)	8 (15,7)	0,008
Interconsulta, n (%)								
Salud Mental	42 (14)	8 (30,8)	15 (16)	14 (15,4)	-	-	5 (9,8)	0,006
Neumología	290 (96,3)	26 (100)	94 (100)	90 (98,9)	8 (88,9)	28 (93,3)	44 (86,3)	< 0,001
Rehabilitación	45 (15)	9 (34,6)	10 (10,6)	22 (24,2)	-	1 (3,3)	3 (5,9)	0,004

Las variables cuantitativas se muestran como mediana (rango intercuartil)

(SPCI: síndrome post cuidados intensivos; HAD: escala ansiedad-depresión hospitalaria; TEPT: trastorno de estrés post- traumático;

Tabla 41. Relación entre los desenlaces obtenidos en la segunda consulta post-UCI y las olas de la pandemia

	Todos (n = 120)	1ª (n = 26)	2ª (n = 40)	3ª (n = 44)	4ª (n = 3)	5ª (n = 5)	6ª (n = 2)	Valor p
Días entre alta hospitalaria y consulta	246 (186-512)	183 (176-190)	511 (205-733)	261 (232-410)	210 (169-214)	213 (159-381)	230 (116-344)	< 0,001
SPCI paciente, n (%)	188 (62,5)	16 (61,5)	24 (60)	29 (65,9)	1 (33,3)	4 (80)	1 (509)	0,778
HAD ansiedad	6 (3-10)	5 (2-10)	6 (3-9)	6 (2-11)	7 (7-10)	7 (4-14)	5 (2-8)	0,511
HAD depresión	3 (1-8)	3,5 (1-9)	4 (1-8)	1 (1-4)	1 (1-1)	5 (2-8)	3,5 (2-5)	0,847
Riesgo TEPT, n (%)	29 (24,2)	8 (30,8)	12 (30)	7 (15,9)	2 (66,7)	-	-	0,101
Valor del cuestionario TEPT (0-51)	5 (1-13)	8,5 (2,7-15,7)	5 (1-15)	5 (1-11)	22 (13-22)	3 (2-5)	-	0,346
Dependencia, n (%)	23 (19,2)	5 (19,2)	9 (22,5)	7 (15,9)	-	1 (20)	18 (50)	0,999
Interconsulta, n (%)								
Salud Mental	30 (25)	9 (34,6)	11 (27,5)	10 (22,7)	-	-	-	0,010
Neumología	106 (85,5)	17 (65,3)	35 (89,7)	40 (90,9)	2 (66,7)	5 (100)	2 (100)	< 0,001
Rehabilitación	20 (16,7)	3 (11,5)	6 (15)	8 (18,2)	-	2 (40)	1 (50)	0,056

Las variables cuantitativas se muestran como mediana (rango intercuartil)

(SPCI: síndrome post cuidados intensivos; HAD: escala ansiedad-depresión hospitalaria; TEPT: trastorno de estrés post- traumático;

RESULTADOS

Tabla 42. Relación entre los desenlaces obtenidos en la tercera consulta post-UCI y las olas de la pandemia

	Todos (n = 44)	1ª (n =20)	2ª (n = 12)	3ª (n = 10)	4ª (n =1)	5ª (n =1)	Valor p
Días entre alta hospitalaria y consulta	375 (335-438)	375 (356-424)	472 (314-705)	345 (302-447)			0,328
SPCI paciente, n (%)	34 (77,3)	13 (65)	10 (83,3)	9 (90)	1 (100)	1 (100)	0,078
HAD ansiedad	7 (2-12)	3 (0-10)	8 (7-13)	7,5 (6,5-12,7)			0,056
HAD depresión	4,5 (1-12)	2 (0,2-8,5)	6 (2,2-15)	10 (3-15,2)			0,076
Riesgo TEPT, n (%)	17 (38,6)	7 (35)	5 (41,7)	4 (40)	1 (100)	-	0,101
Valor del cuestionario TEPT (0-51)	9 (2-24)	5 (0-23,2)	7,5 (2-20)	10 (5,2)			0,570
Dependencia, n (%)	14 (31,8)	5 (25)	4 (33,3)	4 (40)	-	1 (100)	0,242
Interconsulta, n (%)							
Salud Mental	2 (4,5)	2 (10)	-	-	-	-	
Neumología	11 (25)	6 (30)	2 (16,6)	2 (20)	1 (100)	-	0,034
Rehabilitación	7 (15,9)	3 (15)	2 (16,6)	2 (20)	-	-	0,030

Las variables cuantitativas se muestran como mediana (rango intercuartil)

(SPCI: síndrome post- cuidados intensivos; HAD: escala ansiedad-depresión hospitalaria; TEPT: trastorno de estrés post- traumático)

V. DISCUSSION

V.1.Generalidades

En epidemiología se utiliza la palabra “brote” para definir el aumento en el número de casos, más allá de lo esperado, de una enfermedad o condición que ocurre entre una población específica en una ubicación geográfica limitada y en un período de tiempo, en general pequeño (Michael B. Gregg, 2008)⁴⁶². El término “epidemia” es un brote de enfermedad que se extiende rápidamente a una gran población en un corto período de tiempo. El término “pandemia” tiene su origen derivado de las palabras griegas pan (que significa “todos”) y demos (que significa “el pueblo”). Pandemia se refiere a la propagación de enfermedad contagiosa que se propaga por los países o el mundo, afectando generalmente a un área más grande que una “epidemia”.

En la historia de la Humanidad se han descrito múltiples pandemias, con resultados catastróficos para las poblaciones afectas. Pero independiente de la cantidad de pandemias que ha enfrentado la humanidad, el efecto común de todas ellas siempre ha sido las altas tasas de letalidad, los efectos sociales y económicos ocasionados y los derivados de la atención sanitaria gestionada por cada país de forma diferente

Cronología de la COVID-19

En Diciembre de 2019 se describen los primeros casos de la enfermedad. Los primeros casos en China se detectaron en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei. En diciembre de 2019, algunas instituciones médicas en Wuhan recibieron pacientes con lesiones infiltrativas pulmonares bilaterales, en las radiografías de tórax, de etiología desconocida. Muchos de estos pacientes habían visitado un mercado mayorista local de mariscos, donde algunos vendedores comercializaban animales salvajes. Investigaciones epidemiológicas posteriores indicaron un brote regional de la enfermedad en diciembre de 2019, en el que los primeros casos se remontaban al inicio del mes. Rápidamente empiezan a describirse cuadros similares fuera de Wuhan, de tal forma que el número total de casos había aumentado a 104 al 31 de diciembre de 2019, distribuidos en 14 condados y distritos de la provincia de Hubei. En otras palabras, en esta etapa temprana, el virus ya se había propagado silenciosamente por toda Hubei. El 31 de diciembre, las autoridades de Wuhan concluyeron sus estudios epidemiológicos preliminares y cerraron el mercado de mariscos el 1 de enero; mientras tanto, el brote había avanzado a la segunda etapa. A principios de enero, el virus se propagó rápidamente, marcando la segunda etapa del brote: la transmisión comunitaria. Los pacientes expuestos al mercado de mariscos en la primera etapa propagaron el virus a la comunidad, lo que condujo a transmisiones interpersonales y agrupadas a gran escala en hogares y comunidades de Hubei. El 7 de enero de 2020, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades identificó al patógeno

DISCUSIÓN

aislado de múltiples pacientes con neumonía viral en Wuhan como un nuevo coronavirus. El 11 de enero, se publicó la secuencia completa del genoma de la primera cepa del coronavirus. El 11 de febrero de 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró oficialmente al virus como "SARS-CoV-2". Además del SARS-CoV en 2003 y el MERS-CoV en 2012, este es el tercer coronavirus en los últimos 20 años que causa el síndrome respiratorio agudo severo en humanos. El 19 de Enero de 2020 fue comunicado en primer caso en Washington, capital de Estados Unidos, en un paciente que acababa de venir de Wuhan, China. El 30 de Enero de 2020 se comunica la primera transmisión del virus entre humanos en Estados Unidos. A lo largo del mes de febrero se van comunicando casos en otros países como Alemania, Grecia, Francia, Canadá, Australia, India, Japón, Singapur, Sri Lanka, Nepal, Malasia, Tailandia, Taiwán y Emiratos Árabes Unidos. Los primeros grandes brotes de la nueva enfermedad ocurrieron en regiones con inviernos fríos (Wuhan, Irán, el norte de Italia, la región de Alsacia en Francia). La OMS declara que a 16 de Febrero de 2020 se habían comunicado 51.587 casos en 25 países.

El nuevo coronavirus fue confirmado como completamente nuevo en la historia de la patología humana. En menos de tres meses, tanto el nombre del virus como la descripción de las características de la enfermedad cambiaron varias veces a medida que se profundizaba en su comprensión. A principios de enero de 2020, antes de que se identificara el patógeno, China inicialmente llamó a la enfermedad "neumonía viral de origen desconocido" debido a su fisiopatología principal que producía cambios inflamatorios pulmonares. El 7 de enero de 2020, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (China CDC) aisló la cepa del virus y la identificó como un nuevo coronavirus (nCoV). La enfermedad fue entonces renombrada como "neumonía causada por el nuevo coronavirus". El 30 de enero, la OMS recomendó "2019-nCoV" como nombres provisionales tanto para el virus como para la enfermedad. El 8 de febrero, la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China anunció la decisión de nombrar temporalmente a la enfermedad como "neumonía por nuevo coronavirus". El 11 de febrero, el Grupo de Estudio de Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) nombró oficialmente al virus como SARS-CoV-2. Ese mismo día, la OMS anunció el cambio de nombre de la neumonía por nuevo coronavirus a "enfermedad por coronavirus-2019", abreviado como COVID-19 (Coronavirus Disease-2019), donde 2019 representa el año en que se detectó el primer caso. Esta decisión se basó en la consideración de que los pacientes infectados pueden experimentar una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde la ausencia de síntomas hasta condiciones graves o críticas que presentan no solo daño

pulmonar, sino también lesiones en múltiples funciones orgánicas. Por lo tanto, no era adecuado nombrar a la enfermedad solo como neumonía.

El agente causal de la enfermedad el virus SARS-CoV-2 forma parte de los Coronavirus. Los coronavirus constituyen una gran familia de virus que se encuentran en animales y humanos. Fue descubierto por primera vez en 1968 y nombrado familia Coronaviridae en 1975. Los coronavirus son virus de ARN monocatenario de sentido positivo con tamaños de genoma de 26 a 32 kb, y tienen los genomas más grandes entre los virus de ARN. Los coronavirus han sido aislados e identificados en una variedad de aves y mamíferos, incluidos vertebrados como camellos, murciélagos, ratones, ratas, perros y ganado. Actualmente, los coronavirus patógenos en la población humana incluyen el SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-229E y el SARS-CoV-2.

El 30 de enero del 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró esta epidemia como una emergencia de salud pública de interés internacional. El 11 de marzo de 2020, este organismo declaró al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) como causante de la enfermedad, COVID-19, que se había convertido en una pandemia. Para el 14 de abril de 2020, se habían declarado aproximadamente 1.844.683 casos confirmados y 117.021 muertes en al menos 213 países, áreas o territorios. Incluso con la implementación de fuertes restricciones de viaje, un gran número de personas expuestas al SARS-CoV-2 viajaron internacionalmente sin ser detectadas, lo que llevó a la propagación del virus en todo el mundo (Chinazzi et al⁴⁰¹). A día 3 de Octubre de 2023, cuando se detuvo la colección de datos de la Universidad de Medicina Johns Hopkins, se habían declarado un total de 676.609.955 casos en todo el mundo con 6.881.955 fallecimientos y se habían logrado aplicar un total de 13.338.833.198 vacunas.

En España el 24 de enero de 2020 el Ministerio de Sanidad define los criterios para hacer una prueba de detección del SARS-CoV-2. El 31 de enero se confirma el primer caso en la Gomera, Islas Canarias. Se trataba de un turista alemán. El 9 de febrero se confirma un segundo caso en el país, también de un turista, esta vez británico. El 24 de febrero un médico italiano de la Región de Lombardía da positivo mientras estaba de vacaciones en Tenerife. A partir de este caso, se van produciendo contagios en su entorno y se van detectando nuevos casos sobre todo de españoles que habían viajado recientemente a Italia. Se van comunicando casos en todas las Comunidades Autónomas del estado. El primer caso confirmado en la Región de Murcia se produce el día 8 de marzo de 2020. El Gobierno de España decreta el estado de alarma, limitando la libertad de circulación ciudadana a determinados supuestos y decretando el cierre de la

DISCUSIÓN

mayoría de los comercios y la totalidad de los lugares de ocio, educativos y culturales. Se inicia la cuarentena en todo el país. Tras varias semanas de una presión asistencial muy importante, los contagios y los ingresos hospitalarios disminuyen. Tras la estabilización y posterior descenso de los pacientes con infección, se inicia la desescalada de las medidas de aislamiento-confinamiento estricto, hasta que el 9 de Junio de 2020, el Consejo de Ministros aprueba el 'Decreto de nueva normalidad', estableciendo la distancia de seguridad a 1,5 metros y el uso obligatorio de mascarillas al acabar el estado de alarma, publicándose en el BOE al día siguiente y dando por finalizado el estado de alarma el día 21 de Junio de 2020.

La pandemia del COVID-19 se ha caracterizado por las sucesivas “olas” que se han producido a lo largo de los años. Aunque el término “ola” no está lo suficientemente definido ni aclarado, se entiende como ola pandémica el inicio sostenido de contagios por COVID-19, el cual puede ser de tipo lineal, exponencial o subexponencial, llegando a una cresta o pico, que puede prolongarse en forma de meseta, pero que tiende a bajar de la misma manera en la que subió, hasta llegar a un punto de inflexión. El inicio y el fin de una ola es difícil de determinar, y puede variar según la zona geográfica analizada. Generalmente las sucesivas olas que se han presentado en la COVID-19 han tenido relación con la aparición y predominio de una variante del virus SARS-CoV-2. En España se han producido seis olas y, posteriormente la enfermedad ha persistido, pero sin una repercusión tan grave en el ámbito sanitario. Las principales características de las olas fueron:

- La primera ola, transcurrida durante la primavera de 2020 estuvo marcada por la incertidumbre, la falta de medios y el confinamiento. La incidencia de la infección estuvo claramente infraestimada por la ausencia de pruebas diagnósticas al inicio de la pandemia. Una de las principales características fue el desbordamiento del sistema sanitario.
- La segunda ola de comienzo en verano de 2020 y siendo más intensa en otoño, en plena nueva normalidad, sorprendió a una población que pensaba que ya había pasado lo peor de esta enfermedad.
- La tercera ola, en invierno de 2020-2021 estuvo marcada por el inicio de la campaña de vacunación contra la enfermedad, fundamental para ganarle la batalla al virus.
- La cuarta ola en la primavera de 2021 se caracterizó por ser la más leve, con un menor número de ingresos hospitalarios y en UCI.

- La quinta ola, que se inicia en verano y acaba en otoño de 2021 se caracteriza por la afectación de la población más joven y porque se comienza a notar los efectos de la vacunación en la menor letalidad.
- Finalmente, la sexta ola, en el invierno de 2021-2022 se caracterizó por la gran contagiosidad de la variante Omicron que condicionó una muy alta incidencia.

Tras la sexta ola se ha seguido presentando casos de contagios por COVID-19, ingresos hospitalarios y en UCI, pero sin la repercusión que había tenido previamente, siendo más frecuente los pacientes atendidos e ingresados por otros motivos que, además, presentaban una PCR positiva para SARS-CoV-2. Esta situación estable y mantenida permite a la OMS declarar el cese de la Emergencia Sanitaria a nivel internacional a principios de mayo de 2023 y en España, dos meses más tarde, se declara el fin de la crisis sanitaria del COVID-19 y se elimina la obligatoriedad de las mascarillas, excepto en determinadas circunstancias especiales.

V.2. Carga asistencial. Ingresos en UCI en las diferentes olas.

En este estudio, la mayor carga asistencial derivada del número de pacientes ingresados durante la pandemia se produjo en la segunda y tercera ola, el 29,2% y 27,8%, respectivamente, del total de pacientes analizados en este estudio. Por el contrario, el menor número de ingresos se correspondieron con la primera ola (7,5% del total) y sobre todo la cuarta ola (2,6%). La relación entre el número de ingresos hospitalarios en general, y en UCI en particular, han sido muy variables según los estudios realizados y el ámbito geográfico donde se han llevado a cabo. La distribución de las olas es diferente según el país y la latitud de este, además los autores de los estudios publicados pueden variar los periodos estudiados incluso aunque pertenezcan al mismo país. Los estudios que analizan la variante predominante del virus de cada periodo también encuentran diferencias en aspectos como la contagiosidad o la gravedad los pacientes. Casado et al²⁷⁰ en un estudio realizado en Navarra, divide la pandemia en 8 periodos de tiempo, el mayor número de casos fue en el periodo entre el 4 de octubre de 2021 al 6 de marzo de 2022 (variante OmicronBA.1), pero el mayor número de hospitalizaciones correspondió al periodo de la primera ola, entre el 28 de febrero al 28 de junio de 2020 (predominio del virus ancestral), mientras que el mayor número de ingresos en UCI correspondió al periodo entre el 21 de junio y 3 de octubre de 2021 (predominio de la variante Delta). De igual forma, Chen et al²⁷³ en un estudio realizado en Estados Unidos encuentra una mayor tasa de hospitalizaciones durante el predominio de la variante Delta y menor durante el predominio de las variedades Omicron, lo que coincide con lo observado en otros estudios^{277,278,290,336}.

DISCUSIÓN

En este estudio, durante la sexta ola ingresan el 21% de los pacientes analizados, durante ese periodo hubo gran cantidad de población afectada determinada por la mayor contagiosidad de la variante y, aunque la gravedad fue menor, el mayor número de infectados condicionó un ingreso en UCI elevado.

El periodo de la pandemia con menor número de ingresos fue la cuarta ola. Únicamente 11 pacientes ingresaron durante la misma. Este dato difiere del presentado por Casado et al²⁷⁰, donde la cuarta y quinta ola mostraron un mayor número de ingresos en UCI. Sin embargo, en el trabajo realizado por Durá et al²⁹³, donde muestran los aislamientos microbiológicos y uso de antibióticos durante la pandemia, los autores no muestran datos de la cuarta ola por el pequeño número de pacientes ingresados en su hospital durante este periodo de tiempo.

Los diferentes estudios muestran una clara relación entre los ingresos en UCI y el momento de contagio durante la pandemia. En el estudio realizado por McKeown et al²⁷⁴, que analiza las tres primeras olas en un registro nacional irlandés, uno de los factores relacionados con el ingreso en UCI era la asociación con una ola determinada.

Las diferencias en el número de ingresos en las diferentes olas en nuestro estudio, también ha tenido relación con la derivación de enfermos desde otras áreas de salud. La procedencia de la mayoría de los pacientes ingresados en UCI era el Área Sanitaria correspondiente al Hospital Morales Meseguer, seguidos por el Área Sanitaria de los hospitales de Yecla y Cieza donde los centros sanitarios de dichas áreas no disponen de UCI. El número de ingresos procedentes del Hospital de Yecla fueron mayores en la primera y segunda ola, sin ingresos durante la cuarta ola. Los ingresos procedentes del Hospital de Cieza fueron más frecuentes durante la primera y sexta ola, sin ingresos durante la cuarta y quinta ola.

La aparición de las vacunas y, por tanto, de la tasa de vacunación, mitigó en parte la necesidad de ingresos hospitalarios y en UCI a pesar de que en la sexta ola aumentaron los contagios. En este estudio, en la cuarta, quinta y sexta ola habían recibido al menos una dosis de vacuna el 9,1%, 22% y 31,5% de los pacientes ingresados en UCI. En el estudio de Varea et al²⁷⁸ la vacunación completa se asoció con un menor riesgo de hospitalización, entre 64 y 84% (según la variante). Murillo et al³²⁸ analizando tres periodos de tiempo durante la pandemia en México, muestra que el porcentaje de pacientes vacunados fue de 0,2%, 20,5% y 30,2% respectivamente, y se calculó que el estado de vacunación redujo en alrededor del 12 % el riesgo de morir. Solera et al³³⁶ analizando un registro canadiense de pacientes trasplantados con COVID-19, observaron que el número de dosis de vacuna suponía un factor protector de padecer COVID-19 grave. Naouri et al^{385,386} realizaron un estudio analizando los pacientes ingresados en UCIs francesas

desde Marzo del 2020 a Junio de 2021, con pacientes ya vacunados en el último periodo de tiempo estudiado. En este estudio los autores observaron que la vacunación completa se asociaba de manera independiente con menor necesidad de VMI y menor riesgo de muerte hospitalaria. Además, aunque la vacunación incompleta no se asoció a menor riesgo de muerte, si se asoció a menor necesidad de VMI.

V.3.Características sociodemográficas.

La mayoría de los pacientes analizados en este trabajo eran hombres (70,5%). La proporción de hombres ha sido predominante durante las diferentes olas de la pandemia, con un máximo del 81.8% durante la cuarta ola y un mínimo de 62,1%, en la segunda, sin alcanzar la significación estadística. La mayoría de los estudios muestran un predominio de hombres afectados de COVID-19, variando la proporción de mujeres entre el 11% y 67% del total de pacientes analizados³⁹⁰. La relación entre género y las olas a través de la pandemia ha sido variable en los estudios analizados. En el estudio de Amin et al²⁶⁸, donde se analiza todos los pacientes diagnosticados en Teherán hasta diciembre de 2021, el género predominante fue el masculino, pero con un descenso progresivo en el porcentaje de hombres, hasta que, en la última ola analizada, el porcentaje de mujeres fue mayor. En el estudio realizado en Estados Unidos por Chen et al²⁷³ que evaluaba las seis olas de la pandemia, hubo un ligero predominio de mujeres entre los pacientes hospitalizados (52,2%), aunque la tasa de hospitalización fue ligeramente mayor en hombres.

Entre los estudios que analizan pacientes ingresados en centros sanitarios, aunque en algunos estudios no se detecta diferencia entre el género^{291,292}, la mayor parte de trabajos muestran un mayor número de hombres hospitalizados^{284,285,306,313,339}. La mayoría de los estudios no muestran relación entre el género de los pacientes y las diferentes olas de la pandemia^{284,297,301,302,316,334}.

Entre los estudios en pacientes críticos, ingresados en UCI, los resultados también muestran resultados dispares, aunque la mayoría no encuentran diferencias en el género en los pacientes ingresados en UCI según las olas^{340,341,345,349,353,362,366,382,389}, existen estudios^{343,373,374,387,388,391} que muestran un menor número de hombres ingresados en los periodos más tardíos de la pandemia, superando, en algunos casos el porcentaje de mujeres al de hombres^{350,365,370}.

En nuestro estudio, la edad media era de 59,2 años, sin diferencias significativas entre las olas. En los estudios que analizan pacientes hospitalizados existe gran variabilidad. En el metaanálisis de Caldonazo et al³⁹² la edad de los pacientes ingresados en UCI, entre los diferentes estudios analizados, oscila entre los 49 y 72 años de mediana. Entre los estudios en pacientes ingresados

DISCUSIÓN

en UCI hay que destacar que la edad de nuestro estudio coincide en 59 años con el estudio tunecino de Jemaa et al³⁴⁷ y el inglés de Wilcox et al³⁹⁰. En otros estudios la mediana de edad de los pacientes ingresados en UCI es algo mayor. En los estudios de Matheus et al³⁵⁷ en la Amazonia Francesa era de 63 años, en el de Vidaur et al³⁷¹ en España era de 63 años, en el estudio español de Carbonell et al³⁷⁵ era de 64 años, en el japonés de Hosoda et al³⁸² era de 65 años, en el de Taghboulit et al³⁶⁹ en Francia era de 66 años, en el de Haase et al³⁸⁰ en Dinamarca era de 67 años. Pero también existen múltiples estudios con edad menor, como el de Kurtz et al en Brasil³⁸³ (54 años), Zirpe et al³⁹¹ en India (57 años), Ramírez et al³⁶⁵ en Chile (55 años), Lalla et al³⁵⁰ en Sudáfrica (54 años), Kerai et al³⁴⁸ en India (55 años). Siendo en general, la edad mayor en el mundo occidental, probablemente relacionado con una mayor esperanza de vida en estos países. Con respecto a la diferencia de edad según la ola, hay estudios en que los pacientes son más jóvenes en las primeras olas^{284,285,288,292,320}, otros en que los pacientes más jóvenes corresponden a las últimas olas^{293,294,297,316,318,319} y estudios sin diferencias entre las olas^{301,302,306,310}.

En algunos estudios se ha relacionado la edad con la variante del virus predominante en ese momento. Varios estudios han observado que durante el periodo de predominio de la variante Delta ingresaron pacientes más jóvenes que en el periodo Pre-delta y en el Omicron^{297,327,328,334}, esta diferencia entre variantes desaparece en pacientes mayores de 70 años^{338,339}. En los estudios en pacientes críticos ingresados en UCI persiste la variabilidad, algunos como el nuestro, no existe diferencias de edad con respecto a las olas^{340,344,350,353,359,360,368}, aunque también los hay que muestran que los paciente eran más jóvenes en las primeras olas^{341,345,367,370,384,388} y otros en los que los más jóvenes correspondían a las últimas^{352,355,356,358,365,374}.

El IMC de este estudio era de 30 kg/m² sin diferencias entre las olas, al igual a lo observado en los estudios de Martinot et al³⁰², Le Terrier et al³⁵³, Taxbro et al³⁸⁹ y Demoule et al³⁷⁸. Sin embargo, en la mayoría de los estudios sobre pacientes críticos, el IMC es menor en la primera ola que en las siguientes con una rango entre 30 y 32 Kg/m² ^{298,363,373,377,380,381}.

El lugar de contagio de la infección en la mayoría de los pacientes era de origen comunitario (98,1%), únicamente un porcentaje muy pequeño, 1,9%, era nosocomial. La incidencia de COVID-19 nosocomial es muy variable con una media del 6% pero con un rango del 0 al 35%, según muestra el metaanálisis de Ngandu et al⁴⁰². En un estudio sueco⁴⁰³ la infección nosocomial era del 7,6% y el riesgo absoluto de muerte en estos casos era del 20% en el periodo prevacunal y del 10% tras la vacunación. El estudio español SEMI COVID⁴⁰⁴ realizado en 150 UCIs la incidencia era del 4,8 % y se asociaba a un aumento de mortalidad sobre todo en el periodo prevacunal. El

porcentaje inferior de contagio nosocomial que observamos en nuestro estudio puede deberse, en parte, a las medidas de aislamiento aplicadas en el hospital ante cualquier cuadro sospechoso, la precocidad en las pruebas de detección vírica y el control de las visitas a los pacientes.

Durante las primeras olas de la pandemia había especial preocupación por el contagio del personal sanitario que atendía a estos pacientes, lo que podría repercutir aún más en la difícil asistencia sanitaria en los primeros momentos, donde los recursos disponibles para evitar el contagio eran todavía escasos. En nuestra serie ingresaron con la enfermedad únicamente 9 (2,1%) trabajadores sanitarios, la mayoría en las dos primeras olas, 4 en la primera y 3 en la segunda. En el estudio de Matsunaga et al³²⁶ el 5,3% de los pacientes ingresados eran trabajadores sanitarios, la mayoría en la primera ola. Gómez Ochoa et al⁴⁰⁵ realiza un metaanálisis en que el 5% de los trabajadores sanitarios ingresados sufrían infección grave y el 0,5% muerte. La importancia de una adecuada protección a la hora de atender a los pacientes es crucial para prevenir el contagio al personal sanitario. La intensificación de las medidas de protección por parte del personal sanitario fue uno de los puntos más importantes que se tomaron para minimizar el riesgo de contagio intrahospitalario y que esto no afectara a la asistencia sanitaria.

V.4. Características de los pacientes previas al ingreso.

Las presencia de comorbilidades son frecuentes en los pacientes con neumonía COVID-19. En este estudio las más frecuentes son HTA y obesidad con el 43,2%, dislipemia con el 35,4%, diabetes mellitus con el 27,4% y la presencia de enfermedad respiratoria crónica con el 16,5%. De ellas, únicamente esta última muestra diferencias en cuanto a la ola de presentación. También muestran diferencias, otras comorbilidades menos frecuentes como la presencia de inmunosupresión, hábito tabáquico y hepatopatía crónica. La relación entre presencia de inmunosupresión y las olas de la pandemia, muestra en nuestro trabajo, un incremento de la prevalencia de esta comorbilidad a medida que pasa el tiempo. El temor al contagio y un desenlace funesto, sobre todo al inicio, hizo que en esta población más vulnerable a las enfermedades infecciosas fueran especialmente intensificadas las medidas de contención y aislamiento social preconizadas para evitar la enfermedad. Las comorbilidades más frecuentes en este estudio también lo son en otros que analizan, no solo pacientes ingresados en UCI u hospital si no también en población general con infección COVID-19^{305,313,347,357,368,369,371}. En el metaanálisis de Caldonazo et al³⁹² la HTA y DM son las comorbilidades más frecuentes. La mayor o menor frecuencia de unas u otras comorbilidades en las diferentes olas se debe a las

DISCUSIÓN

características de los pacientes y no del virus, lo que si tiene relación con el curso y gravedad de la enfermedad es la presencia o no de comorbilidades. McKeown et al²⁷⁴ consideran la presencia de comorbilidades como un factor independiente relacionado con la mortalidad y el predictor más importante de ingreso en UCI. Durá et al²⁹³ en un estudio español de pacientes hospitalizados refieren menos mortalidad en la quinta ola donde los pacientes eran más jóvenes y con menos comorbilidades. En este trabajo el índice de comorbilidad de Charlson⁴⁰⁶ presentaba una mediana de 0 y no mostraba diferencias entre las olas. En el estudio de Pelaez et al³³⁰ en el análisis multivariante se asocia la presencia de comorbilidades y el índice Charlson más elevado con la mortalidad, aunque esta disminuye a partir de la quinta ola probablemente por la vacunación, la adaptación al virus y la mejora en los tratamientos.

En nuestro trabajo, la presencia de orden de no intubación era poco frecuente (4,2%) y sin diferencias entre las olas, lo que estaba en consonancia con el valor bajo en el índice de comorbilidad de Charlson. Piluso et al³⁶² en un trabajo donde analizan las tres primeras olas de a pandemia, establecen ONI en el 14,6% de los pacientes de la primera ola, 8,8% de la segunda y 3,8% de la tercera.

Un porcentaje elevado de los pacientes que ingresaron en UCI habían consultado previamente por síntomas respiratorios. El 17,9% de los paciente habían consultado previamente antes del ingreso hospitalario, de ellos el 93,4% lo hicieron en el Área de Urgencias o en Atención primaria. En los pacientes que fueron enviados a domicilio, a un porcentaje significativo, 11,6%, se le prescribieron corticoides orales como tratamiento de la enfermedad. En la revisión sistemática realizada por Shuto et al⁴⁰⁷ en la que se analizan los datos del estudio RECOVERY y otros estudios observacionales controlados^{167,408,409} confirma que la administración de corticoides disminuye la mortalidad y las necesidades de VMI en pacientes con neumonía COVID-19 que precisan oxígeno o algún soporte respiratorio, pero no cambia el curso de la enfermedad en sus estadios más precoces, y que incluso podría empeorar el pronóstico de estos pacientes.

V.5. Características de los pacientes al ingreso en UCI.

V.5.1. Síntomas clínicos

El síntoma fundamental de los pacientes al ingreso en UCI fue la disnea (97,9%), seguida por la tos (83%), la fiebre (75%) y la astenia (47,4%), solo esta última muestra diferencias entre las olas siendo más frecuente en la cuarta, quinta y sexta. Los síntomas menos frecuentes fueron el dolor anginoso y los trastornos de conciencia. En el estudio de Burrell et al³⁷⁴ analiza las características clínicas de los pacientes en las dos primeras olas, la fiebre, tos, disnea y fatiga son los síntomas

más frecuentes, pero fiebre ($p = 0,002$) y tos ($p = 0,004$) son más frecuentes en la primera ola y disnea en la segunda ($p = 0,014$). Liu et al⁴¹⁰ analizan las variables clínicas de pacientes hospitalizados en relación con la variante vírica predominante. La fiebre era más frecuente en la variable Wild y Omicron, la fatiga en la variante Alfa, la tos en la Wild y la disnea es igual en todas excepto en la Omicron que es muy infrecuente. De los síntomas clínicos más frecuentes en la infección por COVID-19, el más importante es la disnea. En el estudio de Bahadirli y Kurt⁴¹¹ sobre los predictores de ingreso en UCI, la presencia de disnea es un factor significativamente relacionado con la necesidad de admisión en cuidados críticos ($p = 0,004$). De igual forma, Abuyousef et al⁴¹² analizan los predictores de ingreso en UCI siendo la disnea uno de los predictores asociados independientemente ($p < 0,001$). En el metaanálisis de Tan et al⁶⁸ sobre pacientes ingresados en UCI, en el que se analizan 45 estudios de 17 países de cuatro continentes, los síntomas más frecuentes son la fiebre (77,8%), disnea (70%) y tos (68,1%).

V.5.2. Parámetros de laboratorio al ingreso en el hospital y al ingreso en UCI.

Los parámetros analizados que muestran alteraciones son los relacionados con la inflamación como la LDH y los linfocitos, ferritina, IL-6, fibrinógeno y dímero D. El número de linfocitos es algo menor en el ingreso en UCI con respecto al ingreso en el hospital y la IL-6 es superior en el ingreso en UCI que en el ingreso en el hospital. En nuestro trabajo hay pocas diferencias en los valores de los principales parámetros relacionados con la inflamación, entre las diferentes olas, destacando que los niveles de LDH eran menores en quinta y sexta ola. La linfopenia era mayor en primera y sexta ola. Szakmany et al³⁶⁷ en su análisis de las dos primeras olas, dividen a los pacientes según un fenotipo hiperinflamatorio o hipoinflamatorio si el valor de PCR es mayor de 150 y el de ferritina mayor de 1500. En este estudio el fenotipo hiperinflamatorio fue más frecuente en la primera ola con una diferencia significativa, mostrando además un aumento en la mortalidad, sin llegar a la significación estadística. Varios estudios^{284,341,345,368,370,389} observan aumento de los parámetros inflamatorios en la primera ola, pero solo analizan dos o tres olas. Burrell et al³⁷⁴ analizan las dos primeras olas y encuentran como factores asociados a la mortalidad en UCI el valor de dímero D y la PCR. Jemaa et al³⁴⁷ en su análisis de seis olas no encuentra diferencias entre los parámetros de laboratorio, excepto la PCR (mayor en la primera ola), mostrando además un valor predictivo para la supervivencia de los pacientes.

V.5.3. Procedencia de los pacientes y tiempos entre inicio de síntomas e ingreso.

La mayoría de los pacientes en nuestro trabajo estaban previamente ingresados antes de ser admitidos en UCI. El 55,4% de los pacientes procedían de planta de hospitalización y el 25,9% de Urgencias, el 18,6% procedía de otros Centros hospitalarios. En un estudio de 10 UCIs turcas⁴¹³

el 54,9% de los pacientes que ingresaban en UCI lo hacían desde Urgencias. Sin embargo, en el estudio español de Lobo-Valbuena et al⁴¹⁴ más del 60% de los pacientes procedían de sala de hospitalización. En ambos estudios no se estudia la ola de ingreso de los pacientes. En nuestros pacientes no se relacionó la procedencia de los pacientes con las olas de la pandemia.

La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue de 7 días y entre el inicio de los síntomas y el ingreso en UCI de 8 días. Entre el ingreso en el hospital y el ingreso en UCI la mediana fue de 2 días, en ningún caso hubo diferencias entre las olas. El tiempo entre inicio de síntomas y el ingreso en UCI en nuestro trabajo coincide con el de otros muchos estudios que han medido esta variable. Así ocurre en los trabajos de Mayerhöfer³⁸⁴ (8 días), Haase³⁸⁰ (8-9 días), Demoule³⁷⁸ (9 días), Begum³⁷³ (8 días), Taboada³⁶⁸ (9 días). Otros estudios analizados, al igual que en nuestro trabajo, tampoco encuentran diferencias entre el momento de inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario en relación con las olas^{363,364,368,369,374,380,384,385}.

V.5.4. Dispositivos respiratorios antes y al ingreso en UCI.

Antes del ingreso en UCI la mayoría de los pacientes (71,7%) recibieron oxigenoterapia de bajo flujo, recibieron OAFCN el 9%, CPAP el 4,2% y BIPAP el 12% sin mostrar relación entre el dispositivo utilizado y la ola de la pandemia. De los 15 pacientes intubados y en VMI al ingreso en UCI, 13 habían sido intubados y conectados a VMI en otros centros hospitalarios y trasladados a UCI. Al ingreso en UCI el 93,7% de los pacientes recibieron tratamiento con VNI y el 2,8% con OAFCN. Durante la primera ola el 25% recibieron tratamiento de inicio con OAFCN, proporción que disminuyó drásticamente en las olas sucesivas. A partir de la segunda ola la mayoría de los pacientes (96%) fueron tratados con VNI de inicio, sobre todo modo CPAP. Estos datos contrastan con los de estudios como el de González-Castro et al³⁴⁵ donde se comparan las dos primeras olas. En este trabajo se utiliza al ingreso en UCI el OAFCN en el 25 % de los pacientes durante la primera ola y en el 47% de la segunda. Pommier et al³⁶³ que analiza las dos primeras olas, el OAFCN y la VNI no se usan en la primera ola, en la segunda se usa el OAFCN en el 41,9% y la VNI en el 9,4%. En el estudio de Matheus et al³⁵⁷, analizando las tres primeras olas de la pandemia, se utiliza como primera terapia ventilatoria al ingreso en UCI el OAFCN en el 46,7% de los pacientes, OAFCN alternando con VNI en el 26,6% y VNI únicamente en el 1,5%, aunque el uso de esta aumenta en la segunda ola y tercera ola de manera significativa. En nuestro trabajo, se priorizó el uso de VNI al ingreso en UCI desde el inicio de la enfermedad, pero esto fue más acusado a partir de la segunda ola de la pandemia. Este uso de la VNI como dispositivo principal de tratamiento en la IRA hipoxémica se debe a varios factores. Por un lado, la experiencia acumulada con el uso de VNI/CPAP en el paciente con IRA hipoxémica grave en nuestro

servicio⁴¹⁵, la disponibilidad de múltiples equipos, diferentes interfaz y manejo en el uso de fármacos analgosedantes en este tipo de pacientes. Por otro lado, el elevado número de fracasos de la terapia con OAFCN en la primera ola, con el consiguiente escalamiento a CPAP/VNI, nos decidió al uso de VNI como primera elección en estos pacientes. De los 8 pacientes en los que se usó OAFCN en la primera ola, siete tuvieron que ser tratados con CPAP/VNI ante la ausencia de mejoría de la función respiratoria.

V.6. Índices de gravedad.

Los índices de gravedad analizados en las primeras 24 horas de estancia en UCI fueron APACHE II, SAPS II y SAPS III. Todos mostraron niveles más elevados en la primera ola con una diferencia significativa con relación a las diferentes olas en los tres casos. La media global de APACHE II fue de 11,4, la de SAPS II 30,3 y la de SAPS III 52,3. La mayoría de los estudios analizan de dos a cuatro olas y presentan niveles de APACHE II y SAPS II iguales o algo superiores con pocas diferencias entre las olas^{345,362,368,373–375}. El estudio de Vidaur et al³⁷¹ que analiza seis olas muestra un nivel de APACHE II de 12 con un valor más bajo en la cuarta ola. En el estudio de Jemaa et al³⁴⁷ también de seis olas el APACHE es de 13 sin diferencias significativas. EL SAPS II también es más elevado con diferencias significativas entre la primera y segunda ola, según el estudio analizado. En los trabajos de Coloretti et al³⁴³, Naouri et al^{385,386} y Taghboulit et al³⁶⁹, el SAPS II es un factor independiente de mortalidad. El shock al inicio fue muy poco frecuente. Los niveles de SOFA tanto al ingreso, media de 3,6, como máximo, media de 5,8 no se diferenciaban a lo largo de las olas. En nuestro trabajo, el 51,4% de los pacientes solo muestran afectación respiratoria. En la cuarta ola el 72% de los pacientes solo muestran un órgano afectado. La primera ola muestra sobre todo dos (34,4%) o tres órganos afectados (21,9%). Estos hallazgos están relacionados con la terapia de soporte respiratorio pues la utilización de VNI más que de VM condiciona una situación hemodinámica más estable, con menos tendencia a hipotensión arterial y menos necesidad de uso de drogas vasoactivas para mantener esa estabilidad hemodinámica del paciente. Varios estudios muestran un índice SOFA al ingreso más elevado sobre todo en los pacientes de la primera ola^{355,364,366,367}, relacionado con una mayor tasa de intubación orotraqueal y uso de VM. Al igual que ocurre con otras patologías la gravedad de la afectación multiorgánica es un factor independiente de la mortalidad^{375,378,388,416}.

V.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios.

La función neurológica de los pacientes medida mediante la escala de coma de Glasgow no difiere entre las olas ni en el caso de los pacientes que reciben OAFCN, VNI, VNI postextubación o VMI. El nivel de lactato difiere, aunque mínimamente, entre las olas de la pandemia, siendo

DISCUSIÓN

más elevado en segunda y cuarta ola en el grupo global de todos los pacientes, también en aquellos que reciben VNI como primera línea de tratamiento, y en la tercera y quinta ola en el caso de los que reciben VNI postextubación. En el caso de los parámetros hemodinámicos también las diferencias son mínimas, aunque significativas. En la primera ola la frecuencia cardíaca es mayor y la presión arterial media menor que en el resto de las olas. En la mayoría de los estudios los valores de presión arterial de los pacientes y de vasopresores varía con las olas, siendo mayor el uso de drogas vasoactivas en la primera ola. Este hallazgo está claramente relacionado con el mayor uso de VMI, que en algunas series de casos supera el 70% de los pacientes^{353,363,366,375}. En el estudio de Lázaro et al³⁵² donde se analizan dos olas, en la primera el valor de la presión arterial sistólica, diastólica y media era significativamente menor, siendo mayor la necesidad de vasopresores ($p < 0,001$), en parte debido a que el 81% de los pacientes habían sido intubados y ventilados mecánicamente. En los pacientes que reciben VNI las necesidades de soporte vasoactivo son más bajas, pero en caso de ser necesario su uso, se asocia con fracaso del soporte no invasivo y la necesidad de escalada del soporte respiratorio^{227,409,417,418}. En este estudio la presión arterial media es de 89,4 mmHg, siendo de 90,2 mmHg en los pacientes que reciben VNI como soporte respiratorio de primera línea y de 70 mmHg en los pacientes que reciben VMI de primera línea.

Respecto a los parámetros respiratorios, en este estudio la PaO_2/FiO_2 media era de 119 mmHg y la frecuencia respiratoria de 30 rpm con un nivel más bajo de oxigenación en la 3ª, 5ª y 6ª ola, y mejor oxigenación en la 1ª. Los pacientes que reciben OAFN como primer tratamiento o VNI postextubación tienen niveles más elevados de PaO_2/FiO_2 , 144 y 177 mmHg respectivamente y frecuencias respiratorias menores, 27 rpm y 26 rpm respectivamente, sin diferencias entre las olas. En el caso de VNI como primer soporte respiratorio la PaO_2/FiO_2 es de 118,6 mmHg y la frecuencia respiratoria de 30,4 rpm, siendo menor el índice de oxigenación en la tercera, quinta y sexta ola y mayor frecuencia respiratoria en la cuarta ola. En los pacientes que reciben inicialmente VMI la PaO_2/FiO_2 es de 117 mmHg sin diferencias entre las olas y la frecuencia respiratoria es de 31,9 rpm, que alcanza las 38,7 rpm en la tercera ola. Algunos estudios han analizado la relación entre los parámetros respiratorios con las diferentes olas de la pandemia. Lalla et al³⁵⁰ analizan dos olas donde la mayoría de los pacientes reciben VNI no encontrando diferencias entre las olas. Piluso et al³⁶² en su análisis de tres olas los pacientes que reciben CPAP la PaO_2/FiO_2 fue menor en la primera ola (132 mmHg) que en segunda y tercera (159 y 147 mmHg respectivamente). Taghboulit et al³⁶⁹ estudian dos olas no encontrando diferencias entre PaO_2/FiO_2 entre ellas (media 141,5 mmHg). Sin embargo, en este trabajo, pese a estos niveles similares de oxigenación, el soporte respiratorio varió entre las dos olas, los pacientes recibían

260

OAFN como primer soporte respiratorio en el 37,4% en la primera ola y en el 68,5% en la segunda y VMI en el 72,9% en la primera ola y en el 49,6% en la segunda y VNI en el 18,7% en la primera ola y 21,8% en la segunda. Carbonell et al³⁷⁵ en un estudio multicéntrico de UCIs españolas, analizan tres olas de la pandemia que agrupan en dos periodos. En este estudio muestran que el valor medio de la PaO₂/FiO₂ de los pacientes que reciben OAFN como primer soporte respiratorio es de 107 mmHg, más baja en el primer periodo; en los pacientes que recibieron VNI el valor medio del índice de oxigenación fue de 115 mmHg sin diferencias entre ambos periodos, y en los pacientes en VMI fue de 138 mmHg, con un nivel más bajo en el segundo periodo. En este estudio, la VMI fue utilizada en el 47,1% de los pacientes, la OAFN en el 28,7% y la VNI en el 5,8%. Un hallazgo de este estudio es que los pacientes que muestran mayor deterioro del intercambio gaseoso fueron los tratados con OAFN.

V.8. Soporte respiratorio no invasivo

V.8.1. Modos, interfaz y parámetros respiratorios.

En este estudio, 408 pacientes (96,2%) son tratados con VNI de inicio o tras fracaso de OAFN. El modo inicial de terapia ventilatoria fue el modo CPAP en 317 (65,9%), con un mínimo de uso en la primera ola (45,8%) y máximo en la segunda ola (87,6%) y tercera ola (84,2%). Sin embargo, el modo ventilatorio final fue similar, con un 48,8% de CPAP y 51,2% de BiPAP, sin mostrar diferencias significativas entre las diferentes olas. Durante la estancia en UCI, se utilizó CPAP en el 83% de los pacientes y BiPAP en el 59,1%. Este último modo ventilatorio se ha ido utilizando más frecuentemente en las tres últimas olas. En algunos trabajos realizados en enfermos críticos, analizando solo las dos primeras olas de la pandemia, el uso de DRNI se aproxima a nuestros resultados. Lalla et al³⁵⁰ usan DRNI en el 86% y el 61% respectivamente, pero no especifican el modo utilizado ni en qué momento. Parker et al³⁵⁹ utilizan DRNI durante la estancia en UCI en una proporción del 86% y el 92%. En el estudio de Mayerhöfer et al³⁸⁴ el uso de VNI es de 82,9% de mediana, 80% en la primera ola y 83,4% en la segunda. En el otro extremo con una utilización poco frecuente de DRNI están Routsis et al³⁶⁶, 4% y 2%; Carbonell et al³⁷⁵, 5,2% y 6,8%; Taxbro et al³⁸⁹ solo 1 paciente en la primera ola. Aunque existe gran variabilidad se observa en algunos estudios que el uso de DRNI aumenta progresivamente a lo largo de las olas pandémicas. De Paepe et al²⁹² a lo largo de tres olas usa VNI en el 12,7%, 21,9% y 29,4%, respectivamente. Jemaa et al³⁴⁷ a lo largo de seis olas, el uso de VNI pasa del 60 % en la primera ola al 80% en la última. Machado Freiras et al³⁵⁵ en el análisis de dos olas, utilizan VNI en el 22 % en la primera ola y en el 46% en la segunda. Begum et al³⁷³, analizando tres olas observan que la proporción de uso de VNI es de 7% en la primera ola ,15% en la segunda y 42% en la tercera.

DISCUSIÓN

Respecto a la interfaz utilizada, la mayoría de los pacientes han recibido mascarilla total face tanto al inicio (99,8%) como al final de la terapia (98,5%). En nuestra experiencia la mascarilla total face es mejor tolerada y minimiza la aparición de lesiones cutáneas por presión que produce la oronasal, lo cual es fundamental en los que la VNI es prolongada como ha sido el caso de los pacientes analizados. La mayoría de los estudios que han analizado el uso de la VNI a lo largo de la pandemia no hacen mención del tipo de interfaz utilizada, exceptos los estudios italianos donde ha primado el uso de helmet sobre otras interfaz^{227,362,419,420}.

Los niveles de presión positiva (IPAP y EPAP), tanto iniciales como máximas, aunque presentan algunas diferencias según la ola de la pandemia, estas son mínimas, oscilando entre 14 y 17 cmH₂O de IPAP y entre 12 y 13 cmH₂O de EPAP. El valor medio de la FiO₂ inicial y máxima utilizadas en la VNI fue de $67,6 \pm 11,5$ y $77,7 \pm 17,1$ respectivamente, sin diferencias significativas entre las olas. En el trabajo de Piluso et al³⁶² durante las tres primeras olas de la pandemia, se aplicaba a los pacientes CPAP a través de Helmet, siendo las presiones y la FiO₂ aplicada superiores en la primera ola. Radovanovic et al⁴²¹ analizan pacientes a los que se ventila con CPAP durante las dos primera olas, el nivel de CPAP varia siendo de 10 cmH₂O en la primera ola y de 7,5 cmH₂O en la segunda. En la mayoría de los estudios los niveles de presión utilizados en modo CPAP o BIPAP son similares sin variaciones durante los periodos de la pandemia⁴²²⁻⁴²⁶.

El objetivo de la VNI es evitar la intubación orotraqueal, las complicaciones derivadas de la misma, las complicaciones de la ventilación invasiva y las relacionadas con el destete^{204,212,427}. El fracaso de la VNI conlleva la intubación y en aquellos casos con limitación del esfuerzo terapéutico mediante el establecimiento de orden de no intubación, la muerte. En nuestra serie el fracaso de la VNI como tratamiento de primera línea o tras fracaso del OAFCN fue del 27,9% con un mínimo en la cuarta ola (9,1%) y un máximo en la tercera (32,5%) y en la sexta (33%).

La tasa de fracaso de la VNI es muy variable y depende de muchos factores. Quizá el más importante sea la etiología de la IRA y la gravedad de esta. Existe mucha diferencia en la tasa de fracaso si tratamos a un paciente con Edema agudo de pulmón cardiogénico que si se trata q un paciente con neumonía adquirida en la comunidad^{428,429}. En el trabajo de Carrillo et al⁴¹⁶ realizado en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad se muestran como factores predictivos independientes de fracaso de la VNI el empeoramiento radiológico a las 24 horas de ingreso en UCI, la disfunción multiorgánica medida por el Índice SOFA, la mayor frecuencia cardiaca, persistencia de PaO₂/FiO₂ baja a la hora del inicio de la VNI y los niveles de bicarbonato. En el caso de la IRA debida a COVID-19 se mantiene esta amplia variabilidad. La tasa de fracaso de la VNI varía entre el 5% y el 50%, siendo en algunas series mayor del 85%

durante la primera ola⁴³⁰. Esta amplia variabilidad puede estar relacionada con múltiples factores, bien relacionados con el paciente, con la clínica y la gravedad de la IRA, o con las características del virus y el estado de inmunización frente a él, también influyen factores como el protocolo de utilización de la VNI, la aparición de complicaciones durante la VNI, y con factores organizativos como la localización del paciente en el hospital y el empleo de soportes respiratorios previos al ingreso en UCI. Desde el inicio de la pandemia se han realizado múltiples estudios que han evaluado el papel de la VNI en el tratamiento de la IRA hipoxémica de la COVID-19. Menzella et al⁴³¹ en su estudio de pacientes con SDRA ingresados en una unidad de neumología italiana, la tasa de éxito de la VNI fue de 48 %, siendo la escala de SOFA al ingreso el parámetro relacionado con el fracaso de la VNI. En el trabajo de Chacko et al⁴¹⁷ realizado en pacientes ingresados en UCI, la tasa de éxito de la VNI fue del 63,6%; los factores asociados a fracaso de la VNI fueron el nivel de APACHE II, la edad, la menor PaO₂/FiO₂ al ingreso, la mayor frecuencia respiratoria y la mayor duración de la VNI. En los pacientes con éxito de la VNI, la PaO₂/FiO₂ aumenta desde el primer día de tratamiento, la frecuencia respiratoria disminuye tanto en este grupo como en el de fracaso de la VNI.

En los pacientes en los que se utilizó la VNI en el periodo postextubación, el modo inicial de terapia fue BiPAP en los 55 pacientes debido a que los estudios que han analizado a este tipo de pacientes han utilizado preferentemente este modo ventilatorio^{432,433}. Todos los pacientes recibieron mascarilla total face al inicio y el 96,4% al final. Los niveles de presiones positivas inspiratorias y espiratorias, iniciales y máximas, así como los niveles de FiO₂, no muestran diferencias significativas entre las olas de la pandemia. El éxito de la VNI postextubación fue del 81,8%, sin diferencias entre las olas. En el estudio de Cammarota et al⁴³⁴ en que se compara el destete habitual de la VMI con la extubación y aplicación directa de la VNI, se reducía la tasa de reintubación del 40% al 18,2%.

V.8.2. Modo y Duración DRNI.

El OAFN como primera opción de tratamiento solo se utilizó en 12 (2,8%) pacientes sobre todo en la primera ola (25%) disminuyendo su uso posteriormente. Durante la estancia en UCI si se usó con frecuencia (84,4%) pero alternándolo con VNI para mejorar la confortabilidad de los pacientes y favorecer la adherencia a la VNI. El uso de OAFN combinada con la VNI no difirió a lo largo de las olas, así mismo tampoco hubo diferencias en cuanto a la duración en horas y días. Estos datos difieren con otros publicados en los que el uso de OAFN aumenta a lo largo de las olas. Matheus et al³⁵⁷ mostró que el OAFN se utilizó en el 46,7% al ingreso en UCI y combinado con VNI en el 26,6%. Pommier et al³⁶³ en el análisis de dos olas, no se utiliza este dispositivo en

DISCUSIÓN

la primera ola y se utiliza en el 41,9% en la segunda. Routsis et al³⁶⁶ utilizan el OAFN en el 28 % de los pacientes en la primera ola y en el 55% en la segunda. Begum et al³⁷³ analizan tres olas y la frecuencia de OAFN es de 43%, 69% y 79% respectivamente. En estos estudios la VMI se utilizó a lo largo de la estancia en UCI en más de la mitad de los pacientes. Mayerhöfer et al³⁸⁴ analizaron dos olas, en la primera ola de un total de 107 pacientes, 9 recibieron OAFN y no precisaron otra terapia con una mediana de 1 día y en la segunda ola del total de 401 pacientes, 114 recibieron OAFN con una mediana de 3 días ($p < 0,001$).

El uso de CPAP como primera línea de tratamiento fue utilizada en 317 (74,8%) pacientes, con una menor tasa de uso en la primera ola (18,8%) y menor duración en días y horas. Ni el uso de BiPAP como primera línea de tratamiento, ni la duración de la terapia, en días u horas, varió con las olas. El uso de VNI en global (CPAP o BiPAP) como primera línea de tratamiento o tras fracaso de OAFN (408 casos, 96,2%) difirió según las olas de tratamiento, con una menor tasa de uso en la primera ola y con un incremento en las siguientes olas ($p < 0,001$, en ambos casos). La duración de las terapias no muestra diferencias a lo largo de las olas. La media de días de uso de CPAP, BiPAP y VNI en general es de 5 días, 4 días y 4 días respectivamente con máximos que llegan a los 8 días en los tres casos. Vaschetto et al⁴²⁵ en un estudio realizado en pacientes tratados con CPAP la duración media de la misma era de 4 días. Radovanovic et al⁴²¹ en un estudio de dos olas, se usaba el modo CPAP con una mediana de uso de 7 días y 6 días. De Vita et al⁴³⁵ observan que la duración de la CPAP era de 8 días en caso de éxito de la técnica y 4 días en los casos en que fracasaba. En el estudio realizado por Alviset et al⁴³⁶ la duración de la CPAP presentaba un rango entre 1 y 5 días. Arabi et al⁴²² en su estudio mostró que la duración de la CPAP era de unas 43 horas. Parker et al³⁵⁹ en un estudio de dos olas, mostró que la duración de los DRNI era de 72 horas la primera ola y 107 horas la segunda ($p = 0,02$). Mayerhöfer et al³⁸⁴ también analizan dos olas siendo la duración de la VNI de 3 días, similar en ambos periodos. Los estudios que mostraban mayor duración, tanto en días como en horas, de la VNI estaban realizados en pacientes con insuficiencia respiratoria COVID-19 tratados fuera de UCI^{419,435,436}.

En nuestro estudio, 114 (26,9%) pacientes recibieron VMI, 15 pacientes como primera línea de tratamiento y 99 pacientes tras fracaso de la VNI. Fallecieron 52 pacientes durante la VMI y 62 pacientes fueron extubados, 7 pacientes se extubaron con éxito sin necesidad de apoyo respiratorio y 55 pacientes precisaron VNI postextubación. La VMI y la VNI postextubación fueron más utilizadas durante las tres primeras olas y no presentaron diferencias en cuanto a la duración de la técnica. La utilización de la VMI, bien al ingreso o durante la estancia en UCI disminuye a lo largo de las olas en los estudios analizados, aunque se mantiene en porcentajes

superiores a este estudio. Taboada et al³⁶⁸ presentan a lo largo de tres olas porcentajes de VMI del 70% ,26% y 39%. Vidaur et al³⁷¹ a lo largo de seis olas muestra desde el 90% de la primera al 65% de las últimas olas. Carbonell et al³⁷⁵ en su estudio de dos olas se objetiva una disminución del uso de la VMI del 55% en la primera ola al 32% en la segunda. De igual forma, Dongelmans et al³⁷⁹ a lo largo de cuatro olas muestra el uso de VMI del 48% en la primera ola a 24% en la última. Jemaa et al³⁴⁷ analizan seis olas presentando la VMI un máximo (80%) en la primera ola y mínimo (40%) en la sexta.

V.8.3. Complicaciones DRNI.

Las complicaciones relacionadas con el uso de OAFN son escasas y poco graves, sobre todo la presencia de calor excesivo (5,6%) e intolerancia (4,7%) y no presentan diferencias respecto a las olas.

La complicación más frecuente de la VNI postextubación fue la claustrofobia (7,3%) sin diferencias a lo largo de las olas.

En el caso de la VNI utilizada como primera línea de tratamiento o tras fracaso de OAFN, el 26,5% de los pacientes presentan complicaciones relacionadas con la técnica, siendo las más frecuentes claustrofobia y barotrauma. Ni la presencia de complicaciones, ni ninguna de ellas en particular se relaciona estadísticamente con las olas de la pandemia. La presencia de complicaciones de los DRNI es menor y de menor gravedad que en el caso de la VMI por lo que son útiles y seguros para su utilización en la insuficiencia respiratoria de los pacientes COVID-19.

Dentro de las complicaciones relacionadas con la VNI destaca el barotrauma. Antes de la pandemia COVID-19, las comunicaciones de barotrauma durante la VNI eran escasas²¹⁵. Múltiples trabajos se han centrado en la aparición de barotrauma en los pacientes COVID-19 con resultados variables, mostrando una prevalencia entre el 4,7% y el 8,1%⁴³⁷ de los pacientes que reciben la terapia. Varias posibles causas pueden explicar, por lo menos en parte, esta mayor incidencia de barotrauma en los pacientes COVID-19. Por un lado, el daño producido por la infección vírica y la respuesta inflamatoria, los trastornos de la hemostasia y el daño isquémico consiguiente que hacen al pulmón especialmente vulnerable a la presión espiratoria elevada produciendo daño alveolar y síndrome de fuga aérea, Por otro lado, la duración de la terapia no invasiva, que en muchos casos es muy prolongada y favorece la aparición de esta complicación y, finalmente la frecuente alteración neurológica con la aparición de delirio de estos pacientes¹⁰³, que pueden condicionar una difícil interacción entre el paciente y el ventilador, lo que conlleva aparición de complicaciones²¹⁸.

V.9.Complicaciones

V.9.1. Infecciosas

En este estudio el 2,4% de los pacientes presentaba infección bacteriana concomitante, diagnosticada al mismo tiempo que la enfermedad COVID-19, sin relación con la ola de la pandemia. Estos datos difieren de lo previamente publicado. En el estudio de Vidaur et al³⁷¹ a lo largo de seis olas pandémicas, la tasa de coinfección bacteriana al ingreso en UCI era de 8,04%, con un mínimo de 1,7% en la primera ola y máximo de 12% en la sexta. Piagnerelli et al³⁶¹ en el estudio de las dos primeras olas de la pandemia, presentaban coinfección al ingreso el 7% de los pacientes de la primera ola y el 25% de la segunda ($p = 0,03$)

Durante la estancia en UCI, 140 (33%) de los pacientes desarrolló infección nosocomial. Los pacientes con infección nosocomial fueron menos frecuentes en la cuarta y quinta ola, aunque sin alcanzar la significación estadística. En el estudio de Coloretti et al³⁴³ a lo largo de tres olas, la infección nosocomial se daba en el 33,3%, 40,8 % y 39,5% ($p = 0,44$) respectivamente, resultado muy similar al de nuestro estudio.

Dentro de la infección nosocomial, la frecuencia de la bacteriemia relacionada con catéter venoso fue del 11,8%, siendo más frecuente en la primera ola y en la sexta ola (21,9% y 24,7% respectivamente). En el estudio Eurobact II⁴³⁸ observacional de cohortes, realizado entre Agosto de 2019 y Junio de 2021, se comparaba la incidencia de infecciones en UCI entre pacientes COVID-19 y no COVID-19, siendo la incidencia de bacteriemias secundarias a infección por catéter de 29,4% en COVID-19 y de 31,7 % en pacientes de otras etiologías. Entre los trabajos publicados la incidencia de bacteriemia es variable según el estudio, con diferencias o no entre las olas y sin especificar el foco que origina la bacteriemia^{343,363,373}.

La NAVM la desarrolló el 7,8% de los pacientes, no se presentó ningún caso en la primera ola y fue aumentando progresivamente hasta el 15,7% en la sexta ola. Estos hallazgos coinciden con el estudio de Nagy et al³⁰⁴ a lo largo de cuatro olas, la frecuencia aumentó desde la ausencia de casos en la primera ola hasta el 37,7% en la cuarta. Carbonell et al³⁷⁵ en el estudio de dos olas la frecuencia es de 18% en la primera y de 24,9% en la segunda. Taghboulit et al³⁶⁹ observan una disminución de la incidencia de NAVM a lo largo de dos olas, 58 % en la primera ola y 39% en la segunda.

La neumonía no asociada a IOT fue del 1,9% sin diferencias en la olas. Pocos estudios han analizado la infección pulmonar nosocomial en el paciente no intubado. Nagy et al³⁰⁴ muestran una incidencia de neumonía no asociada a VM a lo largo de cuatro olas de 0% a 2,4%, datos que se asemejan a los de este estudio.

La ITU se presentó en el 11,6% de pacientes sin diferencias en las olas. Hallazgos que coinciden con el estudio de tres olas de Coloretti et al³⁴³ en el que la frecuencia de ITU es de 11%, 8% y 11% respectivamente sin diferencias significativas.

En nuestro estudio analizamos el desarrollo de colonización/contaminación por cocos Gram positivos de hemocultivos, así como la colonización por levaduras en los pacientes ingresados durante la pandemia. Los dos eventos fueron frecuentes en los pacientes analizados (20,3% y 11,3%, respectivamente) sin diferencias estadísticas entre las olas.

También fue analizado el síndrome febril tratado con antibióticos sin aislamiento microbiológico. Este evento fue frecuente, afectando al 19,8% de los pacientes ingresados, pero sin diferencias entre las olas.

V.9.2. No infecciosas

Las complicaciones no infecciosas en este estudio fueron frecuentes. Entre las complicaciones respiratorias la más frecuente fue el desarrollo de SDRA (88,4%), con un 61,3% de los casos graves presentando una ratio de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg. El desarrollo de SDRA fue menor en la primera y segunda ola, mientras que a partir de la tercera ola afectó a más del 90% de los pacientes. Las diferentes series publicadas muestran una amplia variabilidad en la frecuencia del SDRA y sobre todo en la gravedad, pero en general es menos frecuente que en nuestro trabajo. Pommier et al³⁶³ en un estudio de las dos primeras olas en pacientes de UCI, presentan SDRA severo el 38,3% de los casos, en la primera ola 27,8% y en la segunda ola 41,3%. Venkatram et al³⁷⁰ en un estudio de pacientes ingresados en UCI durante las tres primeras olas, presentan SDRA el 51% de los sujetos con diferencias entre las olas, 50%, 62% y 25% respectivamente. Piluso et al³⁶² desarrollan un estudio de tres olas, en pacientes con SDRA de los cuales solo el 7,9% era grave al ingreso, aumentando al 44,9% durante la estancia en UCI. Este empeoramiento fue menor en la tercera ola comparada con las dos primeras.

Entre el resto de las complicaciones destaca la presencia de hiperglucemia que afectó al 44,8% de los pacientes. Esta frecuencia tan elevada puede estar relacionada con el uso de esteroides, que se realizó en nuestra unidad desde el inicio de la primera ola. La presencia de hiperglucemia

DISCUSIÓN

fue más frecuente en las tres primeras olas de la pandemia. De igual forma. La elevación de la cifra de troponina I, marcador de daño miocárdico, fue más frecuente en las tres primeras olas.

El fracaso renal agudo fue frecuente y se objetivó en el 23,3% de los pacientes sin diferencias entre las olas. La incidencia de fracaso renal agudo ha sido muy variable en las series que han abordado el análisis de este problema. Le Terrier et al³⁵³ en el estudio de dos olas la frecuencia del FRA es de 12% y 3% ($p = 0,01$). Venkatram et al³⁷⁰ en el estudio de tres olas la frecuencia de FRA era de 66%, 53 % y 44% ($p < 0,001$). Caldonazo et al³⁹² en su metaanálisis, que compara la primera ola con respecto a las siguientes, el FRA estudiado en 17 trabajos era más frecuente en la primera ola que en el resto con una OR de 1,7.

Dentro de las complicaciones neurológicas, la presencia de delirio fue frecuente, afectando a 92 (21,7%) pacientes. El desarrollo de delirio fue más frecuente en la quinta y sexta ola, con una prevalencia de 28% y 28,1%, respectivamente. En el trabajo de las dos primera olas de Pérez Acosta et al³⁶⁰ la prevalencia de delirio era aún más elevada, 50% primera ola y 39,1% en la segunda. Nuestra tasa de delirio puede verse afectada por la pérdida de estandarización en el diagnóstico del cuadro. Por las circunstancias especiales derivadas de la enfermedad, no se utilizaron las herramientas recomendadas para su diagnóstico, ya que implicaba la interrelación con el paciente, que en la mayoría de los casos precisaba apoyo ventilatorio con VNI, lo que dificultaba la comunicación con el personal sanitario, además del temor lógico al contagio del personal sobre todo en las primeras olas de la pandemia.

El barotrauma relacionado con la VMI afectó a 61 (14,4%) pacientes, siendo más frecuente en las últimas olas de la pandemia, pero sin alcanzar la significación estadística. La incidencia en nuestro estudio es elevada en comparación con el estudio de tres olas de Begum et al³⁷³ donde la frecuencia de barotrauma era de 6%, 4% y 6% respectivamente, o el de dos olas de Pérez Acosta et al³⁶⁰ donde la frecuencia era de 3,8% y 6,5%, el de tres olas de Taboada et al³⁶⁸ que muestra una frecuencia de 10%, 4% y 6% y por último el de dos olas de Taxbro et al³⁸⁹ donde la frecuencia es de 6,3% y 2,4%. Una posible explicación a la elevada tasa de barotrauma durante la VMI podría ser el uso de VNI previa. En un estudio llevado a cabo por Marciniak et al⁴³⁹ con los datos de un registro de pacientes COVID-19 ingresados en el Reino Unido, la incidencia de barotrauma fue del 0,56% en pacientes con necesidad de oxigenoterapia, 0,95% en pacientes con VNI y 6,1% en pacientes con VMI. Pero la mayor incidencia se observó en pacientes con VMI que previamente habían recibido VNI (8,5%). Todos los pacientes que desarrollaron barotrauma durante la VMI en nuestra serie habían recibido previamente VNI.

La relación entre la COVID-19 y los trastornos tromboembólicos ha sido muy estudiada. La interacción entre la infección vírica, el proceso inflamatorio, la alteración de la hemostasia y la afectación vascular explica que este fenómeno sea frecuente en esos pacientes. En nuestro trabajo, en 21 casos fue diagnosticada enfermedad tromboembólica, con 19 (4,5%) casos de TEP y dos casos de TVP, sin relación con las olas. Begum et al³⁷³ con el 5,9% de embolismo pulmonar, Le Terrier et al³⁵³ con el 3% y Taxbro et al³⁸⁹ con el 5,3% de TEP y el 1,5% de TVP sin diferencias entre las olas, muestran datos similares a los nuestros. En el caso de Pérez Acosta et al³⁶⁰ la incidencia de eventos tromboembólicos tanto TEP como TVP es muy baja (1,3%), pero en el estudio de Contou et al³⁴⁴ la incidencia global de eventos tromboembólicos es muy superior (31,8%) con una frecuencia mayor en la primera ola.

El resto de las complicaciones desarrolladas durante la estancia en UCI fueron poco frecuentes, destacando la incidencia de úlcera sacra que presentó el 6,1% de los pacientes sin diferencias entre las olas. En el estudio de Malaeb et al³⁵⁶ sobre pacientes ingresados en una UCI en Bagdad a lo largo de tres olas, las complicaciones más frecuentes son las úlceras nasales (15%) producidas por la máscara facial utilizada en la VNI y las úlceras sacras (6%) que los autores atribuyen a la prolongada estancia en UCI de los pacientes. La aparición frecuente de úlceras sacras en los pacientes encamados pudo estar relacionada con una disminución de los cuidados óptimos para su prevención, producido en parte por la sobrecarga de trabajo que conllevó el alto número de pacientes que hubo que atender en poco espacio de tiempo y en salas distintas a la UCI habitual y con la limitación de medios que eso supuso, sobre todo en los primeros periodos de la pandemia.

El índice de complicaciones hemorrágicas graves fue del 4% sin diferencias entre las olas y el lugar más frecuente de hemorragia fue el aparato digestivo debido a úlceras colónicas. Esta complicación apareció en tres casos y se asoció a reactivación de CMV, detectado por seroconversión, en los tres casos. En el estudio de Pérez Acosta et al³⁶⁰ a lo largo de las dos primeras olas la frecuencia de hemorragia masiva fue del 15,4% en la primera ola y de 6,5% en la segunda, superior a los datos de nuestro estudio.

V.10. Tratamientos

V.10.1. Dispositivos

Los dispositivos más utilizados fueron el catéter arterial, colocado en el 88,2% de los pacientes, siendo más frecuente en las tres primeras olas, seguido de la sonda vesical (41,7%) y el catéter venoso central (36,8%). La posición en decúbito prono sedado ha sido utilizada en el 20,3% de

DISCUSIÓN

los pacientes en VMI, sin embargo, el decúbito prono despierto únicamente se ha utilizado en tres pacientes de la primera ola. Esta terapia de rescate no se realizó debido a la dificultad de aplicarla en los pacientes con VNI y mascarilla facial total, a la intolerancia que mostraron los tres pacientes a los que se le aplicó y, sobre todo al fracaso de la terapia no invasiva en estos tres pacientes. Esta terapia ha sido utilizada por otros autores, en el estudio de Begum et al³⁷³ a lo largo de tres olas se utilizó progresivamente desde el 6% en la primera ola, al 21% en la segunda y el 42% en la tercera. Se realizó traqueostomía al 9,7% de los pacientes, TRR al 4% y se envió a terapia ECMO a la UCI de referencia para este tratamiento a cinco pacientes, uno en la segunda, quinta y sexta ola y dos en la tercera. Solo muestran diferencias significativas entre las olas el uso de catéter arterial y el de prono despierto.

En diversos estudios se muestra que el uso más frecuente de TRR y ECMO está en relación con el mayor número de pacientes con VMI^{344,352,380,384,389}. En el metaanálisis de Caldonazo et al³⁹² el uso de ECMO es un factor relacionado con el aumento de la mortalidad y fue más utilizado en la primera ola que en el resto.

V.10.2. Tratamientos médicos.

El 74,5% de los pacientes recibieron corticoides antes de ingresar en UCI, con menos frecuencia en la primera ola (34,4%) y con máxima frecuencia en la cuarta (90,9%) y en la quinta ola (88%). Pese a la ausencia de evidencia científica en el inicio de la pandemia, casi el 100 % de los pacientes recibieron corticoides sin diferencias entre las olas. Estos datos coinciden con los del estudio de Jemaa et al³⁴⁷ donde los corticoides son utilizados en el 100% de los pacientes a lo largo de seis olas. En la mayoría de los estudios tanto unicéntrico como multicéntricos se observa que el uso de corticoides ha ido en aumento a lo largo de las olas de la pandemia llegando su uso a más del 90% en los últimos periodos^{367,384,388,389,440}. Esto coincide con la aparición de trabajos bien diseñados que llevaron a la recomendación por parte de las guías clínicas más recientes¹⁶³. Pese a ello, también se han publicado trabajos realizados en pacientes hospitalizados en salas convencionales en donde el uso de corticoides ha disminuido con el tiempo^{286,297,305}.

El uso de antibioticoterapia al ingreso en UCI de los pacientes críticos con COVID-19 ha sido muy controvertido. Al igual que en otras infecciones víricas, la coinfección bacteriana puede producirse en estos pacientes. Esto llevo a la decisión del uso de antibióticos en los pacientes graves con IRA. En nuestra serie, el 37,5% de los pacientes recibieron antibióticos al ingreso, disminuyendo de manera significativa a lo largo de las olas, desde el 90,6% en la primera al 22,5% en la sexta. Estos datos son similares al estudio de seis olas de Vidaur et al³⁷¹ donde el uso de

antibióticos disminuye del 96% de la primera ola al 24% y 30% de la quinta y sexta tras la aplicación de un programa de control de antibióticos. Al igual que otros tipo de pacientes críticos, el paciente COVID-19 está expuesto a múltiples complicaciones infecciosas durante su estancia en UCI. El 39,4% de los pacientes recibieron antibióticos durante su estancia en UCI, ante la sospecha o confirmación de una infección nosocomial, sin diferencias con el momento de ingreso y la ola correspondiente. Estos datos contrastan con los aportados por varios estudios multicéntricos donde el nivel del uso de antibióticos es elevado (90%) pero solo hacen referencia a las dos primeras olas de la pandemia^{373,374}. En el estudio de Hosoda et al³⁸² el uso de antibióticos disminuye a lo largo de tres olas, siendo de 73% en la primera, 83% en la segunda y 53% en la tercera.

Los tratamientos dirigidos contra el virus SARS-CoV-2 han ido variando desde el inicio de la pandemia a mediada que se iban comunicando los trabajos científicos bien diseñados que evaluaban la eficacia de estos tratamientos en los pacientes críticos. Tratamientos como el lopinavir/ritonavir, cloroquina e interferón fueron administrados, casi exclusivamente, durante la primera ola de la pandemia, disminuyendo drásticamente su uso en olas posteriores hasta la desaparición dentro del arsenal terapéutico de la enfermedad. El remdesivir se utilizó en un 7,1% de pacientes, con diferencias significativas, 15,3% en la segunda ola, 18,2% en la cuarta ola y 2,5% y 2,2% en tercera y sexta ola. Su uso se restringe a pacientes en fases iniciales de enfermedad grave, lo que hace que en la mayoría de los casos la ventana de tiempo terapéutica haya sido sobrepasada en el momento del ingreso en UCI. Aunque en algunos estudios su utilización oscila entre el 34% en el estudio de Taboada et al³⁶⁸, el 41% en el estudio de Ritchie et al³⁸⁸ y el 51 % en el de Begum et al³⁷³, esta mayor utilización fue en los tres estudios mencionados, en la segunda ola.

El uso de inmunomoduladores como el tocilizumab fue frecuente, utilizándose en el 42,2% de los pacientes con una mayor frecuencia en las dos últimas olas, 94% en la quinta y 83% en la sexta. Estos datos coinciden con los de otros estudios como el de Coloretti et al³⁴³ en el que aumentaba el uso de tocilizumab a lo largo de tres olas (54,9% al 93,6%) o en los estudios de dos olas de Szakmany et al³⁶⁷ (3,1% al 35,8%) y Ritchie et al³⁸⁸ (6,3% al 31,8%). En cambio, en otros estudios su uso disminuyó drásticamente a lo largo de las olas^{345,362,364} o apenas se usó^{344,378,389}.

El uso de medicación sedante, analgésicos opioides y neurolépticos fue frecuente, no solo en pacientes con VMI, sino para mejorar la confortabilidad y la tolerancia de los dispositivos no invasivos, de hecho, el uso de opioides en perfusión continua fue utilizado en la gran mayoría de pacientes y la medicación sedante y neuroléptica se usó sobre todo ante la presencia de

complicaciones como la intolerancia y el delirio. La utilización de medicación analgesiosedante en el paciente con VNI sigue siendo motivo de controversia, aunque no existen estudios para realizar una recomendación definitiva, algunos avalan su utilización de forma controlada en unidades estrechamente monitorizadas. En nuestro caso estos fármacos se utilizaron desde el primer momento y sin diferencias entre las olas⁴³⁴.

V.11.Desenlaces.

Los desenlaces clínicos en una pandemia pueden verse afectados por variables más allá de la patogenicidad, del riesgo del paciente relacionado con la edad, comorbilidad y fragilidad y de la gravedad de la enfermedad aguda. Los pacientes en la primera ola de la pandemia COVID-19 podrían haber tenido un peor pronóstico relacionado con la alta densidad asistencial y el colapso de las unidades de críticos para poder atender a los pacientes. También podría haberse afectado por la decisión de intubación precoz en los pacientes críticos. La mortalidad de los pacientes COVID-19 requiriendo ingreso en UCI, VMI y soporte orgánico ha variado de forma muy importante a lo largo de los años. En un reciente metaanálisis²⁴⁹ donde se evalúan 157 estudios y 949.309 pacientes COVID-19 ingresados en hospital la mortalidad fue del 25,9% con una mayor mortalidad en el primer año de la pandemia que en el segundo. La mortalidad en UCI fue del 37,3% elevándose al 41,2% en aquellos estudios con seguimiento completo de los pacientes. La mortalidad en UCI no varió entre el primer y el segundo año de la pandemia. En este estudio también se evidencia una amplia variabilidad en la mortalidad en UCI entre los pacientes de los diferentes países analizados, con menor mortalidad en Francia y Suecia y mayor en Estados Unidos y México. En nuestro trabajo, la mortalidad en UCI y en el hospital fue del 17,7% y 19,3%, respectivamente, con un máximo de mortalidad en la sexta ola, tanto en UCI (23,6%) como hospitalaria (24,7%). La mediana de estancia en UCI fue de 10 días y de 17 días la estancia hospitalaria. De igual forma cuando se analizan los desenlaces en relación con las olas muestran que la mortalidad ha ido disminuyendo a lo largo de las olas tanto en UCI como en el hospital, pues a partir de la tercera ola comienzan a utilizarse las vacunas y se mejora en los tratamientos farmacológicos^{270,288,290,327,336–338}. En el estudio de Pozza et al³⁶⁴ a lo largo de cuatro olas, la frecuencia de VMI no manifestaba diferencias entre las olas, pero la mortalidad pasó del 53,5% en la primera ola a 29,4% y 31,8% en tercera y cuarta ola. En el estudio de Amin et al²⁶⁸ que registra la población general de Teherán afectada por COVID a lo largo de cinco olas se observó una disminución de la mortalidad del 9,8% en la primera ola al 3,9% en la quinta. A lo largo de seis olas, Casado et al²⁷⁰, miden la tasa de letalidad que pasa de 5,1% en la primera ola a 0,18% en la sexta. Esto contrasta con los datos de la revisión sistemática y metaanálisis de Caldonazo

et al³⁹² en cuyo análisis sugieren que la primera ola comparada con las demás presenta mayor estancia en UCI, pero no muestra diferencias significativas en cuanto a estancia hospitalaria ni mortalidad.

En nuestro trabajo ninguno de los desenlaces clínicos analizados mostró relación significativa con las olas de la pandemia, incluido la mortalidad tanto en UCI como hospitalaria. Hallazgo similar ocurre en el trabajo español unicéntrico de Vidaur et al³⁷¹ a lo largo de seis olas, aunque en este el uso de VMI es predominante, utilizada con más frecuencia en la primera ola (93%) siendo la mortalidad del 23,3% y con menos frecuencia en la cuarta ola (65,8%) siendo la mortalidad del 14,2%, disminuyendo esa tendencia descendente en la sexta ola con un aumento de la VMI (73,6%) y también la mortalidad al 16%. De igual forma al trabajo de Vidaur, en nuestro estudio también se evidencia un aumento de la mortalidad en la última ola, quizá en relación con la presencia de un mayor número de pacientes con inmunosupresión y un mayor número de fracasos de la VNI.

Un grupo especial de pacientes con mal pronóstico son aquellos en los que fracasa la VNI y acaban intubados. La mortalidad hospitalaria en los 294 pacientes que recibieron VNI como tratamiento de primera línea o tras fracaso de OAFCN de manera exitosa fue muy baja (1,7%). Sin embargo, en el grupo de pacientes en los que fracasa la VNI utilizada de forma inicial o tras fracaso de la OAFCN, la mortalidad ascendía al 61,4%, siendo esta, del 55,6% en los pacientes que fueron intubados. La mediana de estancia en UCI y hospital también fue mayor, 23 y 27 días respectivamente. Tampoco se objetivó relación entre las variables analizadas y las olas de la pandemia. Resultados similares, se muestran en el estudio multicéntrico brasileño de Kurtz et al³⁸³ a lo largo de cuatro olas, donde muestra una mortalidad a los 60 días en los pacientes con VMI del 58%, del 4,6% con éxito de la VNI y del 51% en aquellos que fracasa la VNI. La relación entre disminución del fracaso de la VNI y aumento de la supervivencia también se puso de manifiesto en el trabajo de Piluso et al³⁶² en una UCI italiana en las tres primeras olas de la pandemia, donde el soporte respiratorio recibido era Helmet-CPAP. En este estudio, el éxito de la técnica fue del 62% en la primera ola, 69,4% en la segunda y 78,4% en la tercera, disminuyendo la mortalidad desde el 28% en la primera ola, 20,5% en la segunda y 12,9% en la tercera.

La elevada mortalidad de los pacientes en los que finalmente fracasa la VNI y son intubados ha sido comunicada por múltiples autores y se hipotetiza que el retraso en la intubación favorece el desarrollo de disfunción multiorgánica y muerte^{353,441}.

V.12. Índices de predicción de fracaso de la VNI

En los pacientes con IRA hipoxémica tratados con VNI, cuando esta fracasa, el retraso en la intubación puede relacionarse con un aumento de mortalidad^{442,443}. Se han ideado diferentes reglas de predicción clínica para prevenir el retardo de la intubación en caso de fracaso de la VNI. Las reglas de predicción en el ámbito del pronóstico sirven para planificar decisiones asadas en el riesgo de desarrollar un resultado dentro de un periodo específico⁴⁴⁴. Estas estimaciones de probabilidades no se basan en un único predictor, sino que integran varias características y síntomas del paciente por lo que la predicción es inherentemente multivariable⁴⁴⁵. Los modelos de predicción o modelos de pronóstico son herramientas que combinan múltiples predictores asignando pesos relativos a cada predictor para obtener un riesgo o probabilidad⁴⁴⁶.

Después de desarrollar un modelo de predicción, se recomienda evaluar el rendimiento del modelo, en otras series de pacientes diferente a los que se utilizaron para el desarrollo del modelo. La validación externa requiere que, para cada individuo, en el nuevo conjunto de datos, se realicen predicciones de resultados utilizando el modelo original y se comparen con los resultados observados⁴⁴⁷.

Para predecir el fracaso de la VNI se han utilizado diferentes reglas de predicción clínica tanto en pacientes con IRA crónica reagudizada como en pacientes con IRA hipoxémica⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰.

Las más utilizadas son el índice ROX⁴⁵¹ usado fundamentalmente en pacientes que reciben OAFN, aunque también se ha utilizado en pacientes con VNI; el índice ROX modificado⁴⁵²; la escala HACOR⁴⁵⁰ y la escala HACOR modificada donde se añaden variables clínicas del paciente⁴⁵³. Todas ellas son aplicables a pacientes con diferentes etiologías de IRA hipoxémica.

El índice creado por Shu et al⁴⁵⁴ es específico para predecir el fracaso de la VNI en pacientes con SDRA. La regla de predicción de Liu et al⁴⁵⁵ se ha usado en pacientes con COVID-19.

La mayoría de las reglas aplicadas se han evaluado en diferentes momentos de la terapia, pero, sobre todo, en las primeras horas de evolución para evitar el retraso de la intubación en caso de mala evolución.

En este trabajo se ha calculado el área bajo la curva ROC de cada una de estas reglas de predicción, medida tras una hora de aplicación de la VNI. En la muestra total, el índice que mejor predice el fracaso de la VNI es el creado por Liu et al⁴⁵⁵ para pacientes con COVID-19 (AUC de 0,722). Sin embargo, el análisis de las diferentes olas muestra resultados dispares, con una mejor predicción de este índice y de la escala HACOR modificada en la primera ola de la pandemia,

pero disminuyendo las áreas bajo la curva ROC de los índices analizados y, por tanto, su capacidad de predicción en el resto de las olas. No existen trabajos que hayan analizado la capacidad de predicción de los diferentes índices según la ola de la pandemia. La disparidad en la capacidad de discriminación de los scores en las diferentes olas de la pandemia tiene una difícil explicación, pero podría estar relacionado con la mayor duración de la VNI a partir de la segunda ola.

V.13. Seguimiento de los pacientes

El síndrome postcuidados intensivos es bien conocido afectando tanto a pacientes como a sus familiares y/o cuidadores^{258,456–459}. Especial atención han requerido los pacientes COVID-19 ingresados en UCI pues la condición de aislamiento, los trastornos psicológicos que conlleva y las secuelas físicas, sobre todo en las primeras olas de la pandemia han sido muy importantes. En nuestro trabajo se estableció una consulta postUCI para los pacientes supervivientes donde fueron atendidos en la primera consulta 301 pacientes, con una mediana de tiempo de 85 días desde el alta hospitalaria. La prevalencia de SPCI era del 62,5%, siendo más frecuente en los pacientes de la primera (84,6%), segunda (64,9%) y tercera ola (68,1%). Respecto a la escala HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) los valores de la escala HAD ansiedad no varían con las olas, pero el valor de la escala HAD depresión es mayor en la primera ola. De igual forma, el riesgo de trastorno de estrés postraumático y el valor del cuestionario que lo mide, así como la dependencia, es mayor de forma significativa en la primera ola. La realización de interconsultas tanto a Salud Mental, Neumología y Rehabilitación fue más frecuente en las primeras olas, sobre todo la primera. Las diferencias entre las olas de estas alteraciones físicas, psicológicas y emocionales son difíciles de explicar. Durante las primeras olas, la restricción de las visitas a familiares fue total. La situación de incertidumbre y la limitación del material de aislamiento hacían que la necesidad de implantar medidas para impedir el contagio y propagación de la enfermedad fuese superior a las necesidades emocionales de los pacientes. A partir de la segunda y tercera ola, y del mayor conocimiento de la enfermedad, se fueron relajando las medidas restrictivas y comenzando de forma progresiva las visitas de los familiares tanto en número como en duración. Por otro lado, también se evidenció una mejora en los tratamientos de rehabilitación y fisioterapia a partir de año 2021. Es posible que la mejora en estos aspectos del manejo de los pacientes ingresado supusiera una mejoría en el bienestar psicológico y físico de los pacientes, disminuyendo las secuelas de este tipo a largo plazo.

La presencia de SPCI es frecuente en los pacientes COVID-19, aunque en los estudios realizados no se analiza a los pacientes según la ola de aparición de la enfermedad. Entre ellos destaca el

DISCUSIÓN

estudio de pacientes COVID ingresados en UCI del Hospital Clínico de Toledo, desde Marzo a Diciembre de 2020 y valorados por el Servicio de Rehabilitación, Vitoria Pérez et al⁴⁶⁰ observan una elevada presencia de fatiga y disnea subjetiva residual al mes del alta, que en la mitad y en un tercio de los pacientes respectivamente persistían a las seis y ocho semanas. A los cuatro o cinco meses tras el alta más de un tercio refería repercusión psíquica y social, y casi la mitad de los casos refería una recuperación física menor del 75% de la situación basal. Se observaba que la recuperación física a los cuatro o cinco meses no se relacionaba con factores personales ni del ingreso en UCI de los pacientes, solamente con los días de estancia hospitalaria totales. En el estudio de Giménez -Esparza et al⁴⁶¹ se realiza un seguimiento de los pacientes a los tres meses y al año de alta hospitalaria desde 2018 a 2023. Se analizan 265 pacientes, ciento cuatro (39,2%) ingresaron por COVID-19 y 161(60,8%) por otras etiologías. El 64,9% presentaban SPCI sin diferencias entre los grupos, aunque los pacientes COVID-19 presentaban mayor deterioro físico. La derivación a consulta de Neumología es más frecuente en el grupo COVID (19,2%) que en el no COVID (5,6%). Al año de seguimiento los pacientes no COVID presentaban mayor incidencia de SPCI, el resto de las variables analizadas no muestran diferencias entre los grupos.

V.13. Fortalezas y Debilidades

Este trabajo presenta algunas fortalezas. Es un estudio observacional con un tamaño muestral relativamente grande, con seguimiento tras el alta hospitalaria. Por otro lado, se han analizado un gran número de variables de tipo sociodemográfico, clínico, analítico y evolutivo. Finalmente es un estudio encuadrado en el “mundo real”, en donde el manejo del paciente COVID-19 ha estado en todo momento formando parte de la práctica clínica habitual del paciente crítico.

Por otro lado, el estudio presenta algunas debilidades. En primer lugar, se trata de un estudio observacional y retrospectivo. Por tanto, el control de las variables no ha podido ser perfecto y no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia de algunas de las medidas terapéuticas que se han utilizado en este trabajo. Pese al diseño retrospectivo, la recogida de las variables ha sido exhaustiva y completa, debido a que la naturaleza de la enfermedad hizo que se cumplieran los protocolos de actuación en estos casos. Una segunda debilidad es la naturaleza unicéntrica del estudio. Durante la pandemia se han ido reportando múltiples estudios unicéntricos, pero también muchos multicéntricos. Estos últimos aumentan la validez externa del estudio y muestran mayor evidencia en sus conclusiones. Somos conscientes de que un trabajo multicéntrico que hubiera recogido los casos de COVID-19 críticos de la Región Murciana hubiera tenido muchísimo más valor. Por último, la novedad de la enfermedad, el desconocimiento de esta, y la incertidumbre a la que nos vimos abocados, así como la intensa sobrecarga asistencial, hizo que en muchas ocasiones no se pudieran realizar el trabajo y las tareas diarias en el lugar ideal ni con los medios óptimos lo que suponía dificultades añadidas en el manejo de los pacientes.

Pese al reconocimiento de estas debilidades, creemos que las conclusiones de este estudio son válidas.

VI. CONCLUSIONES

- Los pacientes COVID-19 ingresados en UCI eran preferentemente hombres y en la edad media de la vida. Los antecedentes personales eran frecuentes, pero no así las comorbilidades relevantes, lo que condicionó que la mediana del índice de Comorbilidad de Charlson fuera 0. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, disnea y tos. Ninguna de estas variables difirió entre las seis olas de la pandemia.
- En esta serie de casos de COVID-19 el soporte respiratorio se realizó fundamentalmente con dispositivos respiratorios no invasivos, OAFCN y VNI. El uso de OAFCN como tratamiento de primera línea fue frecuente en la primera ola y anecdótico en el resto de la pandemia, de forma similar al uso de VMI usada inicialmente. El OAFCN fue utilizado en la mayoría de los pacientes como complemento de la VNI durante las seis olas de la pandemia. En nuestro trabajo, una de las terapias de rescate ante un paciente con IRA grave, el prono despierto, no ha sido prácticamente utilizada.
- Los hallazgos más importantes en relación con los fármacos administrados en fueron la utilización prácticamente en todos los pacientes de corticoides parenterales desde el inicio de la pandemia, aun sin evidencia científica para su uso. De igual forma, el uso de opiáceos fue universal en todas las olas de la pandemia para controlar el estímulo respiratorio y facilitar la adaptación de los pacientes a los dispositivos no invasivos y conseguir su confortabilidad. Se ha evidenciado una disminución en el uso de antibióticos al ingreso en las últimas olas ante la baja tasa de infección concomitante. Sin embargo, el uso de antibióticos debido a infección nosocomial sospechosa o confirmada se ha mantenido estable a lo largo de la pandemia. Respecto a los tratamientos utilizados contra la infección por SARS-CoV-2, estos han ido evolucionando, dependiendo de la evidencia aportada por los diferentes ensayos a lo largo de la pandemia.
- La mayoría de los dispositivos invasivos y terapias especiales fueron utilizadas sobre todo en la primera ola, con una disminución en su uso en las consiguientes olas, aunque desde el punto de vista estadístico la reducción más importante haya sido en el uso de catéter arterial.
- Las complicaciones infecciosas desarrolladas durante la estancia en UCI afectan a uno de cada tres pacientes. Mientras que la bacteriemia relacionada con el catéter era más frecuente en la primera ola, la NAVM predominaba en las últimas olas.
- Las complicaciones no infecciosas fueron muy frecuentes, afectando a la mayoría de los órganos y sistemas, destacando el desarrollo de SDRA que fue más frecuente en las

CONCLUSIONES

últimas olas de la pandemia. Aunque predominaba la forma grave, no hubo diferencias en su presentación a lo largo de la pandemia.

- Las frecuencias de los desenlaces de interés más importantes, el fracaso de la CPAP/VNI, mortalidad en UCI y hospital fueron relativamente bajas. Pese a existir variabilidad a lo largo de las diferentes olas ninguno de estos desenlaces difiere entre las seis olas analizadas.
- Aunque la mortalidad hospitalaria fue más elevada en los pacientes de la última ola, ni la mortalidad cruda ni la ajustada difiere de forma significativa con el resto de los pacientes.
- La presencia de síndrome post-cuidados intensivos a los tres meses del alta fue frecuente en los pacientes dados de alta vivos del hospital. Este síndrome fue más frecuente, de forma significativa, en las tres primeras olas de la pandemia.
- La capacidad discriminatoria de los diferentes índices utilizados para predecir el fracaso de la VNI muestra una gran variabilidad. Los mejores resultados los muestran el normograma ideado por Liu y la escala HACOR modificada a la hora de iniciada la VNI. En general, los índices discriminaban mejor el desenlace en las primeras olas que en las últimas.

VII. ANEXOS

Anexo 1. Escala APACHE II

Puntuación APACHE II																					
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4												
Temperatura rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30												
Pres. art. media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50												
Frec. cardíaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40												
Frec. respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6												
Oxigenación																					
Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	499	350-499	200-349		>200																
Si FiO2 ≤ 0.5 (PaO2)					<70	61-70		56-70	<56												
pH arterial	>7,9	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15												
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111												
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5												
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6														
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20												
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1												
Suma de puntos																					
Total APS																					
15- GSC																					
Enfermedad crónica	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Edad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 44</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>45-64</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>55-64</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>65-74</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>≥75</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>									Edad		≤ 44	0	45-64	2	55-64	3	65-74	5	≥75	6
Edad																					
≤ 44	0																				
45-64	2																				
55-64	3																				
65-74	5																				
≥75	6																				
<table border="1"> <tr> <td>Preoperatorio programado</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Preoperatorio urgente o médico</td> <td>5</td> </tr> </table>	Preoperatorio programado	2	Preoperatorio urgente o médico	5	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Puntos APS (A)</th> <th>Puntos GCS (B)</th> <th>Puntos edad (C)</th> <th>Puntos enf. previa (D)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>									Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)				
Preoperatorio programado	2																				
Preoperatorio urgente o médico	5																				
Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)																		
<table border="1"> <tr> <td>Total de puntos APACHE II A+B+C+D =</td> <td></td> </tr> </table>										Total de puntos APACHE II A+B+C+D =											
Total de puntos APACHE II A+B+C+D =																					

Anexo 2. Escala SOFA

Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Anexo 3. Escala SAPS II

PUNTUACION SAPS II																									
	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Edad									<40								40-59				60-69	70-74	75-79		≥80
Latidos/min				<40							40-69	70-119			120-159		≥160								
PA sistólica		<70						70-99				100-199	≥200												
Diuresis (L/d)				<0.5					0.5-0.99			≥1.0													
Temperatura												<39		≥39											
PaO2/FiO2 (si CPAP o VM)				<100	100-199		≥200																		
Bicarbonato sérico							<15			15-19		≥20													
Recuento leucocitario			1									1.0-19.9		≥20											
Urea sérica			<1.0									<28				28-83				≥84					
K sérico								<125		<3		3-4.9		≥5											
Na sérico												125-144	≥145												
Bilirrubina												<4.0			4.0-5.9				≥6.0						
GCS	<6	6-8				9-10		11-13				14-15													
Enfermedades crónicas																			Neo MTX	Neo hemato				SIDA	
Tipo de admision												Cir. programada				Médico		Cir. urgente							
Suma de puntos																									

Puntuación	Mortalidad (%)
≤ 21	0
22-44	1-10
44-52	10-20
53-57	20-30
58-62	30-40
63-67	40-50
68-72	50-60
73-78	60-70
79-86	70-80
87-96	80-90
91-112	90-95
113-159	95-99
160-229	100

ANEXOS

Anexo 4. SAPS III

SAPS 3, señalar con x y valor												
TABLA 1	Valor	0	3	5	6	7	8	9	11	13	15	18
10. Edad (años)		<40		>40<60				>60 <70		>70 <75	>75 <80	>80
11. Comorbilidades CA (Cancer) sí/no			Terapia CA		ICC NY IV CA Hematológico		Cirrosis SIDA		CA			
12. Estancia hospitalaria previa a UCI (días)		<14			>14<28	>28						
13. Procedencia sí/no				urgencias		Otra UCI	Otro lugar del hospital					
14. Uso antes de UCI, sí/no			vasoactivos									

TABLA 2, señalar con x y valor	Valor	0	3	4	5	6
15. Admisión a UCI, sí/no			No planeada			
16. Cirugía a la admisión, sí/no		Cx electiva			No cx	Cx emergencia
17. Infección aguda al ingreso, sí/no				Nosocomial	Pulmonar	

TABLA 3. Señalar con x y valor	Valor	15	13	11	10	8	7	5	3	2	0	2	4	5	7	8
20. Glasgow		3-4			5		6			7-12	>13					
21. Bilirrubina											<2		2-6	>6		
22. Temperatura							<35				>35					
23. Creatinina											<1.2	1.2-2			>2-3.3	>3.3
24. Frecuencia cardíaca										<120				>120-160	>160	
25. Leucocitos, miles											<15	>15				
26. PH										<7.25	>7.25					
27. Plaquetas, en miles			<20			20-50		50-100			>100					
28. Presión sistólica					<40	40-70			70-120		>120					
29. PAFI o PaO2				<100 y VM			>100 y VM	PaO2<80 sin VM			>80 sin VM					

Anexo 5. Escala Coma Glasgow

Respuesta ocular		Puntuación: 15 Normal < 9 Gravedad 3 Coma profundo
Espontánea	4	
A estímulos verbales	3	
Al dolor	2	
Ausencia de respuesta	1	
Respuesta verbal		
Orientado	5	
Desorientado/confuso	4	
Incoherente	3	
Sonidos incomprensibles	2	
Ausencia de respuesta	1	
Respuesta motora		
Obedece ordenes	6	
Localiza el dolor	5	
Retirada al dolor	4	
Flexión anormal	3	
Extensión anormal	2	
Ausencia de respuesta	1	

Anexo 6. Índice de Barthel

Comer

10	Independiente	Capaz de utilizar cualquier instrumento necesario, capaz de desmenuzar la comida, extender la mantequilla, usar condimentos, etc, por sí solo. Come en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona
5	Necesita ayuda	Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc, pero es capaz de comer solo
0	Dependiente	Necesita ser alimentado por otra persona

Lavarse – bañarse –

5	Independiente	Capaz de lavarse entero, puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja sobre todo el cuerpo. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda o supervisión

Vestirse

10	Independiente	Capaz de poner y quitarse la ropa, atarse los zapatos, abrocharse los botones y colocarse otros complementos que precisa (por ejemplo braguero, corsé, etc) sin ayuda)
5	Necesita ayuda	Pero realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
0	Dependiente	

Arreglarse

5	Independiente	Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Incluye lavarse cara y manos, peinarse, maquillarse, afeitarse y lavarse los dientes. Los complementos necesarios para ello pueden ser provistos por otra persona
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda

Deposición

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia. Si necesita enema o supositorios es capaz de administrárselos por sí solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios
0	Incontinente	Incluye administración de enemas o supositorios por otro

Anexo 6. Índice de Barthel

Micción - valorar la situación en la semana previa –

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia (seco día y noche). Capaz de usar cualquier dispositivo. En paciente sondado, incluye poder cambiar la bolsa solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios
0	Incontinente	Incluye pacientes con sonda incapaces de manejarse

Ir al retrete

10	Independiente	Entra y sale solo. Capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa y tirar de la cadena. Capaz de sentarse y levantarse de la taza sin ayuda (puede utilizar barras para soportarse). Si usa bacinilla (orinal, botella, etc) es capaz de utilizarla y vaciarla completamente sin ayuda y sin manchar
5	Necesita ayuda	Capaz de manejarse con pequeña ayuda en el equilibrio, quitarse y ponerse la ropa, pero puede limpiarse solo. Aún es capaz de utilizar el retrete.
0	Dependiente	Incapaz de manejarse sin asistencia mayor

Trasladarse sillón / cama

15	Independiente.	Sin ayuda en todas las fases. Si utiliza silla de ruedas se aproxima a la cama, frena, desplaza el apoyo pies, cierra la silla, se coloca en posición de sentado en un lado de la cama, se mete y tumba, y puede volver a la silla sin ayuda
10	Mínima ayuda	Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física, tal como la ofrecida por una persona no muy fuerte o sin entrenamiento
5	Gran ayuda	Capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia (persona fuerte o entrenada) para salir / entrar de la cama o desplazarse
0	Dependiente	Necesita grúa o completo alzamiento por dos persona. Incapaz de permanecer sentado

Deambulación

15	Independiente	Puede caminar al menos 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda o supervisión. La velocidad no es importante. Puede usar cualquier ayuda (bastones, muletas, etc...) excepto andador. Si utiliza prótesis es capaz de ponérselo y quitársela sólo
10	Necesita ayuda	supervisión o pequeña ayuda física (persona no muy fuerte) para andar 50 metros. Incluye instrumentos o ayudas para permanecer de pie (andador)
5	Independiente en silla de ruedas	En 50metros. Debe ser capaz de desplazarse, atravesar puertas y doblar esquinas solo
0	Dependiente	Si utiliza silla de ruedas, precisa ser empujado por otro

Subir y bajar escaleras

10	Independiente	Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar el apoyo que precisa para andar (bastón, muletas, etc) y el pasamanos
5	Necesita ayuda	Supervisión física o verbal
0	Dependiente	Incapaz de salvar escalones. Necesita alzamiento (ascensor)

- 0-20 dependencia total
- 21-60 dependencia severa
- 61-90 dependencia moderada
- 91-99 dependencia escasa
- 100 independencia

Anexo 7. Escala de Zarit

Ítem	Pregunta a realizar	Puntuación
1	¿Siente que su familiar solicita más ayuda de la que realmente necesita?	
2	¿Siente que debido al tiempo que dedica a su familiar ya no dispone de tiempo suficiente para usted?	
3	¿Se siente tenso cuando tiene que cuidar a su familiar y atender además otras responsabilidades?	
4	¿Se siente avergonzado por la conducta de su familiar?	
5	¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?	
6	¿Cree que la situación actual afecta de manera negativa a su relación con amigos y otros miembros de su familia?	
7	¿Siente temor por el futuro que le espera a su familiar?	
8	¿Siente que su familiar depende de usted?	
9	¿Se siente agobiado cuando tiene que estar junto a su familiar?	
10	¿Siente que su salud se ha resentido por cuidar a su familiar?	
11	¿Siente que no tiene la vida privada que desearía debido a su familiar?	
12	¿Cree que su vida social se ha visto afectada por tener que cuidar de su familiar?	
13	¿Se siente incómodo para invitar amigos a casa, a causa de su familiar?	
14	¿Cree que su familiar espera que usted le cuide, como si fuera la única persona con la que puede contar?	
15	¿Cree que no dispone de dinero suficiente para cuidar a su familiar además de sus otros gastos?	
16	¿Siente que será incapaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?	
17	¿Siente que ha perdido el control sobre su vida desde que la enfermedad de su familiar se manifestó?	
18	¿Desearía poder encargar el cuidado de su familiar a otras personas?	
19	¿Se siente inseguro acerca de lo que debe hacer con su familiar?	
20	¿Siente que debería hacer más de lo que hace por su familiar?	
21	¿Cree que podría cuidar de su familiar mejor de lo que lo hace?	
22	En general: ¿Se siente muy sobrecargado por tener que cuidar de su familiar?	

Cada ítem se valora así:

Puntuación de cada ítem (sumar todos para el resultado):

Frecuencia	Puntuación
Nunca	0
Casi nunca	1
A veces	2
Bastantes veces	3
Casi siempre	4

Puntuación máxima de 88 puntos. No existen normas ni puntos de corte establecidos. Sin embargo, suele considerarse indicativa de "no sobrecarga" una puntuación inferior a 46, y de "sobrecarga intensa" una puntuación superior a 56.

Anexo 8. Escala de gravedad síntomas del trastorno de estrés postraumático

ESCALA DE GRAVEDAD DE SINTOMAS DEL TEPT

Colocar en cada frase la puntuación de 0 a 3 según la frecuencia e intensidad del síntoma:

0: Nada

1: Una vez por semana o menos/poco

2: De 2 a 4 veces por semana/bastante

3: 5 o más veces por semana/mucho

A) REEXPERIMENTACION:

1. ¿Tiene recuerdos desagradables o recurrentes de su ingreso en la UCI, incluyendo imágenes, pensamientos o percepciones?
2. ¿Tiene sueños desagradables y repetitivos en relación a dicho ingreso?
3. ¿Realiza conductas o experimenta sentimientos que aparecen como si estuviera ocurriendo de nuevo?
4. ¿Sufre un malestar psicológico intenso al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan algún aspecto en relación al ingreso en UCI?
5. ¿Experimenta una reactividad fisiológica al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan algún aspecto de dicho ingreso?

PUNTUACION TOTAL SINTOMAS REEXPERIMENTACION (0-15):

(Puntuación de corte 5)

B) EVITACION:

1. ¿Se ve obligado a realizar esfuerzos para ahuyentar pensamientos, sentimientos o conversaciones asociadas al ingreso en UCI?
2. ¿Tiene que esforzarse para evitar actividades, lugares o personas que evocan el recuerdo del ingreso en UCI?
3. ¿Se siente incapaz de recordar alguno de los aspectos importantes de dicho ingreso?
4. ¿Observa una disminución marcada del interés por las cosas o de la participación en actividades importantes o significativas?
5. ¿Experimenta una sensación de distanciamiento o de extrañeza respecto a los demás?
6. ¿Se siente limitado en la capacidad afectiva?
7. ¿Nota que los planes o esperanzas de futuro han cambiado negativamente como de su paso por la UCI?

PUNTUACION DE SÍNTOMAS DE EVITACION (1-15):

(Puntuación de corte 6)

Anexo 8. Escala de gravedad síntomas del trastorno de estrés postraumático

C) AUMENTO DE LA ACTIVACION:

1. ¿Siente dificultad para conciliar o mantener el sueño?
2. ¿Está irritable o tiene explosiones de ira?
3. ¿Tiene dificultades de concentración?
4. ¿Está usted excesivamente alerta desde su ingreso en UCI?
5. ¿Se sobresalta o se alarma más fácilmente desde que estuvo ingresado en la UCI?

PUNTUACION SINTOMAS DE ACTIVACION (0-15):
(Punto de corte 4)

PUNTUACION TOTAL DE LA GRAVEDAD DEL TEPT (0-51):

Escala complementaria: MANIFESTACIONES SOMATICAS DE ANSIEDAD (de 0 a 3):

- Respiración entrecortada o sensación de ahogo:
- Dolores de cabeza:
- Palpitaciones/taquicardia:
- Dolor/malestar torácico:
- Sudoración:
- Mareos, sensación de inestabilidad o desmayo:
- Náuseas o malestar abdominal:
- Sensación de extrañeza o de irrealidad:
- Entumecimiento o sensación de parestesias:
- Sofocos o escalofríos:
- Temblores o estremecimientos:
- Miedo a morir:
- Miedo a volverse o loco o a perder el control:

Trastorno de estrés postraumático:

Se requiere la presencia de 1 síntoma en el apartado A, de 3 en el B y de 2 en el C.

SI Agudo (1-3 meses)
 Crónico (> 3 meses)

NO

Anexo 9. Instrumentos de medida de ansiedad. HAD

HAD⁶⁷: Hospital, ansiedad y depresión (autoadministrada)

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cual es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda.

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.

No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta: en este cuestionario las respuestas espontáneas tiene más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

- 0. Ciertamente, igual que antes
- 1. No tanto como antes
- 2. Solamente un poco
- 3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- 3. Sí, y muy intenso
- 2. Sí, pero no muy intenso
- 1. Sí, pero no me preocupa
- 0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- 0. Igual que siempre
- 1. Actualmente, algo menos
- 2. Actualmente, mucho menos
- 3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

Anexo 9. Instrumento de medida de ansiedad. HDA

HAD⁵⁷: Hospital, ansiedad y depresión (autoadministrada)

A.4.	Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a: 0. Siempre 1. A menudo 2. Raras veces 3. Nunca
D.4.	Me siento lento/a y torpe: 3. Gran parte del día 2. A menudo 1. A veces 0. Nunca
A.5.	Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago: 0. Nunca 1. Sólo en algunas ocasiones 2. A menudo 3. Muy a menudo
D.5.	He perdido el interés por mi aspecto personal: 3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo 1. Es posible que no me cuide como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho
A.6.	Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme: 3. Realmente mucho 2. Bastante 1. No mucho 0. Nunca
D.6.	Espero las cosas con ilusión: 0. Como siempre 1. Algo menos que antes 2. Mucho menos que antes 3. En absoluto
A.7.	Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor: 3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia 1. Raramente 0. Nunca
D.7.	Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión: 0. A menudo 1. Algunas veces 2. Pocas veces 3. Casi nunca

Valoración: se considera que entre 0 y 7 no indica caso, entre 8 y 10 sería un caso dudoso y las puntuaciones superiores a 11 son, probablemente, casos en cada una de las subescalas.

Anexo 9. Instrumento de medida de ansiedad. HDA

Eadg⁵⁶: escala de ansiedad y depresión de Goldberg (heteroadministrada)
(Versión adaptada al castellano por A. Lobo y cols.)

Es una escala muy sencilla de usar y de gran eficacia en la detección de trastornos de depresión y/o ansiedad. Además constituye un instrumento de evaluación de la severidad y evolución de estos trastornos. Puede usarse también como una guía para la entrevista.

Instrucciones para su administración:

- Está dirigida a la población general.
- Se trata de un cuestionario heteroadministrado con dos subescalas:
 - Una para detección de la ansiedad, y la otra para la detección de la depresión.
 - Ambas escalas tienen 9 preguntas.
 - Las 5 últimas preguntas de cada escala sólo se formulan si hay respuestas positivas a las 4 primeras preguntas, que son obligatorias.
- La probabilidad de padecer un trastorno es tanto mayor cuanto mayor es el número de respuestas positivas.
- Los síntomas contenidos en las escalas están referidos a los 15 días previos a la consulta.
- Todos los ítems tienen la misma puntuación.
- Siguen un orden de gravedad creciente.
- Los últimos ítems de cada escala aparecen en los pacientes con trastornos más severos.

Subescala de ansiedad:

- ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?
- ¿Ha estado muy preocupado por algo?
- ¿Se ha sentido muy irritable?
- ¿Ha tenido dificultad para relajarse?

(Si hay 3 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)

- ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?
- ¿Ha tenido dolores de cabeza o de nuca?
- ¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? (síntomas vegetativos).
- ¿Ha estado preocupado por su salud?
- ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido?

Total ansiedad:**Subescala de depresión:**

- ¿Se ha sentido con poca energía?
- ¿Ha perdido usted el interés por las cosas?
- ¿Ha perdido la confianza en sí mismo?
- ¿Se ha sentido usted desesperanzado, sin esperanzas?

(Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar)

- ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?
- ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito).
- ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?
- ¿Se ha sentido usted enlentecido?
- ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?

Total depresión:**Criterios de valoración:**

Subescala de ansiedad: 4 o más respuestas afirmativas.

Subescala de depresión: 2 o más respuestas afirmativas.

Anexo 10. Cuestionario de percepción de salud SF (short form, cuestionario corto)-12

CUESTIONARIO DE SALUD SF-12

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
☐	☐	☐	☐	☐
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

2. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora

3. Subir varios pisos por la escalera

1	2	3
Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
☐	☐	☐
☐	☐	☐

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?

5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

1	2
Sí	No
☐	☐
☐	☐

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?

7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
☐	☐	☐	☐	☐
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Anexo 10. Cuestionario de percepción de salud SF (short form, cuestionario corto)-12

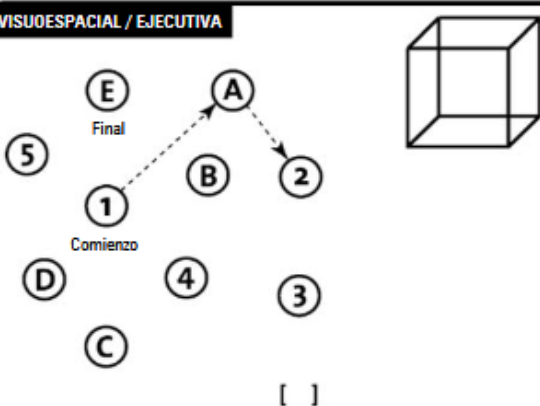
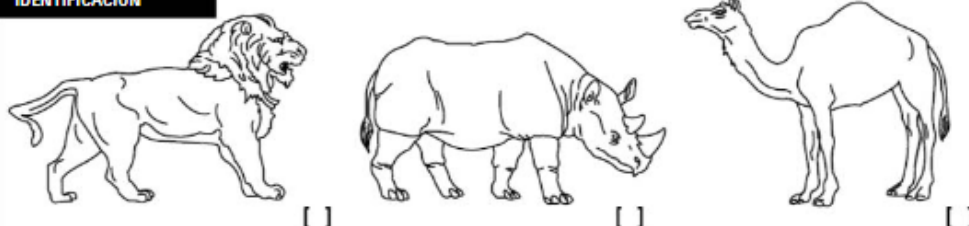
Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

	1 Siempre	2 Casi siempre	3 Muchas veces	4 Algunas veces	5 Sólo alguna vez	6 Nunca
9. ...se sintió calmado y tranquilo?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. ...tuvo mucha energía?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. ...se sintió desanimado y triste?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
☐	☐	☐	☐	☐
Siempre	Casi	Algunas siempre	Sólo veces	Nunca alguna vez

Anexo 11. Evaluación cognitiva Montreal (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)						NOMBRE: _____ Nivel de estudios: _____ Sexo: _____		Fecha de nacimiento: _____ FECHA: _____	
VISUOESPACIAL / EJECUTIVA 						Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos _____/5	
IDENTIFICACIÓN 						_____/3			
MEMORIA Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdeseles 5 minutos más tarde.						ROSTRO SEDA IGLESIA CLAVEL ROJO		Sin puntos	
ATENCIÓN Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2						_____/2			
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. [] FBACMNAAJKBFAKDEAAAJAMOFAB						_____/1			
Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.						_____/3			
LENGUAJE Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. []						_____/2			
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)						_____/1			
ABSTRACCIÓN Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla						_____/2			
RECUERDO DIFERIDO Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS						ROSTRO SEDA IGLESIA CLAVEL ROJO		Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
Optativo Pista de categoría									
Pista elección múltiple									
ORIENTACIÓN [] Día del mes (fecha) [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] Localidad						_____/6			
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org						Normal ≥ 26 / 30		TOTAL _____/30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios	

Anexo 12. Escala Hacor. Índice ROX

Parámetro	Categorías	Puntuación
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≤ 100	5
	101 – 200	3
	> 200	0
pH arterial	≤ 7.30	3
	7.31 – 7.35	2
	> 7.35	0
Escala de Glasgow	≤ 12	2
	> 12	0
Frecuencia respiratoria	≥ 30	2
	20 – 29	1
	< 20	0
Obstrucción de vías aéreas	Presente	2
	Ausente	0

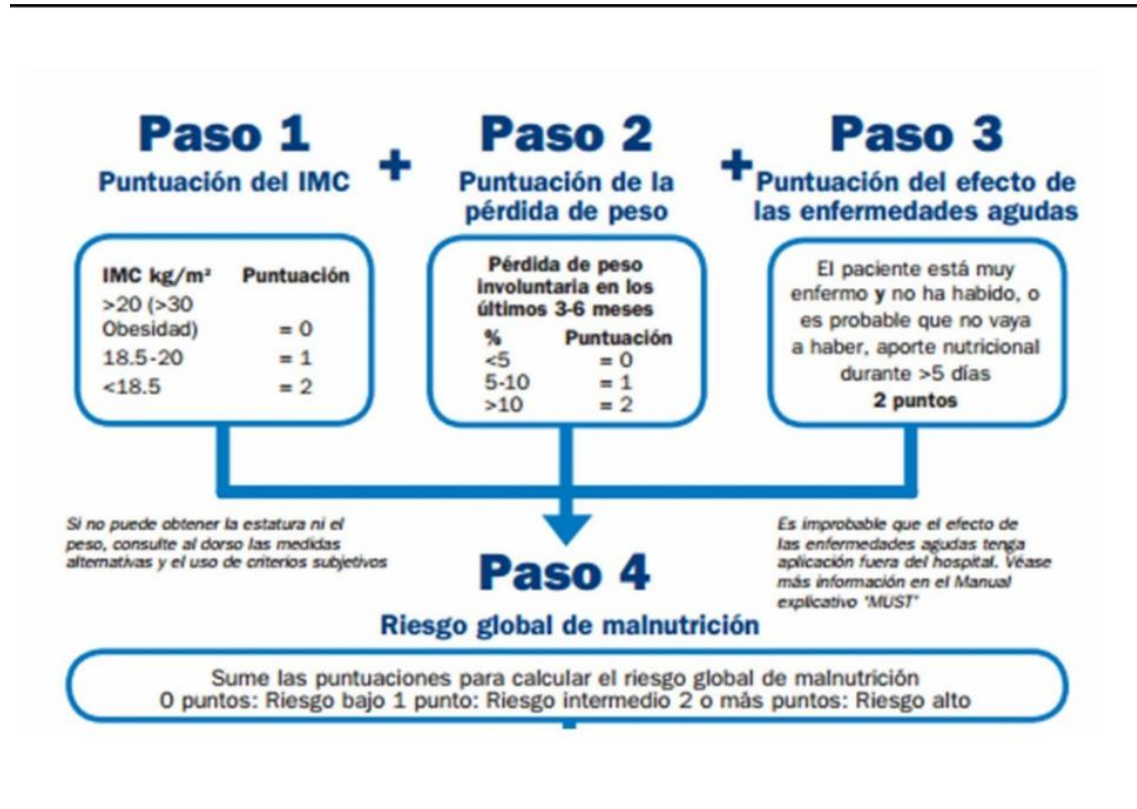
- < 5 puntos: Baja probabilidad de fracaso de la VNI.
- ≥ 5 puntos: Alta probabilidad de fracaso de la VNI.

$$ROX = \frac{\text{SatO}_2/\text{FiO}_2}{\text{Frecuencia Respiratoria (FR)}}$$

Anexo 13. Índice comorbilidad de Charlson

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
SIDA	6

Anexo 14. Escala Must (Malnutrition Universal Screening Tool)



Anexo 15. Escala RASS

+4 Combativo Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo
+3 Muy agitado Agresivo, se intenta retirar tubos o catéteres
+2 Agitado Movimientos frecuentes y sin propósito, lucha con el respirador
+1 Inquieto Ansioso, pero sin movimientos agresivos o violentos
0 Despierto y tranquilo
-1 Somnoliento No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto más de 10 segundos
-2 Sedación leve Despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos
-3 Sedación moderada Movimiento o apertura ocular a la voz, sin contacto visual
-4 Sedación profunda Sin respuesta a la voz, con movimiento o apertura ocular al estímulo físico
-5 Sin respuesta Sin respuesta a la voz o al estímulo físico

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Menchén DA, Vázquez JB, Allende JMB, García GH. Neumonía vírica. Neumonía en la COVID-19 [Viral pneumonia. COVID-19 pneumonia]. *Medicine (Madr)*. 2022 May;13(55):3224-3234. Spanish. doi: 10.1016/j.med.2022.05.003.
2. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, Wang T, Sun Q, Ming Z, Zhang L, Ge J, Zheng L. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*. 2020 May 15;368(6492):779-782. doi: 10.1126/science. abb7498.
3. Duffy S, Shackelton LA, Holmes EC. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat Rev Genet*. 2008 Apr;9(4):267-76. doi: 10.1038/nrg2323.
4. Pasternak AO, Spaan WJM, Snijder EJ. Nidovirus transcription: how to make sense...? *J Gen Virol*. 2006 Jun;87(Pt 6):1403-1421. doi: 10.1099/vir.0.81611-0.
5. Jenkins GM, Rambaut A, Pybus OG, Holmes EC. Rates of molecular evolution in RNA viruses: a quantitative phylogenetic analysis. *J Mol Evol*. 2002 Feb;54(2):156-65. doi: 10.1007/s00239-001-0064-3.
6. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar 15;16(10):1686-1697. doi: 10.7150/ijbs.45472.
7. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis*. 2019 Dec 1;77(9):ftaa006. doi: 10.1093/femspd/ftaa006.
8. Chan PK, Chan MC. Tracing the SARS-coronavirus. *J Thorac Dis*. 2013 Aug;5 Suppl 2(Suppl 2):S118-21. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.19.
9. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014 Dec; 29:301-6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003.
10. Lau SK, Li KS, Tsang AK, Lam CS, Ahmed S, Chen H. Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2013 Aug;87(15):8638-50. doi: 10.1128/JVI.01055-13.
11. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
12. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020 Apr 6;30(7):1346-1351.e2. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.
13. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016 Jun;24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
14. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res*. 2006 Apr;117(1):17-37. doi: 10.1016/j.virusres.2006.01.017.
15. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, Castaño-Rodriguez C, Alcaraz A, Torres J, Aguilella VM, Enjuanes L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2014 May 1;10(5): e1004077. doi: 10.1371/journal.ppat.1004077.
16. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, Droese B, Klaus JP, Makino S, Sawicki SG, Siddell SG, Stamou DG, Wilson IA, Kuhn P, Buchmeier MJ. A structural analysis

- of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* 2011 Apr;174(1):11-22. doi: 10.1016/j.jsb.2010.11.021.
17. Chang CK, Sue SC, Yu TH, Hsieh CM, Tsai CK, Chiang YC, Lee SJ, Hsiao HH, Wu WJ, Chang WL, Lin CH, Huang TH. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci.* 2006 Jan;13(1):59-72. doi: 10.1007/s11373-005-9035-9.
 18. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.* 2015 Apr 16; 202:120-34. doi: 10.1016/j.virusres.2014.11.021.
 19. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):562-569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
 20. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
 21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 22. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martínón-Torres F. Role of Monocytes/Macrophages in Covid-19 Pathogenesis: Implications for Therapy. *Infect Drug Resist.* 2020 Jul 22; 13:2485-2493. doi: 10.2147/IDR.S258639.
 23. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
 24. Gracia-Hernandez M, Sotomayor EM, Villagra A. Targeting Macrophages as a Therapeutic Option in Coronavirus Disease 2019. *Front Pharmacol.* 2020 Oct 29; 11:577571. doi: 10.3389/fphar.2020.577571
 25. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):448. doi: 10.1038/s41577-020-0353-y.
 26. Booz GW, Altara R, Eid AH, Wehbe Z, Fares S, Zaraket H, Habeichi NJ, Zouein FA. Macrophage responses associated with COVID-19: A pharmacological perspective. *Eur J Pharmacol.* 2020 Nov 15; 887:173547. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173547.
 27. Didangelos A. COVID-19 Hyperinflammation: What about Neutrophils? *mSphere.* 2020 Jun 24;5(3): e00367-20. doi: 10.1128/mSphere.00367-20.
 28. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020 Jun 1;217(6): e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
 29. Wang J, Li Q, Yin Y, Zhang Y, Cao Y, Lin X, Huang L, Hoffmann D, Lu M, Qiu Y. Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Aug 18; 11:2063. doi: 10.3389/fimmu.2020.02063.
 30. Conigliaro P, Triggianese P, Perricone C, Chimenti MS, Perricone R. COVID-19: disCOVERing the role of complement system. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Jul-Aug;38(4):587-591. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32723436.

31. Holter JC, Pischke SE, de Boer E, Lind A, Jenum S, Holten AR. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Oct 6;117(40):25018-25025. doi: 10.1073/pnas.2010540117.
32. Maucourant C, Filipovic I, Ponzetta A, Aleman S, Cornillet M, Hertwig L. Karolinska COVID-19 Study Group. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol*. 2020 Aug 21;5(50): eabd6832. doi: 10.1126/sciimmunol. abd6832.
33. Osman M, Faridi RM, Sligl W, Shabani-Rad MT, Dharmani-Khan P, Parker A. Impaired natural killer cell counts and cytolytic activity in patients with severe COVID-19. *Blood Adv*. 2020 Oct 27;4(20):5035-5039. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002650.
34. Manickam C, Sugawara S, Reeves RK. Friends or foes? The knowns and unknowns of natural killer cell biology in COVID-19 and other coronaviruses in July 2020. *PLoS Pathog*. 2020 Aug 26;16(8): e1008820. doi: 10.1371/journal.ppat.1008820.
35. Van Eeden C, Khan L, Osman MS, Cohen Tervaert JW. Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 1;21(17):6351. doi: 10.3390/ijms21176351.
36. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021 Feb 18;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.
37. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, Thompson RF. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol*. 2020 Jun 16;94(13): e00510-20. doi: 10.1128/JVI.00510-20.
38. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020 Jul 16;69(3):379-388. doi: 10.33549/physiolres.934492.
39. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939.
40. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):786-787. doi: 10.1111/jth.14781.
41. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
42. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):231-241. doi: 10.1111/jth.13911.
43. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov;17(11):1989-1994. doi: 10.1111/jth.14578.
44. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
45. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, Falco M, Albano G, Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854.

46. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Apr;88(4):1474-80. doi: 10.1152/jappl.2000.88.4.1474.
47. Evans CE, Bendahl PO, Belting M, Branco C, Johnson RS. Diverse roles of cell-specific hypoxia-inducible factor 1 in cancer-associated hypercoagulation. *Blood*. 2016 Mar 10;127(10):1355-60. doi: 10.1182/blood-2015-09-671982.
48. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 Sep;48(9):1358-1364. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
49. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
50. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
51. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
52. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
53. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15;22(2):95-97. doi: 10.51893/2020.2.pov2.
54. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
55. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8): e2228008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008.
56. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, Iwen PC. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Dec 31;70(5152):1782-1784. doi: 10.15585/mmwr.mm705152e3.
57. Joung SY, Ebinger JE, Sun N, Liu Y, Wu M, Tang AB, Prostko JC, Frias EC, Stewart JL. Awareness of SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Among Adults With Recent COVID-19 Seropositivity. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8): e2227241. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.27241.
58. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, Wu Y, Liu M. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12): e2137257. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37257.

59. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, Louca P, May A. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022 Apr 23;399(10335):1618-1624. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
60. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
61. Coelho DH, Reiter ER, French E, Costanzo RM. Decreasing Incidence of Chemosensory Changes by COVID-19 Variant. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Apr;168(4):704-706. doi: 10.1177/01945998221097656.
62. Reiter ER, Coelho DH, French E, Costanzo RM; N3C Consortium. COVID-19-Associated Chemosensory Loss Continues to Decline. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Nov;169(5):1386-1389. doi: 10.1002/ohn.384.
63. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
64. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7): e299-e300. doi: 10.1111/jdv.16519.
65. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-77. doi: 10.1111/bjd.19163.
66. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
67. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2020—. Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19. 2022 Jun 15. PMID: 34009770.
68. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021 Feb;159(2):524-536. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.014.
69. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012 Aug;122(8):2731-40. doi: 10.1172/JCI60331.
70. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol*. 1976 Oct;85(1):209-28. PMID: 788524.
71. Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, Rios F. Acute Respiratory Distress: from syndrome to disease. *Med Intensiva*. 2016 Apr;40(3):169-75. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2015.11.006.

72. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, Saturday 12 August 1967. *Crit Care Resusc*. 2005 Mar;7(1):60-1. PMID: 16548822
73. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M. The American European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24. doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706.
74. Angus DC. The acute respiratory distress syndrome: what's in a name? *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2542-4. doi: 10.1001/jama.2012.6761. PMID: 22797455.
75. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 1;193(1):52-9. doi: 10.1164/rccm.201503-0584OC.
76. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007 Aug;132(2):410-7. doi: 10.1378/chest.07-0617.
77. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004 Jan;100(1):9-15. doi: 10.1097/00000542-200401000-00006.
78. Smit MR, Hagens LA, Heijnen NFL, Pisani L, Cherpanath TGV, Dongelmans DA; DARTS Consortium members. Lung Ultrasound Prediction Model for Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Prospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jun 15;207(12):1591-1601. doi: 10.1164/rccm.202210-1882OC.
79. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Jan 1;209(1):37-47. doi: 10.1164/rccm.202303-0558WS.
80. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
81. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ¿ARDS or not? *Crit Care*. 2020 Apr 16;24(1):154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.
82. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jan;149(1):8-13. doi: 10.1164/ajrccm.149.1.8111603.
83. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1775-86. doi: 10.1056/NEJMoa052052.
84. Parra Gordo ML, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Radiologic aspects of COVID-19 pneumonia: outcomes and thoracic complications. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;63(1):74-88. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.002.

85. Kahn MR, Watson RL, Thetford JT, Wong JI, Kamangar N. High Incidence of Barotrauma in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *J Intensive Care Med.* 2021 Jun;36(6):646-654. doi: 10.1177/0885066621989959.
86. Rajdev K, Spanel AJ, McMillan S, Lahan S, Boer B, Birge J, Thi M. Pulmonary Barotrauma in COVID-19 Patients With ARDS on Invasive and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *J Intensive Care Med.* 2021 Sep;36(9):1013-1017. doi: 10.1177/08850666211019719.
87. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T. 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 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
88. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, Chang BP. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ.* 2020 May 29;369:m1996. doi: 10.1136/bmj.m1996.
89. Conway Morris A, Kohler K, De Corte T, Ercole A, De Grooth HJ, Elbers PWG, Povoia P; ESICM UNITE COVID investigators. Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: a secondary analysis of the UNITE-COVID data set. *Crit Care.* 2022 Aug 3;26(1):236. doi: 10.1186/s13054-022-04108-8.
90. Elabbadi A, Turpin M, Gerotziakas GT, Teulier M, Voiriot G, Fartoukh M. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection.* 2021 Jun;49(3):559-562. doi: 10.1007/s15010-020-01553-x.
91. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May 6;16(5): e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170.
92. Vidal-Cortés P, Nieto Del Olmo J, Tizón Varela AI, Seoane Fernández E, Eiras Abalde F. Bacterial coinfection in the critically-ill COVID-19 patient: incidence, impact and need for antimicrobial therapy]. *Rev Esp Quimioter.* 2023 Dec;36(6):612-620. Spanish. doi: 10.37201/req/060.2023.
93. Kurra N, Woodard PI, Gandrakota N, Gandhi H, Polisetty SR, Ang SP, Patel KP, Chitimalla V. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022 Mar 31;14(3): e23687. doi: 10.7759/cureus.23687.
94. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, Fornaro G; PREDICO Study Group. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11): e3606-e3614. doi: 10.1093/cid/ciaa1065.
95. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM. 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.
96. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2021 Aug;26(4):415-425. doi: 10.1177/1358863X21995566.
97. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, Lantos J, Schenck EJ. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020 Jul 2;77(11):1–7. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.

98. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
99. Fontelo P, Bastola MM, Zheng Z, Baik SH. A review of thromboembolic events in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb J.* 2021 Jun 29;19(1):47. doi: 10.1186/s12959-021-00298-3.
100. Jenner WJ, Kanji R, Mirsadraee S, Gue YX, Price S, Prasad S. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Apr;51(3):595-607. doi: 10.1007/s11239-021-02394-7.
101. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
102. Maamar A, Liard C, Doucet W, Reizine F, Painvin B, Delamaire F, Coirier V. Acquired agitation in acute respiratory distress syndrome with COVID-19 compared to influenza patients: a propensity score matching observational study. *Virol J.* 2022 Sep 10;19(1):145. doi: 10.1186/s12985-022-01868-1.
103. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, Simpson BK; COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021 Mar;9(3):239-250. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X.
104. Morgan L, Hollist M, Au K, Ayari L, Betts C, Kirmani BF. Neuromuscular Disorders Associated With COVID-19. *Neurosci Insights.* 2023 May 25; doi: 10.1177/26331055231176251.
105. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J, Fällmar D, Hultström M. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol.* 2021 Jul;132(7):1733-1740. doi: 10.1016/j.clinph.2021.03.016.
106. Garção DC, Correia AGDS, Ferreira FJS, Pereira PC, Fontes LRG, Ferreira LC. Prevalence and risk factors for seizures in adult COVID-19 patients: A meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2023 Oct 27; 148:109501. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109501.
107. González-Calle D, Eiros R, Sánchez PL. The heart and SARS-CoV-2. *Med Clin (Engl Ed).* 2022 Nov 11;159(9):440-446. doi: 10.1016/j.medcle.2022.10.001.
108. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, Chen Y, Han Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart.* 2020 Aug;106(15):1132-1141. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056.
109. Qiu H, Li J, Li J, Li H, Xin Y. COVID-19 and Acute Cardiac Injury: Clinical Manifestations, Biomarkers, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2023 Aug;25(8):817-829. doi: 10.1007/s11886-023-01902-w.
110. Abrams MP, Wan EY, Waase MP, Morrow JP, Dizon JM, Yarmohammadi H. Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York City Cohort. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020 Dec;31(12):3086-3096. doi: 10.1111/jce.14772.
111. Chau VQ, Giustino G, Mahmood K, Oliveros E, Neibart E, Oloomi M. Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2020 Oct;13(10): e007485. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485.

112. Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, Pollie MP, Yum B, Nambiar L, Tafreshi R. Prognostic Utility of Right Ventricular Remodeling Over Conventional Risk Stratification in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Oct 27;76(17):1965-1977. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.066.
113. Hajikhani B, Safavi M, Bostanshirin N, Sameni F, Ghazi M, Yazdani S, Nasiri MJ. COVID-19 and coronary artery disease; A systematic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect.* 2023 Jun; 53:101151. doi: 10.1016/j.nmni.2023.101151.
114. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, Patel R. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1866-1878. doi: 10.1093/eurheartj/ehab075.
115. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, White A, Salvo GD. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Sep 1;21(9):949-958. doi: 10.1093/ehjci/jeaa178.
116. Rafiee MJ, Friedrich MG. MRI of cardiac involvement in COVID-19. *Br J Radiol.* 2024 Aug 1;97(1160):1367-1377. doi: 10.1093/bjr/tqae086.
117. Kamath S, Gomah MT, Stepman G, DiMartino P, Adetula I. COVID-19-Associated Acute Myocarditis: Risk Factors, Clinical Outcomes, and Implications for Early Detection and Management. *Cureus.* 2023 Sep 3;15(9): e44617. doi: 10.7759/cureus.44617.
118. Eiros R, Barreiro-Pérez M, Martín-García A, Almeida J, Villacorta E, Pérez-Pons A, Merchán S; CCC (cardiac COVID-19 healthcare workers) investigators. Pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in healthcare workers. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 Sep;75(9):734-746. doi: 10.1016/j.rec.2021.11.001.
119. Fabrizi F, Nardelli L, Regalia A, Zanoni F, Castellano G. Are Kidneys Affected by SARS-CoV-2 Infection? An Updated Review on COVID-19-Associated AKI. *Pathogens.* 2024 Apr 16;13(4):325. doi: 10.3390/pathogens13040325.
120. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
121. de Francisco Ángel Luis Martín, Ronco Claudio, Insuficiencia Renal Aguda en la Infección por Coronavirus Sar-Cov2 (COVID-19). En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/340>
122. Rabb H. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care. *J Clin Invest.* 2020 Jun 1;130(6):2749-2751. doi: 10.1172/JCI138871.
123. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
124. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
125. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2020 Jul-Aug;33(4):355-365. doi: 10.20524/aog.2020.0506.

126. Groff A, Kavanaugh M, Ramgobin D, McClafferty B, Aggarwal CS, Golamari R. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: A Review of What We Know. *Ochsner J*. 2021 Summer;21(2):177-180. doi: 10.31486/toj.20.0086.
127. Sanz Segura P, Arguedas Lázaro Y, Mostacero Tapia S, Cabrera Chaves T, Sebastián Domingo JJ. Involvement of the digestive system in covid-19. A review. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;43(8):464-471. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.004.
128. Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19: clasificación, características, ventajas y limitaciones. Grupo de Nanobiosensores y Aplicaciones Bioanalíticas (NanoB2A). Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología (ICN2), CSIC, CIBER-BBN y BIST. Bellaterra, Barcelona (España)
129. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Lee MJ, Loeb M, Patel R. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 16: ciae760. doi: 10.1093/cid/ciae760.
130. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Corporate Authors(s): National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. Published Date: March 13, 2020. Series: Coronavirus Disease 2019 (CoVID-19). URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/85935>
131. IDSA and AMP joint statement on the use of SARS-CoV-2 PCR cycle threshold (Ct) values for clinical decision-making. Infectious Diseases Society of America. Association for Molecular Pathology. Updated March 12, 2021.
132. Tassetto M, Garcia-Knight M, Anglin K, Lu S, Zhang A, Romero M, Pineda-Ramirez J. Detection of Higher Cycle Threshold Values in Culturable SARS-CoV-2 Omicron BA.1 Sublineage Compared with Pre-Omicron Variant Specimens - San Francisco Bay Area, California, July 2021-March 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Sep 9;71(36):1151-1154. doi: 10.15585/mmwr.mm7136a3.
133. World Health Organization Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays, Interim guidance Septiembre 2021. WHO/2019-nCoV/Antigen_Detection/2021.1
134. Hayden MK, Hanson KE, Englund JA, Lee F, Lee MJ, Loeb M. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen Testing. Infectious Diseases Society of America **2022**; Version 2.0.0. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-antigen-testing/>.
135. Guidelines for COVID-19 antibody testing in clinical and public health settings. Corporate Authors(s) : National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. Published Date: Jan. 24, 2022. Series: Coronavirus Disease 2020 (COVID-19). URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/113738>
136. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 31;71(11):2996-3001. doi: 10.1093/cid/ciae742.
137. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 15;173(6):450-460. doi: 10.7326/M20-2854.

138. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;63(1):56-73. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001.
139. Manna S, Wruble J, Maron SZ, Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M. COVID-19: A Multimodality Review of Radiologic Techniques, Clinical Utility, and Imaging Features. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Jun 1;2(3): e200210. doi: 10.1148/ryct.2020200210.
140. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging*. 2020 Aug; 64:35-42. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.001.
141. Litmanovich DE, Chung M, Kirkbride RR, Kicska G, Kanne JP. Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language. *J Thorac Imaging*. 2020 Nov 1;35(6):354-360. doi: 10.1097/RTI.0000000000000541.
142. Borghesi A, Zigliani A, Golemi S, Carapella N, Maculotti P, Farina D, Maroldi R. Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul; 96:291-293. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.021.
143. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology*. 2020 Apr;295(1):16-17. doi: 10.1148/radiol.2020200241.
144. Plasencia-Martínez JM, Carrillo-Alcaraz A, Martín-Cascón M, Pérez-Costa R, Ballesta-Ruiz M, Blanco-Barrio A, et al. Early radiological worsening of SARS-CoV-2 pneumonia predicts the need for ventilatory support. *Eur Radiol*. 2022 May;32(5):3490-3500. doi: 10.1007/s00330-021-08418-3.
145. Reeves RA, Pomeranz C, Gomella AA, Gulati A, Metra B, Hage AN, Lange S. Performance of a Severity Score on Admission Chest Radiography in Predicting Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Sep;217(3):623-632. doi: 10.2214/AJR.20.24801.
146. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Aug;296(2): E115-E117. doi: 10.1148/radiol.2020200432.
147. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6129-6138. doi: 10.1007/s00330-020-06975-7.
148. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463.
149. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, Hu Q, Xia L. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020 Jun;30(6):3306-3309. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x.
150. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L; COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19- Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020 Aug;296(2): E97-E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473.

151. Zhang N, Xu X, Zhou LY, Chen G, Li Y, Yin H, Sun Z. Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. *Eur Radiol.* 2020 Nov;30(11):6151-6160. doi: 10.1007/s00330-020-06955-x.
152. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, Li C. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* 2020 Jun;55(6):327-331. doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.
153. Luo N, Zhang H, Zhou Y, Kong Z, Sun W, Huang N, Zhang A. Utility of chest CT in diagnosis of COVID-19 pneumonia. *Diagn Interv Radiol.* 2020 Sep;26(5):437-442. doi: 10.5152/dir.2020.20144.
154. Wang YC, Luo H, Liu S, Huang S, Zhou Z, Yu Q, Zhang S, Zhao Z, Yu Y, Yang Y, Wang D. Dynamic evolution of COVID-19 on chest computed tomography: experience from Jiangsu Province of China. *Eur Radiol.* 2020 Nov;30(11):6194-6203. doi: 10.1007/s00330-020-06976-6.
155. Peng QY, Wang XT, Zhang LN; Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):849-850. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6.
156. Chua MT, Boon Y, Yeoh CK, Li Z, Goh CJM, Kuan WS. Point-of-care ultrasound use in COVID-19: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2024 Feb 1;12(1):13. doi: 10.21037/atm-23-1403.
157. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
158. COVID STEROID 2 Trial Group; Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, Wahlin RR, Rasmussen BS. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Cumbre of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA.* 2021 Nov 9;326(18):1807-1817. doi: 10.1001/jama.2021.18295.
159. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61-98. doi: 10.2165/00003088-200544010-00003.
160. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
161. Zhang X, Shang L, Fan G, Gu X, Xu J, Wang Y, Huang L, Cao B. The Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for Patients With COVID-19: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 27; 8:800492. doi: 10.3389/fmed.2021.800492.
162. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
163. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel regularly updates the recommendations in these guidelines as new information on the management of COVID-19 becomes available. The most recent version of the guidelines can be found on the COVID-19 Treatment Guidelines website (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>).
164. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A,. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19

- Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022.
165. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, François B; CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761.
 166. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022 May 21;399(10339):1941-1953. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0.
 167. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
 168. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang L, Han J, Yang X, Chen J, Chen J, Ma C, Shen L. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):1145-1147. doi: 10.1111/bjd.19484.
 169. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022 Jul 30;400(10349):359-368. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6.
 170. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
 171. Peterson JH, Paranjape NS, Grundlingh N, Priestley JL. Outcomes and Adverse Effects of Baricitinib Versus Tocilizumab in the Management of Severe COVID-19. *Crit Care Med*. 2023 Mar 1;51(3):337-346. doi: 10.1097/CCM.0000000000005756.
 172. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
 173. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1258-1270. doi: 10.1007/s00134-021-06507-x.
 174. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
 175. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
 176. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700
 177. Albuquerque AM, Eckert I, Tramujas L, Butler-Laporte G, McDonald EG. Effect of tocilizumab, sarilumab, and baricitinib on mortality among patients hospitalized for COVID-

- 19 treated with corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Jan;29(1):13-21. doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.008.
178. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6.
 179. O'Halloran JA, Ko ER, Anstrom KJ, Kedar E, McCarthy MW, Panettieri RA Jr; ACTIV-1 IM Study Group Members. Abatacept, Cenicriviroc, or Infliximab for Treatment of Adults Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Jul 25;330(4):328-339. doi: 10.1001/jama.2023.11043.
 180. Mozaffari E, Chandak A, Gottlieb RL, Chima-Melton C, Read SH, Jiang H, Chiang M. Remdesivir Reduced Mortality in Immunocompromised Patients Hospitalized for COVID-19 Across Variant Waves: Findings From Routine Clinical Practice. *Clin Infect Dis.* 2023 Dec 15;77(12):1626-1634. doi: 10.1093/cid/ciad460.
 181. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417.
 182. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, Huang J. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care.* 2021 Mar 20;25(1):115. doi: 10.1186/s13054-021-03536-2.
 183. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
 184. Wendel Garcia PD, Aguirre-Bermeo H, Buehler PK, Alfaro-Farias M, Yuen B, David S; RISC-19-ICU Investigators. Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. *Crit Care.* 2021 May 25;25(1):175. doi: 10.1186/s13054-021-03580-y.
 185. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antonini L, Borelli M, De Giacomi F. Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARD-COVID). *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Jun;18(6):1020-1026. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1080OC.
 186. Faraone A, Beltrame C, Crociani A, Carrai P, Lovicu E, Filetti S, Sbaragli S. Effectiveness and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of COVID-19-associated acute hypoxemic respiratory failure: a single center, non-ICU setting experience. *Intern Emerg Med.* 2021 Aug;16(5):1183-1190. doi: 10.1007/s11739-020-02562-2.
 187. Colaianni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Sayat M, Siroti C, Laura Vega M, Toledo A. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. *Respir Care.* 2021 Dec;66(12):1831-1839. doi: 10.4187/respcare.09162.
 188. Beran A, Srour O, Malhas SE, Mhanna M, Ayesh H, Sandoya O, Musallam R. High-Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Respir Care.* 2022 Sep;67(9):1177-1189. doi: 10.4187/respcare.09987.

189. Mina B, Newton A, Hadda V. Noninvasive Ventilation in Treatment of Respiratory Failure-Related COVID-19 Infection: Review of the Literature. *Can Respir J*. 2022 Aug 31; 2022:9914081. doi: 10.1155/2022/9914081.
190. Clinical management of COVID-19: living guideline, 13 January 2023]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023 (WHO/2019-nCoV/clinical/2023.1). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
191. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, Khamis AM, Brignardello-Petersen R. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):204-216. doi: 10.7326/M20-2306.
192. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care*. 2011 Aug;56(8):1151-5. doi: 10.4187/respcare.01106.
193. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *J Crit Care*. 2010 Sep;25(3):463-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.06.050.
194. Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. *Respir Care*. 2011 Mar;56(3):265-70. doi: 10.4187/respcare.00801.
195. Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care*. 2007 Nov;20(4):126-31. doi: 10.1016/j.aucc.2007.08.001.
196. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth*. 2009 Dec;103(6):886-90. doi: 10.1093/bja/aep280.
197. Riera J, Pérez P, Cortés J, Roca O, Masclans JR, Rello J. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care*. 2013 Apr;58(4):589-96. doi: 10.4187/respcare.02086.
198. Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard JD. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2012 Jun;27(3): 324.e9-13. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.07.075
199. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med*. 2009 Oct;103(10):1400-5. doi: 10.1016/j.rmed.2009.04.007.
200. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, Ricard JD. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med*. 2011 Nov;37(11):1780-6. doi: 10.1007/s00134-011-2354-6.
201. Gotera C, Díaz Lobato S, Pinto T, Winck JC. Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults. *Rev Port Pneumol*. 2013 Sep-Oct;19(5):217-27. doi: 10.1016/j.rppneu.2013.03.005.
202. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010 Apr;55(4):408-13. PMID: 20406507
203. Ricard JD. High flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Jul;78(7):836-41. PMID: 22531566.
204. Rochwerf B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P Members Of The Steering Committee, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M. Members Of The Task Force.

- Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017 Aug 31;50(2):1602426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016.
205. Windisch W, Geiseler J, Simon K, Waltersbacher S, Dreher M; on behalf of the Guideline Commission. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation - Revised Edition 2017: Part 2. *Respiration*. 2018;96(2):171-203. doi: 10.1159/000488667.
 206. Nava S, Fanfulla F. Non Invasive Artificial Ventilation [Internet]. Milano: Springer Milan; 2014. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-88-470-5526-1>
 207. Díaz GG, Alcaraz AC, Talavera JC, Pérez PJ, Rodríguez AE, Córdoba FG, Hill NS. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest*. 2005 Mar;127(3):952-60. doi: 10.1378/chest.127.3.952.
 208. Ergen B, Nasiłowski J, Winck JC. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation? *Eur Respir Rev*. 2018 Apr 13;27(148):170101. doi: 10.1183/16000617.0101-2017.
 209. Pisani L, Carlucci A, Nava S. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Oct;78(10):1154-61. PMID: 23059520.
 210. Chacur FH, Vilella Felipe LM, Fernandes CG, Lazzarini LC. The total face mask is more comfortable than the oronasal mask in noninvasive ventilation but is not associated with improved outcome. *Respiration*. 2011;82(5):426-30. doi: 10.1159/000324441.
 211. Sadeghi S, Fakharian A, Nasri P, Kiani A. Comparison of Comfort and Effectiveness of Total Face Mask and Oronasal Mask in Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure: A Clinical Trial. *Can Respir J*. 2017; 2017:2048032. doi: 10.1155/2017/2048032
 212. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009 Jan;54(1):71-84. PMID: 19111108.
 213. Volsko TA. Devices Used for CPAP Delivery. *Respir Care*. 2019 Jun;64(6):723-734. doi: 10.4187/respcare.06625.
 214. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):250-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60496-7.
 215. Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care*. 2009 Feb;54(2):246-57; discussion 257-8. PMID: 19173756.
 216. Carron M, Fieo U, BaHammam AS, Dellweg D, Guarracino F, Cosentini R. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110(6):896-914. doi: 10.1093/bja/aet070.
 217. Murias G, Villagra A, Blanch L. Patient-ventilator dyssynchrony during assisted invasive mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol*. 2013 Apr;79(4):434-44. PMID: 23254162.
 218. Hess DR. Patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2011 Feb;56(2):153-65; discussion 165-7. doi: 10.4187/respcare.01049.
 219. Schifino G, Vega ML, Pisani L, Nava S. Non-invasive respiratory supports on inspiratory effort in COVID-19: How and when is it matter of selection? Author's reply. *Eur J Intern Med*. 2022 Oct; 104:109. doi: 10.1016/j.ejim.2022.08.034.
 220. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With

- Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
221. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A; 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 Apr 28;323(16):1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
 222. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, Brennan PJ. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann Intern Med.* 2021 May;174(5):613-621. doi: 10.7326/M20-5327.
 223. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F; HiFlo-Covid Investigators. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Dec 7;326(21):2161-2171. doi: 10.1001/jama.2021.20714.
 224. Frat JP, Quenot JP, Badie J, Coudroy R, Guitton C, Ehrmann S, Gacouin A; SOHO-COVID Study Group and the REVA Network. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Sep 27;328(12):1212-1222. doi: 10.1001/jama.2022.15613.
 225. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J.* 2021 Apr 15;57(4):2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021.
 226. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, Bradley JM; RECOVERY-RS Collaborators. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):546-558. doi: 10.1001/jama.2022.0028.
 227. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, Sadari L. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J.* 2020 Oct 15;56(4):2001935. doi: 10.1183/13993003.01935-2020.
 228. Franco C, Facciolo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J.* 2020 Nov 5;56(5):2002130. doi: 10.1183/13993003.02130-2020.
 229. Carrillo-Alcaraz A, Guia M, Lopez-Gomez L, Higon-Cañigral A, Renedo-Villarroya A, Sánchez-Nieto JM. Analysis of combined non-invasive respiratory support in the first six waves of the COVID-19 pandemic. Outcome according to the first respiratory support. *Trends Anaesth Crit Care.* 2023 Feb; 48:101208. doi: 10.1016/j.tacc.2022.101208.
 230. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, Arabi Y; European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med.* 2023 Jul;49(7):727-759. doi: 10.1007/s00134-023-07050-7.
 231. Schmid B, Griesel M, Fischer AL, Romero CS, Metzendorf MI, Weibel S, Fichtner F. Awake Prone Positioning, High-Flow Nasal Oxygen and Non-Invasive Ventilation as Non-Invasive

- Respiratory Strategies in COVID-19 Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Jan 13;11(2):391. doi: 10.3390/jcm11020391.
232. Pisciotta W, Passannante A, Arina P, Alotaibi K, Ambler G, Arulkumaran N. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2024 May;132(5):936-944. doi: 10.1016/j.bja.2023.12.022.
 233. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, Munshi L, Papazian L. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. 2020 Dec;46(12):2385-2396. doi: 10.1007/s00134-020-06306-w.
 234. Weatherald J, Parhar KKS, Al Duhailib Z, Chu DK, Granholm A, Solverson K, Lewis K. Efficacy of awake prone positioning in patients with covid-19 related hypoxemic respiratory failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2022 Dec 7;379: e071966. doi: 10.1136/bmj-2022-071966.
 235. Liu L, Sun Q, Zhao H, Liu W, Pu X, Han J, Yu J, Jin J, Chao Y, Wang S; Chi-ARDS Net (Chinese ARDS Research Network). Prolonged vs shorter awake prone positioning for COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter, randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2024 Aug;50(8):1298-1309. doi: 10.1007/s00134-024-07545-x.
 236. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, Cairo M, Mori S. 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 Aug;8(8):765-774. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X.
 237. Qian ET, Gatto CL, Amusina O, Dear ML, Hiser W, Buie R, Kripalani S; Vanderbilt Learning Healthcare System Platform Investigators. Assessment of Awake Prone Positioning in Hospitalized Adults With COVID-19: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Intern Med*. 2022 Jun 1;182(6):612-621. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.1070.
 238. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, Al Duhailib Z, Alshahrani M, Al-Fares A; COVI-PRONE Trial Investigators and the Saudi Critical Care Trials Group. Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jun 7;327(21):2104-2113. doi: 10.1001/jama.2022.7993.
 239. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LDJ, Dongelmans DA; PROVENT-COVID Collaborative Group. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):139-148. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30459-8.
 240. Protti A, Santini A, Pennati F, Chiurazzi C, Cressoni M, Ferrari M. Lung Response to a Higher Positive End-Expiratory Pressure in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Chest*. 2022 Apr;161(4):979-988. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.012.
 241. de Miguel-Balsa E, Blasco-Ruso T, Gómez-Medrano N, Mirabet-Guijarro M, Martínez-Pérez A. Efecto de la duración del decúbito prono en pacientes con SDRA durante la pandemia por SARS-CoV-2 [Effect of duration of prone position in ARDS patients during SARS-CoV-2 pandemic]. *Med Intensiva*. 2023 Mar 13. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2023.03.002.
 242. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G; Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving

- outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet*. 2021 Oct 2;398(10307):1230-1238. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01960-7.
243. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Treating the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Evolving Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2022 Jan 4;327(1):31-32. doi: 10.1001/jama.2021.22580.
 244. 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 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
 245. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant HA, Zaidi STR. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Nov;14(11):1149-1163. doi: 10.1080/17476348.2020.1804365.
 246. Elezkurtaj S, Greñuela S, Ihlow J, Michaelis EG, Bischoff P, Kunze C. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2021 Feb 19;11(1):4263. doi: 10.1038/s41598-021-82862-5.
 247. Justino DCP, Silva DFO, Costa KTDS, de Moraes TNB, de Andrade FB. Prevalence of comorbidities in deceased patients with COVID-19: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 23;101(38): e30246. doi: 10.1097/MD.00000000000030246.
 248. Qian Z, Lu S, Luo X, Chen Y, Liu L. Mortality and Clinical Interventions in Critically ill Patient With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 23; 8:635560. doi: 10.3389/fmed.2021.635560.
 249. Chandel A, Léase S, Alcover KC, Farley J, Berk J, Jayne C, Mcnutt R. Intensive Care and Organ Support Related Mortality in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 2023 Mar 3;5(3): e0876. doi: 10.1097/CCE.0000000000000876.
 250. Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76(4):537-548. doi: 10.1111/anae.15425.
 251. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly*. 2020 Feb 21;2(8):113-122. PMID: 34594836.
 252. Kim K, Cho K, Song J, Rahmati M, Koyanagi A, Lee SW, Yon DK. The case fatality rate of COVID-19 during the Delta and the Omicron epidemic phase: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2023 Feb;95(2): e28522. doi: 10.1002/jmv.28522.
 253. Ahmad SJ, Degiannis JR, Borucki J, Pouwels S, Rawaf DL, Lala A, Whiteley GS. Fatality Rates After Infection With the Omicron Variant (B.1.1.529): How Deadly has it been? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acute Med*. 2024 Jun 1;14(2):51-60. doi: 10.6705/j.jacme.202406_14(2).0001.
 254. 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. doi: 10.1007/s00134-021-06611-y.
 255. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):502-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.

256. Harvey MA, Davidson JE. Postintensive Care Syndrome: Right Care, Right Now...and Later. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):381-5. doi: 10.1097/CCM.0000000000001531.
257. Shirasaki K, Hifumi T, Nakanishi N, Nosaka N, Miyamoto K, Komachi MH. Postintensive care syndrome family: A comprehensive review. *Acute Med Surg*. 2024 Mar 11;11(1): e939. doi: 10.1002/ams2.939.
258. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
259. de la Fuente-Martos C, Rojas-Amezcu M, Gómez-Espejo MR, Lara-Aguayo P, Morán-Fernandez E. Humanization in healthcare arises from the need for a holistic approach to illness. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018 Mar;42(2):99-109. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2017.08.002.
260. Tan T, Brett SJ, Stokes T; Guideline Development Group. Rehabilitation after critical illness: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009 Mar 25;338: b822. doi: 10.1136/bmj. b822.
261. Ruiz-García A, Vitelli-Storelli F, Serrano-Cumplido A, Segura-Fragoso A, Calderón-Montero A, Mico-Pérez RM; en representación del Grupo COVID-19 de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Case-fatality rates of SARS-CoV-2 infection according to Autonomous Communities during the second epidemic wave in Spain. *Semergen*. 2022 May-Jun;48(4):252-262. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2022.02.004
262. Fisayo T, Tsukagoshi S. Three waves of the COVID-19 pandemic. *Postgrad Med J*. 2021 May;97(1147):332. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138564.
263. Ayala A, Villalobos Dintrans P, Elorrieta F, Castillo C, Vargas C, Maddaleno M. Identification of COVID-19 Waves: Considerations for Research and Policy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 21;18(21):11058. doi: 10.3390/ijerph182111058.
264. Marta RA, Nakamura GEK, de Matos Aquino B, Bignardi PR. COVID-19 vaccines: Update of the vaccines in use and under development. *Vacunas*. 2022 Sep-Dec;23: S88-S102. doi: 10.1016/j.vacun.2022.06.003.
265. Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, Busana M, Palermo P, Lazzari S. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Oct 20;30(162):210138. doi: 10.1183/16000617.0138-2021.
266. Hajjar LA, Costa IBSDS, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, de Oliveira GQ. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care*. 2021 Feb 18;11(1):36. doi: 10.1186/s13613-021-00820-w.
267. Wilburn J, Sappe B, Jorge K, Hickey L, Nandyala D, Chadha T. Effectiveness of Pfizer Vaccine BNT162b2 Against SARS-CoV-2 in Americans 16 and Older: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Jul 22;16(7): e65111. doi: 10.7759/cureus.65111
268. Amin R, Sohrabi MR, Zali AR, Hannani K. Five consecutive epidemiological waves of COVID-19: a population-based cross-sectional study on characteristics, policies, and health outcome. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 5;22(1):906. doi: 10.1186/s12879-022-07909-y.
269. Ayala A, Dintrans PV, Elorrieta F, Maddaleno M, Vargas C, Iturriaga A. COVID-19 en Chile: análisis de su impacto por olas y regiones. *Rev Med Chil*. 2023 Mar;151(3):269-279. doi: 10.4067/s0034-98872023000300269

270. Casado I, García Cenoz M, Egüés N, Burgui C, Martínez-Baz I, Castilla J. [COVID-19 infections, hospitalizations, and mortality in Navarre (Spain) between February 2020 and September 2022]. *An Sist Sanit Navar*. 2023 Aug 16;46(2): e1044. Spanish. doi: 10.23938/ASSN.1044
271. Irassar JI, Bartel E, Obando Daniela, Teresa V. Comparación epidemiológica de las olas por COVID-19 en la provincia de Buenos Aires, Argentina, 2020-2021. *Rev Argent Salud Pública*. 24de mayo de 2022;14: e49. Disponible en: <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/755>.
272. Meethal AC, Chathoth AT, Anaswara N. Comparison of the epidemiological features of COVID-19 patients in the first and second waves: A study from South India. *J Family Med Prim Care*. 2023 Jan;12(1):133-138. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1172_22.
273. Chen YE, Gawel SH, Desai P, Rojas J, Barbian HJ, Tippireddy N, Gopinath R. COVID-19 waves in an-Urban setting 2020-2022: an electronic medical record analysis. *Front Public Health*. 2024 Jan 29; 12:1323481. doi: 10.3389/fpubh.2024.1323481.
274. McKeown D, McCourt A, Hendrick L, O'Farrell A, Donohue F, Grabowsky L. COVID-19 incidence and outcome by affluence/deprivation across three pandemic waves in Ireland: A retrospective cohort study using routinely collected data. *PLoS One*. 2023 Jul 21;18(7): e0287636. doi: 10.1371/journal.pone.0287636.
275. Oliva-Sánchez PF, Vadillo-Ortega F, Bojalil-Parra R, Martínez-Kobeh JP, Pérez-Pérez JR, Pérez-Avalos JL. Factores de riesgo para complicaciones graves de COVID-19, comparando tres olas epidemiológicas. Un enfoque desde la atención primaria en México. *Aten Primaria*. 2022 Nov;54(11):102469. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102469
276. Seong H, Hyun HJ, Yun JG, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ, Song JY. Comparison of the second and third waves of the COVID-19 pandemic in South Korea: Importance of early public health intervention. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar; 104:742-745. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.004.
277. Skarbinski J, Wood MS, Chervo TC, Schapiro JM, Elkin EP, Valice E. Risk of severe clinical outcomes among persons with SARS-CoV-2 infection with differing levels of vaccination during widespread Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variant circulation in Northern California: A retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am*. 2022 Aug; 12:100297. doi: 10.1016/j.lana.2022.100297.
278. Varea-Jiménez E, Cano EA, Vega-Piris L, Sánchez EVM, Mazagatos C, Rodríguez-Alarcón LGSM. Comparative severity of COVID-19 cases caused by Alpha, Delta or Omicron SARS-CoV-2 variants and its association with vaccination]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022 Dec 6. doi: 10.1016/j.eimc.2022.11.003.
279. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Delta, Delta, and Omicron Eras. *N Engl J Med*. 2024 Aug 8;391(6):515-525. doi: 10.1056/NEJMoa2403211.
280. Barris M, Figueras L, Zala C, Abojer L, Carro C, Silenzi V. Cohorte de gestantes y púerperas con COVID-19. Análisis comparativo entre dos olas pandémicas. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(6):830-835. Spanish. PMID: 36571520.
281. Ito N, Kitahara Y, Miwata K, Okimoto M, Takafuta T. Comparison of COVID-19 pneumonia during the SARS-CoV-2 Omicron wave and the previous non-Omicron wave in a single facility. *Respir Investig*. 2022 Nov;60(6):772-778. doi: 10.1016/j.resinv.2022.08.001.
282. Lobo-Rodriguez C, López-Calleja AM, de Los Ríos PM, Sánchez-Vázquez S, Molinero-Sampedro A, López-Esteban A. Comparison of the first and sixth waves of the SARS-COV-2

- coronavirus pandemic in patients with immune-mediated disease. *Reumatol Clin*. 2023 Apr 4. Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2023.02.008.
283. Soriano V, Ganado-Pinilla P, Sanchez-Santos M, Gómez-Gallego F, Barreiro P, de Mendoza C, Corral O. Main differences between the first and second waves of COVID-19 in Madrid, Spain. *Int J Infect Dis*. 2021 Apr; 105:374-376. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.115.
284. Accordino S, Canetta C, Bettini G, Corsico F, Ghigliazza G, Barbetta L. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Acute Respiratory Failure Due to SARS-CoV-2 Interstitial Pneumonia Treated with CPAP in a Medical Intermediate Care Setting: A Retrospective Observational Study on Comparison of Four Waves. *J Clin Med*. 2023 Feb 16;12(4):1562. doi: 10.3390/jcm12041562.
285. Alam M, Razzak A, Gilani MHS, Shad ZS, Hassan S. Comparison of clinical characteristics, hospital treatment and outcomes in all four waves of Covid-19 patients at RTEH Muzaffargarh, Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2024 Jan;40(2ICON Suppl): S4-S9. doi: 10.12669/pjms.40.2(ICON).8947.
286. Arvelo MC, Montes de Oca M, Sánchez-Traslaviña L, Pujol FH, Jaspe RC. Changes in clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 during two years of the pandemic: experience in a venezuelan hospital. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2022 Jul-Sep;39(3):292-301. doi: 10.17843/rpmesp.2022.393.11195
287. Ayala-Pazos V, Oscanoa-Espinoza T, Apolaya-Segura M, Amado-Tineo J. Letalidad por COVID-19 en adultos hospitalizados durante las dos primeras olas pandémicas: Una experiencia del sector privado en Perú. *ACTA MEDICA PERUANA [Internet]*. 2023 Feb 3;39(4). Available from: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/2513>
288. Bechmann L, Esser T, Färber J, Kaasch A, Geginat G. Outcomes of influenza and COVID-19 inpatients in different phases of the SARS-CoV-2 pandemic: a single-centre retrospective case-control study. *J Hosp Infect*. 2023 Aug; 138:1-7. doi: 10.1016/j.jhin.2023.04.014.
289. Borghesi A, Golemi S, Carapella N, Zigliani A, Farina D, Maroldi R. Lombardy, Northern Italy: COVID-19 second wave less severe and deadly than the first? A preliminary investigation. *Infect Dis (Lond)*. 2021 May;53(5):370-375. doi: 10.1080/23744235.2021.1884745.
290. Briciu V, Leucuta DC, Juntean M, Radulescu A, Cismaru C, Topan A, Herbel L. Evolving Clinical Manifestations and Outcomes in COVID-19 Patients: A Comparative Analysis of SARS-CoV-2 Variant Waves in a Romanian Hospital Setting. *Pathogens*. 2023 Dec 14;12(12):1453. doi: 10.3390/pathogens12121453.
291. Brusić J, Grubešić A, Jarić F, Vučković T, Lekić A, Šustić A, Protić A. Use of CPAP Ventilation in Non-ICU Wards May Influence Outcomes in Patients with Severe Respiratory COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Mar 31;60(4):582. doi: 10.3390/medicina60040582
292. De Paepe A, Vlieghe E, Brusselaers N, Soentjens P, Theunissen C, Brosius I. COVID-19 in three waves in a tertiary referral hospital in Belgium: a comparison of patient characteristics, management, and outcome. *Virol J*. 2024 May 30;21(1):119. doi: 10.1186/s12985-024-02360-8.
293. Durà-Mirallès X, Abelenda-Alonso G, Bergas A, Laporte-Amargós J, Sastre-Escalà E, Padullés A. An Ocean between the Waves: Trends in Antimicrobial Consumption in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Jan 5;13(1):55. doi: 10.3390/antibiotics13010055.

294. Gautret P, Colson P, Lagier JC, Camoin-Jau L, Giraud-Gatineau A, Boudjema S, Finance J. Different pattern of the second outbreak of COVID-19 in Marseille, France. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan; 102:17-19. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.005.
295. Heydarifard Z, Shafiei-Jandaghi NZ, Safaei M, Tavakoli F, Shatizadeh Malekshahi S. Comparison of clinical outcomes, demographic, and laboratory characteristics of hospitalized COVID-19 patients during major three waves driven by Alpha, Delta, and Omicron variants in Tehran, Iran. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Aug 9;17(8): e13184. doi: 10.1111/irv.13184.
296. Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, Hernández-Flix S, de Febrer G, Parra S. First and second waves of coronavirus disease-19: A comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One*. 2021 Mar 31;16(3): e0248029. doi: 10.1371/journal.pone.0248029.
297. Jachman-Kaputka J, Zińczuk A, Szymański W, Simon K, Rorat M. Complexity and Diversity of the Neurological Spectrum of SARS-CoV-2 over Three Waves of COVID-19. *J Clin Med*. 2024 Jun 14;13(12):3477. doi: 10.3390/jcm13123477.
298. Jarrett SA, Lo KB, Shah S, Zanolis MA, Valiani D, Balogun OO. Comparison of Patient Clinical characteristics and Outcomes Between Different COVID-19 Peak Periods: A Single Center Retrospective Propensity Matched Analysis. *Cureus*. 2021 Jun 20;13(6): e15777. doi: 10.7759/cureus.15777.
299. Kumar A, Pushkar K, Mathur Y, Kumar R, Patnaik U, Ahmed FHM. Association of socio-demographic factors with clinical outcome among hospitalized patients in first and second waves of COVID-19 pandemic: Study from the developing world. *J Family Med Prim Care*. 2024 May;13(5):1636-1642. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_57_23.
300. Lambermont B, Rousseau AF, Seidel L, Thys M, Cavalleri J, Delanaye P. Outcome Improvement Between the First Two Waves of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a Single Tertiary-Care Hospital in Belgium. *Crit Care Explor*. 2021 May 19;3(5):e0438. doi: 10.1097/CCE.0000000000000438.
301. López-Juárez P, Serrano-Oviedo L, Pérez-Ortiz JM, García-Jabalera I, Bejarano-Ramírez N, Gómez-Romero FJ, et al. Estudio comparativo de ingresos por COVID-19 entre la primera y la segunda onda en una cohorte de 1.235 pacientes . *Rev Esp Quimioter*. 2021 Aug;34(4):387-389. Spanish. doi: 10.37201/req/005.2021.
302. Martinot M, Eyriey M, Gravier S, Kayser D, Ion C, Mohseni-Zadeh M; Centre Alsace Study Group. Evolution of baseline characteristics and severe outcomes in COVID-19 inpatients during the first and second waves in Northeastern France. *Infect Dis Now*. 2022 Feb;52(1):35-39. doi: 10.1016/j.idnow.2021.10.002.
303. Miele L, Dajko M, Savino MC, Capocchiano ND, Calvez V, Liguori A; Gemelli against COVID Group. Fib-4 score is able to predict intra-hospital mortality in 4 different SARS-COV2 waves. *Intern Emerg Med*. 2023 Aug;18(5):1415-1427. doi: 10.1007/s11739-023-03310-y.
304. Nagy É, Golopencza P, Barcs I, Ludwig E. Comparison of COVID-19 Severity and Mortality Rates in the First Four Epidemic Waves in Hungary in a Single-Center Study with Special Regard to Critically Ill Patients in an Intensive Care Unit. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Mar 1;8(3):153. doi: 10.3390/tropicalmed8030153.
305. Rebellón-Sánchez DE, Guzmán TM, Rodríguez S, Llanos-Torres J, Vinuesa D, Tafurt E. Navigating the waves in Colombia: a cohort study of inpatient care during four COVID-19 waves. *Braz J Infect Dis*. 2024 Mar-Apr;28(2):103737. doi: 10.1016/j.bjid.2024.103737.

306. Reid J, Daya R, Zingoni ZM, Jassat W, Bayat Z, Nel J. COVID-19 in-hospital mortality during the first two pandemic waves, at Helen Joseph Hospital, South Africa. *Pan Afr Med J.* 2023 May 3; 45:5. doi: 10.11604/pamj.2023.45.5.39222.
307. Roig-Sánchez N, Talaya Peñalver A, Poveda Ruiz N, Del Pozo A, Hernández Campillo AM, Pérez Bernabéu A. Reingresos por la COVID-19 durante los tres primeros periodos epidémicos en Orihuela, España: incidencia, factores de riesgo y letalidad. *Rev Esp Salud Publica.* 2024 Mar 19;98: e202403023. Spanish. PMID: 38516897.
308. Salas Jarque J, Moreno Díaz J, Bustos Morell C, Pereira Boan J, Durán Portella A, Ruiz Montes F. [Corticoid treatment and SARS-CoV-2 variants: two independent factors associated with COVID-19 mortality in a Spanish regional hospital]. *An Sist Sanit Navar.* 2023 Apr 25;46(1): e1017. Spanish. doi: 10.23938/ASSN.1017.
309. Santos RS, Barros DS, Moraes TMP, Hayashi CY, Ralio RB, Minenelli FF. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with COVID-19 in a Brazilian hospital: a retrospective study of the first and second waves. *IJID Reg.* 2022 Jun; 3:189-195. doi: 10.1016/j.ijregi.2022.04.002.
310. Sargin Altunok E, Satıcı C, Dinc V, Kamat S, Alkan M, Demirkol MA. Comparison of demographic and clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients with severe/critical illness in the first wave versus the second wave. *J Med Virol.* 2022 Jan;94(1):291-297. doi: 10.1002/jmv.27319.
311. Suárez Alejandro MD, Castro Espejo JJ, Meza Veliz DC, Vila Paucar KD, Rivera Pizaro G, Montalvo R, et al. Comparación de las características clínicas de la primera y segunda ola por COVID-19 en un hospital público de Perú. *Bol Malariol Salud Ambient.* 2022;62(1):24–31.
312. Thakur I, Chatterjee A, Ghosh AK, Chatterjee SS, Saha S, Panja T, Dan U. A comparative study between first three waves of COVID-19 pandemic with respect to risk factors, initial clinic-demographic profile, severity and outcome. *J Family Med Prim Care.* 2024 Jun;13(6):2455-2461. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1884_23.
313. Wolfisberg S, Gregoriano C, Struja T, Kutz A, Koch D, Bernasconi L. Comparison of characteristics, predictors and outcomes between the first and second COVID-19 waves in a tertiary care centre in Switzerland: an observational analysis. *Swiss Med Wkly.* 2021 Aug 10;151: w20569. doi: 10.4414/smw.2021.20569.
314. Yadav R, Yadav V, Pokhriyal S, Zahid U, Gandhi A. Retrospective Observational Study of Complete Blood Count (CBC) Parameters and ICU Mortality of COVID-19 Disease in Delta Variant and Omicron Variant in a Community-Based Hospital in New York City. *Cureus.* 2023 Feb 12;15(2):e34894. doi: 10.7759/cureus.34894.
315. Auvigne V, Vaux S, Strat YL, Schaeffer J, Fournier L, Tamandjou C. Severe hospital events following symptomatic infection with Sars-CoV-2 Omicron and Delta variants in France, December 2021-January 2022: A retrospective, population-based, matched cohort study. *EClinicalMedicine.* 2022 Jun; 48:101455. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101455.
316. Barry SM, Davies GR, Underwood J, Davies CR, Lewis KE. COVID-19 managed on respiratory wards and intensive care units: Results from the national COVID-19 outcome report in Wales from March 2020 to December 2021. *PLoS One.* 2024 Jan 19;19(1): e0294895. doi: 10.1371/journal.pone.0294895.
317. Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ. Association of Intensive Care Unit Patient Load and Demand With Mortality Rates in US Department of Veterans Affairs

- Hospitals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1): e2034266. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.34266.
318. Fernández D, Perez-Alvarez N, Molist G; DIVINE project. COVID-19 patient profiles over four waves in Barcelona metropolitan area: A clustering approach. *PLoS One*. 2024 May 7;19(5): e0302461. doi: 10.1371/journal.pone.0302461.
 319. Gregoriano C, Rafaisz K, Schuetz P, Mueller B, Fux CA, Conen A, Kutz A. Burden of disease in patients hospitalised with COVID-19 during the first and second pandemic wave in Switzerland: a nationwide cohort study. *Swiss Med Wkly*. 2023 May 3; 153:40068. doi: 10.57187/smw.2023.40068.
 320. Hojo-Souza NS, Jassat W, Guidoni DL, de Souza FSH. Risks of Adverse Outcomes for Hospitalized COVID-19 Patients during the Four Waves in Brazil According to SARS-CoV-2 Variants, Age Group, and Vaccine Status. *Viruses*. 2023 Sep 26;15(10):1997. doi: 10.3390/v15101997.
 321. Hohl CM, Rosychuk RJ, Hau JP, Hayward J, Landes M, Yan JW; Canadian COVID-19 Rapid Response Network (CCEDRRN) investigators for the Network of Canadian Emergency Researchers, for the Canadian Critical Care Trials Group. Treatments, resource utilization, and outcomes of COVID-19 patients presenting to emergency departments across pandemic waves: an observational study by the Canadian COVID-19 Emergency Department Rapid Response Network (CCEDRRN). *CJEM*. 2022 Jun;24(4):397-407. doi: 10.1007/s43678-022-00275-3.
 322. Izadi N, Shahbazi F, Mokhayeri Y, Seifi A, Taherpour N, Mehri A, et al. Intensive care unit admission and associated factors in patients hospitalised for COVID-19: A national retrospective cohort study in Iran. *BMJ Open*. 2023 Aug 22;13(8): e070547. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070547.
 323. Lee T, Cheng MP, Vinh DC, Lee TC, Tran KC, Winston BW, Sweet D; ARBs CORONA I study investigators. Organ dysfunction and death in patients admitted to hospital with COVID-19 in pandemic waves 1 to 3 in British Columbia, Ontario and Quebec, Canada: a cohort study. *CMAJ Open*. 2022 Apr 19;10(2): E379-E389. doi: 10.9778/cmajo.20210216.
 324. López-Herrero R, Sánchez-de Prada L, Tamayo-Velasco A, Lorenzo-López M, Gómez-Pesquera E, Sánchez-Quirós B. Epidemiology of bacterial co-infections and risk factors in COVID-19-hospitalized patients in Spain: a nationwide study. *Eur J Public Health*. 2023 Aug 1;33(4):675-681. doi: 10.1093/eurpub/ckad060.
 325. Martínez-López J, De la Cruz J, Gil-Manso R, Alegre A, Ortiz J, Llamas P; Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH). COVID-19 Severity and Survival over Time in Patients with Hematologic Malignancies: A Population-Based Registry Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 27;15(5):1497. doi: 10.3390/cancers15051497.
 326. Matsunaga N, Hayakawa K, Asai Y, Tsuzuki S, Terada M, Suzuki S. Clinical characteristics of the first three waves of hospitalised patients with COVID-19 in Japan prior to the widespread use of vaccination: a nationwide observational study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022 Mar 16; 22:100421. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100421.
 327. Mukherjee V, Postelnicu R, Parker C, Rivers PS, Anesi GL, Andrews A; Severe Acute Respiratory Infection-Preparedness (SARI-PREP) Study Group. COVID-19 Across Pandemic Variant Periods: The Severe Acute Respiratory Infection-Preparedness (SARI-PREP) Study. *Crit Care Explor*. 2024 Jul 18;6(7): e1122. doi: 10.1097/CCE.0000000000001122.

328. Murillo-Zamora E, Guzmán-Esquivel J, Bricio-Barrios JA, Mendoza-Cano O. Comparing the survival of adult inpatients with COVID-19 during the wild-type, Delta, and Omicron emergence. *Public Health*. 2022 Dec; 213:124-126. doi: 10.1016/j.puhe.2022.10.014.
329. Niv Y, Eliakim-Raz N, Bar-Lavi Y, Green M, Dreier J, Hupert A, Freedman L. Comparing Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Waves in Hospitalized Patients: A Retrospective, Multicenter, Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1): e389-e396. doi: 10.1093/cid/ciac119.
330. Peláez A, Ruiz Del Árbol N, Vázquez Sellán A, Castellano JM, Soriano JB, Ancochea J. Clinical characteristics and outcomes among hospitalised COVID-19 patients across epidemic waves in Spain: An unCoVer analysis. *Med Clin (Barc)*. 2024 Jun 14;162(11):523-531. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.12.030.
331. Ricoca Peixoto V, Vieira A, Aguiar P, Carvalho C, Thomas D, Sousa P. Difference in determinants of ICU admission and death among COVID-19 hospitalized patients in two epidemic waves in Portugal: possible impact of healthcare burden and hospital bed occupancy on clinical management and outcomes, March-December 2020. *Front Public Health*. 2023 Jun 29; 11:1215833. doi: 10.3389/fpubh.2023.1215833.
332. Roso-Llorach A, Serra-Picamal X, Cos FX, Pallejà-Millán M, Mateu L, Rosell A. Evolving mortality and clinical outcomes of hospitalized subjects during successive COVID-19 waves in Catalonia, Spain. *Glob Epidemiol*. 2022 Dec; 4:100071. doi: 10.1016/j.gloepi.2022.100071
333. Saito S, Asai Y, Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H. First and second COVID-19 waves in Japan: A comparison of disease severity and characteristics. *J Infect*. 2021 Apr;82(4):84-123. doi: 10.1016/j.jinf.2020.10.033.
334. Seyler L, Van Nedervelde E, De Cock D, Mann C, Pien K, Allard SD, Demuyser T. Surfing the Waves: Differences in Hospitalised COVID-19 Patients across 4 Variant Waves in a Belgian University Hospital. *Viruses*. 2023 Feb 23;15(3):618. doi: 10.3390/v15030618.
335. Shirafkan H, Sadeghi F, Halaji M, Rahmani R, Yahyapour Y. Demographics, clinical characteristics, and outcomes in hospitalized patients during six waves of COVID-19 in Northern Iran: a large cohort study. *Sci Rep*. 2023 Dec 18;13(1):22527. doi: 10.1038/s41598-023-50139-8.
336. Solera JT, Árbol BG, Mittal A, Hall V, Marinelli T, Bahinskaya I. Longitudinal outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients from 2020 to 2023. *Am J Transplant*. 2024 Jul;24(7):1303-1316. doi: 10.1016/j.ajt.2024.03.011
337. Suzuki T, Taniguchi Y, Komiyama J, Kuno T, Adomi M, Abe T. Characteristics and in-hospital mortality of patients with COVID-19 from the first to fifth waves of the pandemic in 2020 and 2021 in the Japanese Medical Data Vision database. *Heliyon*. 2023 Aug 25;9(9): e19490. doi: 10.1016/j.heliyon. 2023.e19490.
338. Thietart S, Rozes A, Tubach F, Marot S, Marcelin AG, Raux M, Vallet H. In-hospital mortality of older patients with COVID-19 throughout the epidemic waves in the great Paris area: a multicenter cohort study. *BMC Geriatr*. 2023 Sep 18;23(1):573. doi: 10.1186/s12877-023-04236-y.
339. Wong EKC, Watt J, Zou H, Chandraraj A, Zhang AW, Norman R. Mortality hospitalized older adults with COVID-19 during three waves: A multicenter retrospective cohort study. *Health Sci Rep*. 2022 Apr 13;5(3): e603. doi: 10.1002/hsr2.603.

340. Aries P, Huet O, Balicchi J, Mathais Q, Estagnasie C, Martin-Lecamp G. Characteristics and outcomes of SARS-COV 2 critically ill patients after emergence of the variant of concern 20H/501Y.V2: A comparative cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 30;101(39):e30816. doi: 10.1097/MD.00000000000030816.
341. Asghar MS, Yasmin F, Haris A, Nadeem A, Taweeseedt PT, Surani S. Comparison of first and second waves of COVID-19 through severity markers in ICU patients of a developing country. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021 Sep 20;11(5):576-584. doi: 10.1080/20009666.2021.1949793.
342. Cannizzo JP, Chai AL, Do CT, Wilson ML, Liebler JM, Huerta LE. Causes of Death Among Medical ICU Patients With Pneumonia Due to COVID-19 in a Safety-Net Hospital. *Crit Care Explor*. 2023 Jul 14;5(7):e0947. doi: 10.1097/CCE.0000000000000947.
343. Coloretti I, Farinelli C, Biagioni E, Gatto I, Munari E, Dall'Ara L; MO-COVID19 Working Group. Critical COVID-19 patients through first, second, and third wave: retrospective observational study comparing outcomes in intensive care unit. *J Thorac Dis*. 2023 Jun 30;15(6):3218-3227. doi: 10.21037/jtd-22-764.
344. Contou D, Fraissé M, Pajot O, Tirolien JA, Mentec H, Plantefève G. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: no prognostic improvement during the second wave? *Crit Care*. 2021 Jan 4;25(1):3. doi: 10.1186/s13054-020-03449-6.
345. González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez A, Escudero Acha P, Rodríguez B. First and second wave of coronavirus-19 disease: A comparative study in patients hospitalized in an ICU of a third-level university hospital. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022 Mar;46(3):166-168. doi: 10.1016/j.medine.2021.12.008.
346. González-Castro A, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, Fernandez A, Huertas Marín C, Dierssen-Soto T. 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. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2023 Jul-Aug;58(4):101377. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2023.101377.
347. Jemaa AB, Oueslati R, Guissouma J, Ghadhoun H, Ali HB, Allouche H. Differences in leucocytes and inflammation-based indices among critically ill patients owing to SARS-CoV-2 variants during several successive waves of COVID-19 pandemic. *Int Immunopharmacol*. 2023 Nov;124(Pt A):110836. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110836.
348. Kerai S, Singh R, Dutta S, Mahajan A, Agarwal M. Comparison of Clinical Characteristics and Outcome of Critically Ill Patients Admitted to Tertiary Care Intensive Care Units in India during the Peak Months of First and Second Waves of COVID-19 Pandemic: A Retrospective Analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Dec;25(12):1349-1356. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24046.
349. Kieninger M, Dietl S, Sinning A, Gruber M, Gronwald W, Zeman F, Lunz D. Evaluation of models for prognosing mortality in critical care patients with COVID-19: First- and second-wave data from a German university hospital. *PLoS One*. 2022 May 26;17(5):e0268734. doi: 10.1371/journal.pone.0268734.
350. Lalla U, Koegelenberg CFN, Allwood BW, Sigwadhi LN, Irusen EM. Comparison of patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit in South Africa during the first and second wave of the COVID-19 pandemic. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2021 Dec 31;27(4):10.7196/AJTCCM. 2021.v27i4.185. doi: 10.7196/AJTCCM. 2021.v27i4.185.

351. Lavrentieva A, Kaimakamis E, Voutsas V, Bitzani M. An observational study on factors associated with ICU mortality in Covid-19 patients and critical review of the literature. *Sci Rep*. 2023 May 13;13(1):7804. doi: 10.1038/s41598-023-34613-x.
352. Lázaro APP, Albuquerque PLMM, Meneses GC, Zaranza M de S, Batista AB, et al. Critically ill COVID-19 patients in northeast Brazil: mortality predictors during the first and second waves including SAPS 3. *Trans-R Soc Trop Med Hyg*. 2022 Nov 1;116(11):1054-1062. doi: 10.1093/trstmh/trac046.
353. Le Terrier C, Suh N, Wozniak H, Boroli F, Giudicelli-Bailly A, Sangla F. Delayed intubation is associated with mortality in patients with severe COVID-19: A single-centre observational study in Switzerland. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022 Aug;41(4):101092. doi: 10.1016/j.accpm.2022.101092.
354. Lopez A, Lakbar I, Delamarre L, Culver A, Arbelot C, Duclos G, Hammad E. Management of SARS-CoV-2 pneumonia in intensive care unit: An observational retrospective study comparing two bundles. *J Crit Care*. 2021 Oct; 65:200-204. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.06.014.
355. Freitas DHM, Costa ELV, Zimmermann NA, Gois LSO, Anjos MVA, Lima FG. Temporal trends of severity and outcomes of critically ill patients with COVID-19 after the emergence of variants of concern: A comparison of two waves. *PLoS One*. 2024 Mar 7;19(3): e0299607. doi: 10.1371/journal.pone.0299607.
356. Malaeb R, Haider A, Abdulateef M, Hameed M, Daniel U, Kabilwa G, Seyni I. High mortality rates among COVID-19 intensive care patients in Iraq: insights from a retrospective cohort study at Médecins Sans Frontières supported hospital in Baghdad. *Front Public Health*. 2023 Aug 31; 11:1185330. doi: 10.3389/fpubh.2023.1185330.
357. Matheus S, Houcke S, Lontsi Ngoulla GR, Higuel N, Ba A, Cook F, Gourjault C. Mortality Trend of Severe COVID-19 in Under-Vaccinated Population Admitted to ICU in French Amazonia. *Trop Med Infect Dis*. 2024 Jan 5;9(1):15. doi: 10.3390/tropicalmed9010015.
358. Musso G, Gonzalez C, Gomez MC, Appendino G, Clemente L, Abarca A. Comparación entre la primera y segunda ola de pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica invasiva en una unidad de cuidados intensivos de Argentina [Comparison between the first and second COVID-19 wave of patients who required invasive mechanical ventilation in an intensive care unit in Argentina]. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(4):487-495. Spanish. PMID: 35904903.
359. Parker AJ, Mishra M, Tiwary P, Sharman M, Priya-Sharma M, Duncan A. A Tale of Two Waves: Changes in the Use of Noninvasive Ventilation and Prone Positioning in Critical Care Management of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2021 Dec 3;3(12): e0587. doi: 10.1097/CCE.0000000000000587.
360. Pérez-Acosta G, Carrillo-García T, Padrón-Espinosa P, Santana-Cabrera L, Blanco-López JJ. Differences between the first and the second wave of critically ill COVID-19 patients admitted to the intensive care units. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2022 Jan-Mar;12(1):4-9. doi: 10.4103/ijciis.ijciis_43_21.
361. Piagnerelli M, Fagnoul D, Carlier E, De Visscher L, Biston P, Boudjeltia KZ. Have we improved the management of COVID-19 patients admitted in intensive care between the two waves? *J Crit Care*. 2021 Oct; 65:84-85. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.05.022.
362. Piluso M, Ferrari C, Pagani S, Usa P, Raschi S, Parachini L, Oggionni E. COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Treatment with Helmet CPAP in Respiratory Intermediate

- Care Unit by Pulmonologists in the Three Italian Pandemic Waves. *Adv Respir Med*. 2023 Sep 20;91(5):383-396. doi: 10.3390/arm91050030.
363. Pommier JD MFBKFLVRFCM. A Tale of a Two Waves Epidemic: Characteristics and Mortality Risk Factors for COVID-19 ICU Patients in the French West Indies. *JBiolToday'sWorld*,2021,10(3),001-006.
 364. Pozza G, Casalini G, Ciubotariu CL, Giacomelli A, Galimberti M, Zacheo M. Bloodstream Infections in Intensive Care Unit during Four Consecutive SARS-CoV-2 Pandemic Waves. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Sep 14;12(9):1448. doi: 10.3390/antibiotics12091448.
 365. José I. Ramírez, Shirley Revollo, Jorge Farías, Renato García, Yorschua Jalil PhD. Cambios demográficos y clínicos de pacientes hospitalizados por cuadros graves de COVID-19 entre la primera y segunda ola: experiencia de una UCI reconvertida. *Revista Chilena de Anestesia*. 2023;52(4):399–404. doi.org/10.25237/revchilanestv52n04-12
 366. Routsis C, Kokkoris S, Siempos I, Magira E, Kotanidou A, Zakynthinos S. Fewer Intubations but Higher Mortality Among Intubated Coronavirus Disease 2019 Patients During the Second Than the First Wave. *Crit Care Explor*. 2021 Oct 5;3(10): e531. doi: 10.1097/CCE.0000000000000531.
 367. Szakmany T, Tuckwell W, Harte E, Wetherall N, Ramachandran S, Price S. Differences in Inflammatory Marker Kinetics between the First and Second Wave of COVID-19 Patients Admitted to the ICU: A Retrospective, Single-Center Study. *J Clin Med*. 2021 Jul 26;10(15):3290. doi: 10.3390/jcm10153290.
 368. Taboada M, González M, Alvarez A, Eiras M, Costa J, Álvarez J, Seoane-Pillado T. First, second and third wave of COVID-19. What have we changed in the ICU management of these patients? *J Infect*. 2021 Jun;82(6): e14-e15. doi: 10.1016/j.jinf.2021.03.027.
 369. Taghboulit NE, Andrejak C, Mahjoub Y, Toubanc B, Mayeux I, Delomez J. Long-term survival comparison between the first and second waves among 265 critical COVID-19 patients admitted to the ICU: A retrospective cohort study. *Respir Med Res*. 2023 Nov; 84:101057. doi: 10.1016/j.resmer.2023.101057.
 370. Venkatram S, Dileep A, Fortuzi K, Allena N, Diaz-Fuentes G. Comparison of patients admitted to an inner-city intensive care unit across 3 COVID-19 waves. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8): e33069. doi: 10.1097/MD.00000000000033069.
 371. Vidaur L, Eguibar I, Olazabal A, Aseguinolaza M, Leizaola O, Guridi A, Iglesias MT, Rello J. Impact of antimicrobial stewardship in organisms causing nosocomial infection among COVID-19 critically ill adults. *Eur J Intern Med*. 2024 Jan; 119:93-98. doi: 10.1016/j.ejim.2023.08.009.
 372. Von Rekowski CP, Pinto I, Fonseca TAH, Araújo R, Calado CRC, Bento L. Analysis of six consecutive waves of ICU-admitted COVID-19 patients: key findings and insights from a Portuguese population. *Geroscience*. 2024 Nov 14. doi: 10.1007/s11357-024-01410-x.
 373. Begum H, Neto AS, Alliegro P, Broadley T, Trapani T, Campbell LT, Cheng AC. People in intensive care with COVID-19: demographic and clinical features during the first, second, and third pandemic waves in Australia. *Med J Aust*. 2022 Oct 3;217(7):352-360. doi: 10.5694/mja2.51590.
 374. Burrell AJC, Neto AS, Broadley T, Trapani T, Begum H, Campbell LT; SPRINT SARI Australia Investigators. Comparison of baseline characteristics, treatment and clinical outcomes of

- critically ill COVID-19 patients admitted in the first and second waves in Australia. *Crit Care Resusc.* 2023 Oct 18;23(3):308-319. doi: 10.51893/2021.3.OA8.
375. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J; COVID-19 SEMICYUC Working Group. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Dec; 11:100243. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100243.
 376. Manrique S, Claverias L, Magret M, Masclans JR, Bodi M, Trefler S. Timing of intubation and ICU mortality in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 4198 critically ill patients during the first and second waves. *BMC Anesthesiol.* 2023 Apr 27;23(1):140. doi: 10.1186/s12871-023-02081-5.
 377. Darlington P, Roël M, Cronhjort M, Hanna G, Hedman A, Joelsson-Alm E. Comparing severe COVID-19 outcomes of first and second/third waves: a prospective single-centre cohort study of health-related quality of life and pulmonary outcomes 6 months after infection. *BMJ Open.* 2023 Jul 17;13(7): e071394. doi: 10.1136/bmjopen-2022-071394.
 378. Demoule A, Fartoukh M, Louis G, Azoulay E, Nemlaghi S, Jullien E. ICU strain and outcome in COVID-19 patients-A multicenter retrospective observational study. *PLoS One.* 2022 Jul 19;17(7): e0271358. doi: 10.1371/journal.pone.0271358.
 379. Dongelmans DA, Termorshuizen F, Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Arbous MS, de Lange DW; Dutch COVID-19 Research Consortium. Characteristics and outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU: a nationwide cohort study on the comparison between the first and the consecutive upsurges of the second wave of the COVID-19 pandemic in the Netherlands. *Ann Intensive Care.* 2022 Jan 13;12(1):5. doi: 10.1186/s13613-021-00978-3.
 380. Haase N, Plovsing R, Christensen S, Poulsen LM, Brøchner AC, Rasmussen BS. Changes over time in characteristics, resource use and outcomes among ICU patients with COVID-19-A nationwide, observational study in Denmark. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022 Sep;66(8):987-995. doi: 10.1111/aas.14113.
 381. Hol L, Schultz MJ, Martin-Loeches I, van Meenen DMP, Serpa Neto A, Paulus F; PRoVENT-COVID; PRoACT-Covid Investigators. Differences in Ventilation Management and Outcomes between the Two First Waves of the COVID-19 Pandemic-A Comparison between Two Nationwide Observational Studies in The Netherlands. *J Clin Med.* 2023 Jul 5;12(13):4507. doi: 10.3390/jcm12134507.
 382. Hosoda T, Hamada S, Numata K, Saito Y, Yamazaki S, Minoura A. Intensive care burden of COVID-19 in tertiary care hospitals during the first year of outbreak in Kawasaki City, Japan: A retrospective cohort study. *J Infect Chemother.* 2022 May;28(5):678-683. doi: 10.1016/j.jiac.2022.01.022.
 383. Kurtz P, Bastos LSL, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med.* 2021 May;47(5):538-548. doi: 10.1007/s00134-021-06388-0.
 384. Mayerhöfer T, Klein SJ, Peer A, Perschinka F, Lehner GF, Hassla. Changes in characteristics and outcomes of critically ill COVID-19 patients in Tyrol (Austria) over 1 year. *Wien Klin Wochenschr.* 2021 Dec;133(23-24):1237-1247. doi: 10.1007/s00508-021-01945-5.
 385. Naouri D, Vuagnat A, Beduneau G, Dres M, Pham T, Mercat A, Combes A. Trends in clinical characteristics and outcomes of all critically ill COVID-19 adult patients hospitalized in France

- between March 2020 and June 2021: a national database study. *Ann Intensive Care*. 2023 Jan 12;13(1):2. doi: 10.1186/s13613-022-01097-3.
386. Naouri D, Vuagnat A, Beduneau G, Dres M, Pham T, Mercat A, Combes A. Correction: Trends in clinical characteristics and outcomes of all critically ill COVID-19 adult patients hospitalized in France between March 2020 and June 2021: a national database study. *Ann Intensive Care*. 2023 Mar 19;13(1):20. doi: 10.1186/s13613-023-01111-2.
387. Ñamendys-Silva SA. Patients With Coronavirus Disease 2019 Requiring Invasive Mechanical Ventilation in Mexico in the First, Second, and Exponential Growth Phase of the Third Wave of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Crit Care Explor*. 2021 Oct 5;3(10): e556. doi: 10.1097/CCE.0000000000000556.
388. Ritchie AI, Kadwani O, Saleh D, Baharlo B, Broomhead LR, Randell P. Clinical and survival differences during separate COVID-19 surges: Investigating the impact of the Sars-CoV-2 alpha variant in critical care patients. *PLoS One*. 2022 Jul 1;17(7): e0269244. doi: 10.1371/journal.pone.0269244.
389. Taxbro K, Granath A, Sunnergren O, Seifert S, Jakubczyk MN, Persson M; RIL COVID-19 Research Group. Low mortality rates among critically ill adults with COVID-19 at three non-academic intensive care units in south Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Nov;65(10):1457-1465. doi: 10.1111/aas.13972.
390. Wilcox ME, Rowan KM, Harrison DA, Doidge JC. Does Unprecedented ICU Capacity Strain, As Experienced During the COVID-19 Pandemic, Impact Patient Outcome? *Crit Care Med*. 2022 Jun 1;50(6): e548-e556. doi: 10.1097/CCM.0000000000005464.
391. Zirpe KG, Dixit S, Kulkarni AP, Pandit RA, Ranganathan P, Prasad S. The Second- vs First-wave COVID-19: More of the Same or a Lot Worse? A Comparison of Mortality between the Two Waves in Patients Admitted to Intensive Care Units in Nine Hospitals in Western Maharashtra. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Dec;25(12):1343-1348. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24042.
392. Caldonazo T, Trembl RE, Vianna FSL, Tasoudis P, Kirov H, Mukharyamov M. Outcomes comparison between the first and the subsequent SARS-CoV-2 waves - a systematic review and meta-analysis. *Multidiscip Respir Med*. 2023 Nov 2;18(1):933. doi: 10.4081/mrm.2023.933.
393. Turner-Bowker, D. and Hogue, S.J. (2014) Short Form 12 Health Survey (SF-12) BT. In: Michalos, A.C., Ed., *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*, Springer, Berlin, 5954-5957. doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2698
394. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965 Feb; 14:61-5. PMID: 14258950.
395. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel [Disability evaluation: Barthel's index]. *Rev Esp Salud Publica* 1997 Jul-Aug;71(4):411. PMID: 9546856.
396. Terol-Cantero M. Carmen, Cabrera-Perona Víctor, Martín-Aragón Maite. Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en muestras españolas. *Anal. Psicol*. 2015 Mayo; 31(2): 494-503. <https://dx.doi.org/10.6018/analesps.31.2.172701>
397. Echeburúa Enrique, Amor Pedro J, Sarasua Belén, Zubizarreta Irene, Holgado-Tello, Francisco Pablo. (2016). Escala de Gravedad de Síntomas Revisada (EGS-R) del Trastorno de

- Estrés Postraumático según el DSM-5: propiedades psicométricas. *Terapia psicológica*, 34(2), 111-128. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48082016000200004>
398. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Palacios-García AA, Samudio-Cruz A, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ávila-Funes JA. Validity and Reliability of the Spanish Version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for the Detection of Cognitive Impairment in Mexico. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2018 Oct-Dec;47(4):237-243. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rcp.2017.05.003.
 399. Tartaglioni, Maria Florencia; Feldberg, Carolina; Hermida, Paula Daniela.; Escala de sobrecarga del cuidador de Zarit: análisis de sus propiedades psicométricas en cuidadores familiares residentes en Buenos Aires, Argentina.; *Neurología Argentina* 2020; 12; 1: 27-35. doi: 10.1016/j.neuarg.2019.11.003.
 400. Castro-Vega I, Veses Martín S, Cantero Llorca J, Salom Vendrell C, Bañuls C, Hernández Mijares A. Validation of nutritional screening Malnutrition Screening Tool compared to other screening tools and the nutritional assessment in different social and health areas. *Nutr Hosp*. 2018 Feb 16;35(2):351-358. Spanish. doi: 10.20960/nh.1619.
 401. Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, Gioannini C, Litvinova M, Merler S. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*. 2020 Apr 24;368(6489):395-400. doi: 10.1126/science.aba9757.
 402. Ngandu NK, Mmotsa TM, Dassaye R, Thabetha A, Odendaal W. Hospital acquired COVID-19 infections amongst patients before the rollout of COVID-19 vaccinations, a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2022 Feb 10;22(1):140. doi: 10.1186/s12879-022-07128-5.
 403. Dave N, Sjöholm D, Hedberg P, Ternhag A, Granath F, Verberk JDM. Nosocomial SARS-CoV-2 Infections and Mortality During Unique COVID-19 Epidemic Waves. *JAMA Netw Open*. 2023 Nov 1;6(11): e2341936. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.41936.
 404. Ramos-Rincon JM, Lopez-Sampalo A, Cobos-Palacios L, Ricci M, Rubio-Rivas M; SEMI-COVID-19 Network. Nosocomial COVID-19: A Nationwide Spanish Study. *Gerontology*. 2023;69(6):671-683. doi: 10.1159/000527711.
 405. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM. 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 Jan 4;190(1):161-175. doi: 10.1093/aje/kwaa191.
 406. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 407. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, Tateda K. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1):20935. doi: 10.1038/s41598-020-78054-2.
 408. Yuan M, Xu X, Xia D, Tao Z, Yin W, Tan W, Hu Y, Song C. Effects of Corticosteroid Treatment for Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Propensity Score-Based Analysis. *Shock*. 2020 Nov;54(5):638-643. doi: 10.1097/SHK.0000000000001574.
 409. Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, Yu Y, Hu M, Li J, Zheng R. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2021 Mar;3(3): e166-e174. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30316-2.

410. Liu X, Zhang P, Chen M, Zhou H, Yue T, Xu M, Cai T, Huang J, Yue X, Li G, Zhou Z. Epidemiological and clinical features of COVID-19 inpatients in Changsha, China: A retrospective study from 2020 to 2022. *Heliyon*. 2023 Nov 28;9(12): e22873. doi: 10.1016/j.heliyon. 2023.e22873.
411. Bahadirli S, Kurt E. Predicting Intensive Care Unit Admissions for COVID-19 Patients in the Emergency Department. *Disaster Med Public Health Prep*. 2022 Aug;16(4):1594-1598. doi: 10.1017/dmp.2021.283.
412. Abuyousef S, Alnaimi S, Omar NE, Elajez R, Elmekaty E, Abdelfattah-Arafa E. Early predictors of intensive care unit admission among COVID-19 patients in Qatar. *Front Public Health*. 2024 Mar 20; 12:1278046. doi: 10.3389/fpubh.2024.1278046.
413. Sungurtekin H, Ozgen C, Arslan U, Saracoglu KT, Yazar V, Sari A, Civraz AT. Characteristics and outcomes of 974 COVID-19 patients in intensive care units in Turkey. *Ann Saudi Med*. 2021 Nov-Dec;41(6):318-326. doi: 10.5144/0256-4947.2021.318.
414. Lobo-Valbuena B, García-Arias M, Pérez RB, Delgado DV, Gordo F. Characteristics of critical patients with COVID-19 in a Spanish second-level hospital. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;45(1):56-58. doi: 10.1016/j.medin.2020.06.020.
415. Carrillo A, Lopez A, Carrillo L, Caldeira V, Guia M, Alonso N, Renedo A, Quintana M. Validity of a clinical scale in predicting the failure of non-invasive ventilation in hypoxemic patients. *J Crit Care*. 2020 Dec; 60:152-158. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.008.
416. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):458-66. doi: 10.1007/s00134-012-2475-6.
417. Chacko B, Thomas L, Sharma R, Yadav B, Jeyaseelan L, Arul AO, Victor P. Noninvasive Ventilation in the Management of Respiratory Failure Due to COVID-19 Infection: Experience From a Resource-Limited Setting. *Mayo Clin Proc*. 2022 Jan;97(1):31-45. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.10.002.
418. Corrêa TD, Midega TD, Timenetsky KT, Cordioli RL, Barbas CSV, Silva Júnior M, Bravim BA. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit during the first year of the pandemic in Brazil: a single center retrospective cohort study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021 Dec 3;19:eAO6739. doi: 10.31744/einstein_journal/2021AO6739
419. Amati F, Aliberti S, Misuraca S, Simonetta E, Bindo F, Vigni A, Bassi L. Lung Recruitability of COVID-19 Pneumonia in Patients Undergoing Helmet CPAP. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan; 57:92-94. doi: 10.1016/j.arbres.2020.09.017.
420. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, Antonelli M; COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1731-1743. doi: 10.1001/jama.2021.4682.
421. Radovanovic D, Pini S, Franceschi E, Pecis M, Airolidi A, Rizzi M, Santus P. Characteristics and outcomes in hospitalized COVID-19 patients during the first 28 days of the spring and autumn pandemic waves in Milan: An observational prospective study. *Respir Med*. 2021 Mar; 178:106323. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106323.
422. Arabi YM, Aldekhyl S, Al Qahtani S, Al-Dorzi HM, Abdukahil SA, Al Harbi MK; Saudi Critical Care Trials Group. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on

- Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The HELMET-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Sep 20;328(11):1063-1072. doi: 10.1001/jama.2022.15599.
423. Burns GP, Lane ND, Tedd HM, Deutsch E, Douglas F, West SD, Macfarlane JG. Improved survival following ward-based non-invasive pressure support for severe hypoxia in a cohort of frail patients with COVID-19: retrospective analysis from a UK teaching hospital. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Jul;7(1): e000621. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000621.
 424. Avdeev SN, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Trushenko NV, Nekludova GV. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan; 39:154-157. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.075.
 425. Vaschetto R, Barone-Adesi F, Racca F, Pissaia C, Mastrone C, Colombo D. Outcomes of COVID-19 patients treated with continuous positive airway pressure outside the intensive care unit. *ERJ Open Res*. 2021 Jan 25;7(1):00541-2020. doi: 10.1183/23120541.00541-2020.
 426. Costa WND, Miguel JP, Prado FDS, Lula LHSM, Amarante GAJ, Righetti RF. Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure by covid-19: A retrospective study of the feasibility, safety and outcomes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2022 Apr; 298:103842. doi: 10.1016/j.resp.2022.103842.
 427. Lassola S, Giani M, Bellani G. Noninvasive Respiratory Support in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med*. 2024 Dec;45(4):849-861. doi: 10.1016/j.ccm.2024.08.006.
 428. Gong Y, Ponnappalli A, Hafeez K, Soubani AO. Noninvasive ventilation for respiratory failure: ¿When does it work and when it does not? *Am J Med Sci*. 2025 Feb 4: S0002-9629(25)00916-4. doi: 10.1016/j.amjms.2025.02.001.
 429. Criner GJ, Gayen S, Zantah M, Dominguez Castillo E, Naranjo M. Clinical review of non-invasive ventilation. *Eur Respir J*. 2024 Nov 7;64(5):2400396. doi: 10.1183/13993003.00396-2024.
 430. Wendel-Garcia PD, Mas A, González-Isern C, Ferrer R, Máñez R, Mancebo J; UCIsCAT study group. Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *Crit Care*. 2022 Feb 8;26(1):37. doi: 10.1186/s13054-022-03905-5.
 431. Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, Ruggiero P. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J*. 2021 Jul;15(7):779-787. doi: 10.1111/crj.13361.
 432. Boscolo A, Pettenuzzo T, Sella N, Zatta M, Salvagno M, Tassone M. Noninvasive respiratory support after extubation: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023 Apr 5;32(168):220196. doi: 10.1183/16000617.0196-2022.
 433. Colaïanni Alfonso, N., Montiel, G., & Castro-Sayat, M. (2024). Utilización de soportes respiratorios no invasivos post extubación en pacientes adultos críticos: revisión narrativa: SRNI post extubación en adultos críticos. *Respirar [Internet]*. 2024 Mar. 1;16(1):67-7. <https://respirar.alatorax.org/index.php/respirar/article/view/160>
 434. Cammarota G, Vaschetto R, Azzolina D, De Vita N, Olivieri C, Ronco C. Early extubation with immediate non-invasive ventilation versus standard weaning in intubated patients for coronavirus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Sci Rep*. 2021 Jun 28;11(1):13418. doi: 10.1038/s41598-021-92960-z.

435. De Vita N, Scotti L, Cammarota G, Racca F, Pissaia C, Maestrone C; for COVID-19 Eastern Piedmont Network. Predictors of intubation in COVID-19 patients treated with out-of-ICU continuous positive airway pressure. *Pulmonology*. 2022 May-Jun;28(3):173-180. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.010.
436. Alviset S, Riller Q, Aboab J, Dilworth K, Billy PA, Lombardi Y, Azzi M. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) face-mask ventilation is an easy and cheap option to manage a massive influx of patients presenting acute respiratory failure during the SARS-CoV-2 outbreak: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020 Oct 14;15(10): e0240645. doi: 10.1371/journal.pone.0240645.
437. Gabrielli M, Valletta F, Franceschi F; Gemelli Against COVID 2019. Barotrauma during non-invasive ventilation for acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: a balance between risks and benefits. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021 Jun 2;82(6):1-9. doi: 10.12968/hmed.2021.0109.
438. Buetti N, Tabah A, Loiodice A, Ruckly S, Aslan AT, Montrucchio G, Cortegiani A; Eurobact 2 study group. Different epidemiology of bloodstream infections in COVID-19 compared to non-COVID-19 critically ill patients: a descriptive analysis of the Eurobact II study. *Crit Care*. 2022 Oct 18;26(1):319. doi: 10.1186/s13054-022-04166-y.
439. Marciniak SJ, Farrell J, Rostron A, Smith I, Openshaw PJM, Baillie JK, Docherty A. COVID-19 pneumothorax in the UK: a prospective observational study using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. *Eur Respir J*. 2021 Sep 16;58(3):2100929. doi: 10.1183/13993003.00929-2021.
440. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, Dupont T. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Oct 1;202(7):1039-1042. doi: 10.1164/rccm.202005-2007LE.
441. Lopez Gomez Laura. (2021). Incremento de mortalidad debido al retraso de la intubación en la insuficiencia respiratoria aguda tratada con ventilación no invasiva. Universidad de Murcia. <http://hdl.handle.net/10201/115223>.
442. Xu Y, Wang YF, Liu YW, Dong R, Chen Y, Wang Y, Weng L, Du B; China Critical Care Clinical Trials Group (CCCCTG) and China National Critical Care Quality Control Center Group. The Impact of Delayed Transition From Noninvasive to Invasive Mechanical Ventilation on Hospital Mortality in Immunocompromised Patients With Sepsis. *Crit Care Med*. 2024 Nov 1;52(11):1739-1749. doi: 10.1097/CCM.0000000000006400.
443. Bime C, Carr GE, Pu J, Kou S, Wang Y, Simons M. Delayed intubation associated with in-hospital mortality in patients with COVID-19 respiratory failure who fail heated and humidified high flow nasal canula. *BMC Anesthesiol*. 2023 Jul 12;23(1):234. doi: 10.1186/s12871-023-02198-7)
444. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ*. 2015 Jan 7;350:g7594. doi: 10.1136/bmj.g7594
445. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KG, Abrams K, Kyzas PA, Malats N, Briggs A, Schroter S, Altman DG, Hemingway H; PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001380. doi: 10.1371/journal.pmed.1001380.).

446. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, Riley RD, Hemingway H, Altman DG; PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001381. doi: 10.1371/journal.pmed.1001381.).
447. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, Woodward M. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart.* 2012 May;98(9):691-8. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301247.).
448. Gao Y, Yuan B, Fan P, Li M, Chen J. Risk prediction models for non-invasive ventilation failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2024 Dec 20;103(51):e40588. doi: 10.1097/MD.00000000000040588
449. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med.* 2017 Feb;43(2):192-199. doi: 10.1007/s00134-016-4601-3.
450. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ.* 2009 May 28;338:b605. doi: 10.1136/bmj.b605.)
451. Lijović L, Radočaj T, Kovač N, Vučić M, Elbers P. Predictive performance of ROX index and its variations for NIV failure. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2025 Jan 13:502136. doi: 10.1016/j.medine.2025.502136.
452. Sarkar AG, Sharma A, Kothari N, Goyal S, Meshram T, Kumari K, Mohammed S, Bhatia P. Comparison of Modified ROX Index Score and ROX Index Score for Early Prediction of High Flow Nasal Oxygen Therapy Outcome in Patients with Acute Respiratory Failure: A Prospective Observational Cohort Study. *Indian J Crit Care Med.* 2024 Sep;28(9):842-846. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24792.
453. Duan J, Chen L, Liu X, Bozbay S, Liu Y, Wang K, Esquinas AM, Shu W, Yang F, He D, Chen Q, Wei B, Chen B, Li L, Tang M, Yuan G, Ding F, Huang T, Zhang Z, Tang Z, Han X, Jiang L, Bai L, Hu W, Zhang R, Mina B. An updated HACOR score for predicting the failure of noninvasive ventilation: a multicenter prospective observational study. *Crit Care.* 2022 Jul 3;26(1):196. doi: 10.1186/s13054-022-04060-7.).
454. Shu W, Guo S, Yang F, Liu B, Zhang Z, Liu X, Chen B, Huang T, Li L, Wang K, He D, Chen Q, Wei B, Chen L, Tang M, Yuan G, Mao M, Tang Z, Ding F, Ge W, Han X, Zhang R, Jiang L, Bai L, Duan J. Association between ARDS Etiology and Risk of Noninvasive Ventilation Failure. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 Feb;19(2):255-263. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-161OC.)
455. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respir Care.* 2016 Mar;61(3):277-84. doi: 10.4187/respcare.04220).
456. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021 Jun;594(7862):259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
457. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
458. Bangash MN, Owen A, Alderman JE, Chotalia M, Patel JM, Parekh D. COVID-19 recovery: potential treatments for post-intensive care syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Nov;8(11):1071-1073. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30457-4.

459. Mahmoud N, Radwan N, Alkattan A, Hassanien M, Elkajam E, Alqahtani S. Post-COVID-19 syndrome: nature of symptoms and associated factors. *Z Gesundh Wiss.* 2023 Jan 3;1-6. doi: 10.1007/s10389-022-01802-3.
460. Vitoria Pérez N, Puentes Gutiérrez AB, Sánchez Casado M, Díaz Jiménez M, García Bascones M, Puentes Gutiérrez R. Síndrome pos-COVID tras ingreso en UCI. Parámetros relacionados con una mejor recuperación física a los 4 meses . *Rev Esp Salud Publica.* 2022 Mar 2;96: e202203025. Spanish. PMID: 35232954.
461. Giménez-Esparza Vich C, Oliver Hurtado B, Relucio Martinez MA, Sotos Solano FJ, Montenegro Moure CA, Carrillo Alcaraz A. Postintensive care syndrome in patients and family members. Analysis of COVID-19 and non-COVID-19 cohorts, with face-to-face follow-up at three months and one year. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2024 Aug;48(8):445-456. doi: 10.1016/j.medine.2024.04.004.
462. Gregg, Michael B. *Field Epidemiology*. 3rd edition. New York ; Oxford University Press, 2008. Print.