

Trabajo Fin de Máster

Máster Iniciación a la Investigación en Medicina

INFECCIÓN SARS-COV-2, ESTUDIO OBSERVACIONAL DE LAS COMPLICACIONES EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Autor

Laura Martín Sánchez

Director/es

Dr Antonio Tejada Artigas

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Miguel Servet

Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina

2020

ABSTRACT

Objetivo: Estudiar las complicaciones presentadas en los pacientes con infección grave por COVID-19 ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos y establecer su asociación con la mortalidad y su estancia media en UCI. Material y Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de los pacientes mayores de 18 años ingresados por infección por Sars-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Miguel Servet de Zaragoza durante los meses de Marzo y Abril de 2020. Resultados: Obtuvimos una muestra de 68 pacientes con una edad media de 66 años. Un 80,8% de los pacientes precisaron ventilación mecánica invasiva. La mortalidad fue del 36,8%. La estancia media de los pacientes fue de 23,9 días. El 67,6% presentaron alguna infección nosocomial (35% de pacientes colonizados por gérmenes multirresistentes, 45% presentaron TAV, 31% NAVM, 32% bacteriemias por catéter, 28% ITU, 3% diarrea asociada a Clostridium difficile, 3% aspergilosis pulmonar, y 4,4% candidemia) Un 30,9% sufrieron shock séptico con una mortalidad del 70% $p<0,05$. Los pacientes con NAVM sufrieron una mortalidad del 57% $p<0,05$. El 42% de nuestros pacientes sufrieron algún grado de fracaso renal y un 23,5% precisaron terapia de reemplazo renal; con cifras de mortalidad de 55% y 68% respectivamente $p<0,05$. La incidencia de TEP fue baja (4,4%) no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad. Las complicaciones hemorrágicas se dieron en un 10% de los pacientes, con una mortalidad de 70% en este grupo y una estancia media de 37 días, $p<0,05$. Conclusión: En este estudio la presencia de NAVM, el desarrollo de shock séptico, las hemorragias, el FRA y la TRRC se asociaron con una mayor mortalidad y con una mayor estancia media. La TAV, la colonización por gérmenes MR y la ITU se asociaron a una estancia mayor en nuestra unidad. Las complicaciones trombóticas se relacionaron con mayor estancia en UCI. El tromboembolismo pulmonar presentó una incidencia baja en nuestra muestra y no implicó un aumento de mortalidad ni de la estancia media en UCI.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the complications and evolution of patients affected by severe COVID-19 managed at a Critical Care ICU in a tertiary level hospital. To establish the association with mortality and length of hospitalisation. Methods A unicentric retrospective, descriptive study was performed. Patients over 18 years-old, diagnosed with COVID-19, admitted to the Critical Care Unit (Hospital Universitario Miguel Servet) during March, April and May 2020, were included. Results: We studied a sample of 68 patients average age 66 years old. A 80,8% of patients needed mechanical ventilation. Mortality was 36,8% and the length of ICU stay of 23,9 days. The 67,6% of patients were affected by nosocomial infection (35% Multidrug resistant organisms infections, 45% ventilator associated tracheobronchitis, 31% ventilator associated pneumonia (VAP), 32% catheter bacteremia, 28% urinary infection, 3% Clostridium difficile associated diarrhoea, 3% pulmonary aspergilosis, 4,4% candidaemia). A 30,9% experienced septic shock, mortality of 70% $p < 0,05$. Patients affected by VAP had a significant higher mortality (57%, $p < 0,05$). Renal Injury was associated a higher mortality a length of ICU stay, even worst in renal replacement therapy RRT (55% and 68% respectively). The incidence of pulmonary thromboembolism PT was 4,4%, no mortality statistical significance differences were observed. Haemorrhage were observed in 10% (mortality 70% and length of stay 37 days , $p > 0,05$). Conclusion: VAP, septic shock, haemorrhage, renal injury and RRT were associated with higher mortality and higher length of ICU stay. VAP, Multidrug resistant organisms infections and urinary infection were associated with a higher length of ICU stay.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
FISIOPATOLOGÍA.....	5
CLÍNICA.....	7
FACTORES DE RIESGO.....	8
DIAGNÓSTICO.....	9
TRATAMIENTO.....	10
PRONÓSTICO.....	14
COMPLICACIONES.....	15
OBJETIVO.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
Diseño del estudio.....	19
1.- Definición de la muestra.....	18
2.- Variables a estudio.....	20
3.- Fuente de información.....	23
4.- Análisis de los datos obtenidos.....	23
5.-Aspectos éticos.....	24
RESULTADOS.....	25
COMPLICACIONES.....	29
ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	31
ESTANCIA MEDIA.....	31
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSION.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	40

INTRODUCCION

En diciembre de 2019, surge en China un brote de casos de neumonía intersticial de causa desconocida. Epidemiológicamente se demuestra la relación de dichos pacientes con un mercado en Wuhan, en la provincia de Hubei. A partir de ahí, se descubre la infección en humanos por un nuevo tipo de Coronavirus que jamás había sido aislado en ninguna especie animal. (1)

El virus corresponde a una zoonosis asociada a un mercado muy importante de Wuhan en el que se comercializan animales vivos e incluso animales salvajes. Sin embargo, enseguida se objetivó como la transmisión persona a persona ocurre y de una forma muy frecuente. (1)

Inicialmente se le llamó 2019-nCoV pero posteriormente pasó a denominarse Sars-Cov-2 por su similitud con Sars-Cov (coronavirus responsable del síndrome respiratorio severo). Ambos son sarbecovirus (pertenecientes al género de betacoronavirus). También se estudió su similitud con el MERS coronavirus responsable del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), un miembro del subgénero Merbecovirus. Todos estos virus pertenecen a la subfamilia Orthocoronavirinae, familia Coronaviridae. La infección causada por el Sars-Cov-2 pasó a denominarse COVID-19.

Desde el momento en el que se describió la enfermedad ha supuesto una carrera contra el tiempo para determinar detalles sobre la virología, la fisiopatología y el curso clínico de la enfermedad; detalles que todavía no están bien definidos. (1)

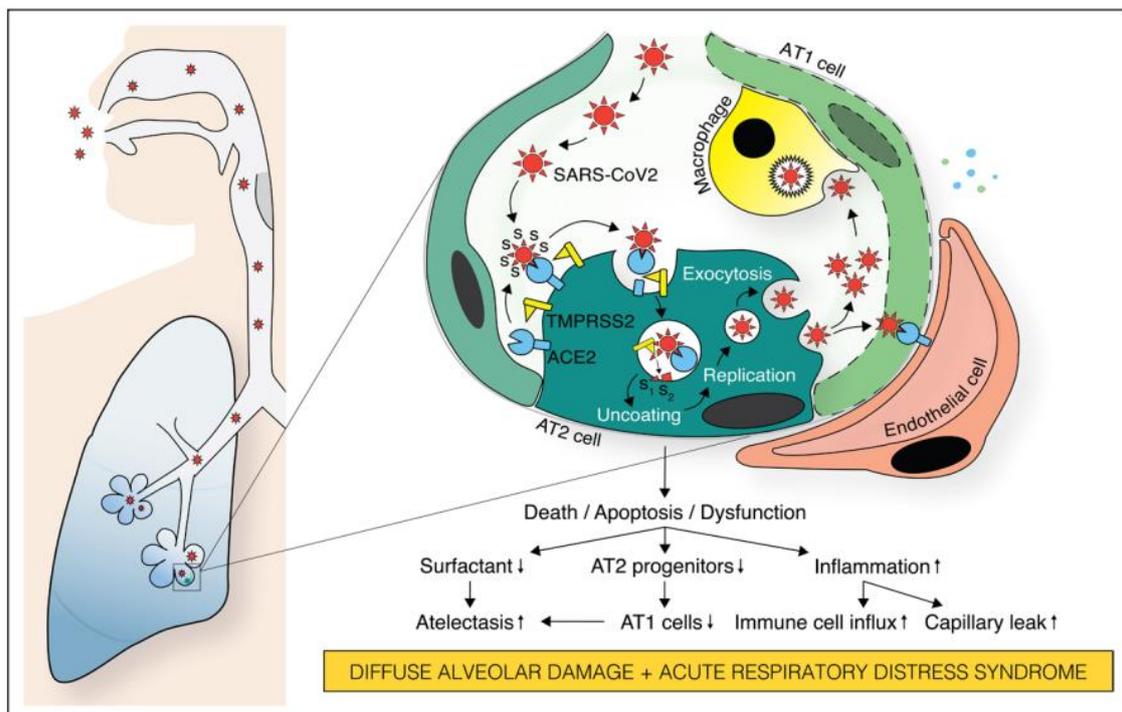
FISIOPATOLOGÍA

En la historia reciente ha habido dos epidemias causadas por betacoronavirus que han supuesto infecciones graves. El Sars-Cov (coronavirus responsable del síndrome respiratorio severo) y el MERS-CoV (coronavirus responsable del síndrome respiratorio de Medio Oriente), con más de 10000 casos totales y una mortalidad del 10% y del 37% respectivamente. (2)

Sars-Cov-2 es similar a Sars-Cov. Ambos virus utilizan sus proteínas de membrana para adherirse a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA 2) y así entrar en la célula

huésped. Esa molécula de superficie, ACE-2 se expresa en las células endoteliales, en el músculo liso arterial, sistema renal y en las células alveolares pulmonares. (3). El epitelio respiratorio es la clave para la entrada del SARS-Cov-2. Ya desde la mucosa nasal el virus, se une a la proteína S1 (Spike) del receptor ECA-2, entra a la célula e inicia su replicación. El resto del epitelio respiratorio también expresa ECA-2 pero en menor medida y es controvertido su papel en la entrada de gérmenes al huésped; al igual que en el resto de células que expresan ECA-2. Tras entrar por la mucosa nasal, el virus se replica y se transmite por todo el sistema respiratorio, infectando células epiteliales, endoteliales, macrófagos; y activando una importante respuesta inmune e inflamatoria.

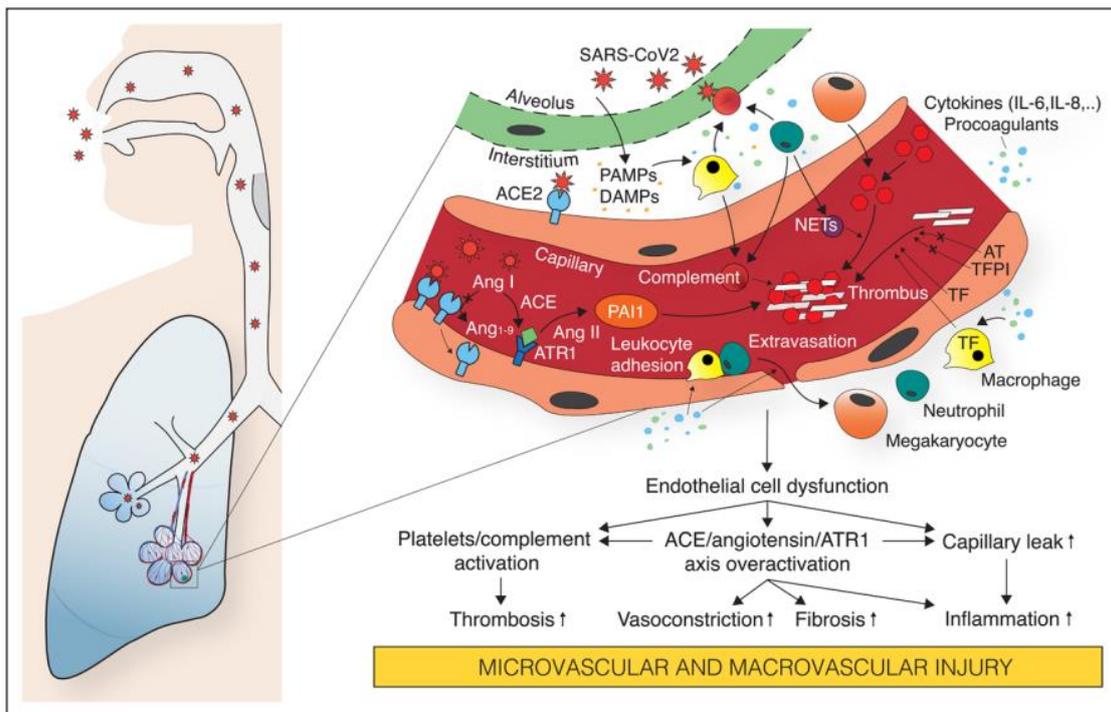
Hay aspectos no bien conocidos de la patogenidad de Sars-Cov o MERS-Cov pero si sabe que un aumento de las citocinas proinflamatorias como IL1, IL6, se asocian a inflamación pulmonar y daño pulmonar extenso. Se ha comprobado también un aumento de citocinas quimiotácticas como la proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP-1), proteína 10 inducida por el interferón, proteína inflamatorias de los macrófagos 1-alfa al analizar las muestras de lavado broncoalveolar de los pacientes con SDRA.(4)



SARS-CoV-2, infecta y altera el epitelio alveolar probablemente de una forma más importante en los neumocitos tipo 2. Hay detalles desconocidos sobre su fisiopatología. La pérdida del epitelio alveolar causa exudado y hemorragia, producción de membranas

hialinas y fibrina causándose ese daño alveolar difuso. También se ha encontrado afectación sin ese patrón y hallándose fenómenos trombóticos en la microvasculatura con depósitos de complemento. (5)

El endotelio es clave en el daño pulmonar asociado a infección por SARS-Cov-2. Se produce disfunción endotelial que altera los mecanismos de vasoconstricción hipóxica y se altera la permeabilidad capilar. Se postula también la alteración directa en la perfusión pulmonar por anomalías en los pequeños vasos y microvasculatura. Todos esos elementos podrían ser la clave para explicar la gravedad de la clínica en ausencia de demasiada afectación radiológica y con una complianza pulmonar normal.(6)



(7)

CLÍNICA

Los síntomas iniciales más frecuentes son fiebre, tos, cansancio, mialgias y diarrea.(1,2)

Los síntomas neurológicos más frecuentes son cefalea, anosmia y ageusia. Inicialmente, en las descripciones realizadas en China las alteraciones sensitivas en gusto y olfato eran síntomas que se reportaban en un 5% de los pacientes; en Europa encontramos una prevalencia del 30-80% según las series. Otros síntomas neurológicos descritos son la

encefalopatía, que en muchos casos es multifactorial, crisis epilépticas, incluso formas de encefalitis. (3)

Los síntomas severos suelen aparecer una semana tras el inicio de los síntomas. Los síntomas y signos severos más frecuentes son la disnea y la hipoxemia.(8) En una serie de más de 800 pacientes en Wuhan, se describe una mediana de 14,5 días entre el inicio de los síntomas y la necesidad de intubación orotraqueal. (1) En series posteriores publicadas se reducen a 10 días. (9)

Analíticamente, destaca la aparición de linfopenia, elevación de D dímero, LDH, Troponina.(2). El D-Dímero elevado, parece relacionarse con peor pronóstico (1, 4). La Procalcitonina (PCT) suele ser normal los primeros días y posteriormente asciende, haya o no sobreinfección bacteriana por lo que su uso como marcador de infección bacteriana pierde especificidad aunque se relaciona también con la gravedad.(10)

La forma más grave de afectación pulmonar corresponde con el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Distinguimos dos tipos de daño pulmonar, el tipo-L que presenta complianza pulmonar normal y el tipo-H que presenta complianza disminuída y es más similar al SDRA habitual.(16)

Dividimos la clínica en fases, distinguiendo la fase inicial o fase viral (habitualmente leve), la fase pulmonar, fase hiperinflamatoria (afectación pulmonar y extrapulmonar). Respecto a su gravedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide en asintomática, leve (sin neumonía), moderada (con neumonía sin hipoxemia), grave (hipoxemia asociada), crítica (SDRA, shock séptico o fallo multiorgánico)(11)

FACTORES DE RIESGO

Múltiples estudios han tratado de definir a la población de riesgo de sufrir formas graves de enfermedad COVID-19. En todos los estudios descriptivos, la mayoría de pacientes que presentan formas graves de enfermedad son hombres. Se han identificado otros factores como la edad de más de 65 años, los antecedentes personales de cardiopatía, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, neoplasia activa o inmunosupresión. (1,2,13,14)

La obesidad inicialmente no se identificó como factor de riesgo de mala evolución, pero progresivamente ha ido demostrando su asociación con las formas graves y con la mortalidad. Tanto es así que los datos reportados por el Sistema Nacional de Salud de Reino Unido reportan una mortalidad del 60% en los pacientes con Índice de Masa Corporal de más de 30 Kg/m².(12)

La edad es uno de los principales factores de riesgo de mortalidad. En los datos registrados por todos los países el pico de mortalidad se sitúa entre los 70 y los 90 años de edad. La mediana de edad de los pacientes ingresados en UCI es muy variable entre las publicaciones ya que está sujeta a la situación epidemiológica de cada centro.(13)

DIAGNÓSTICO

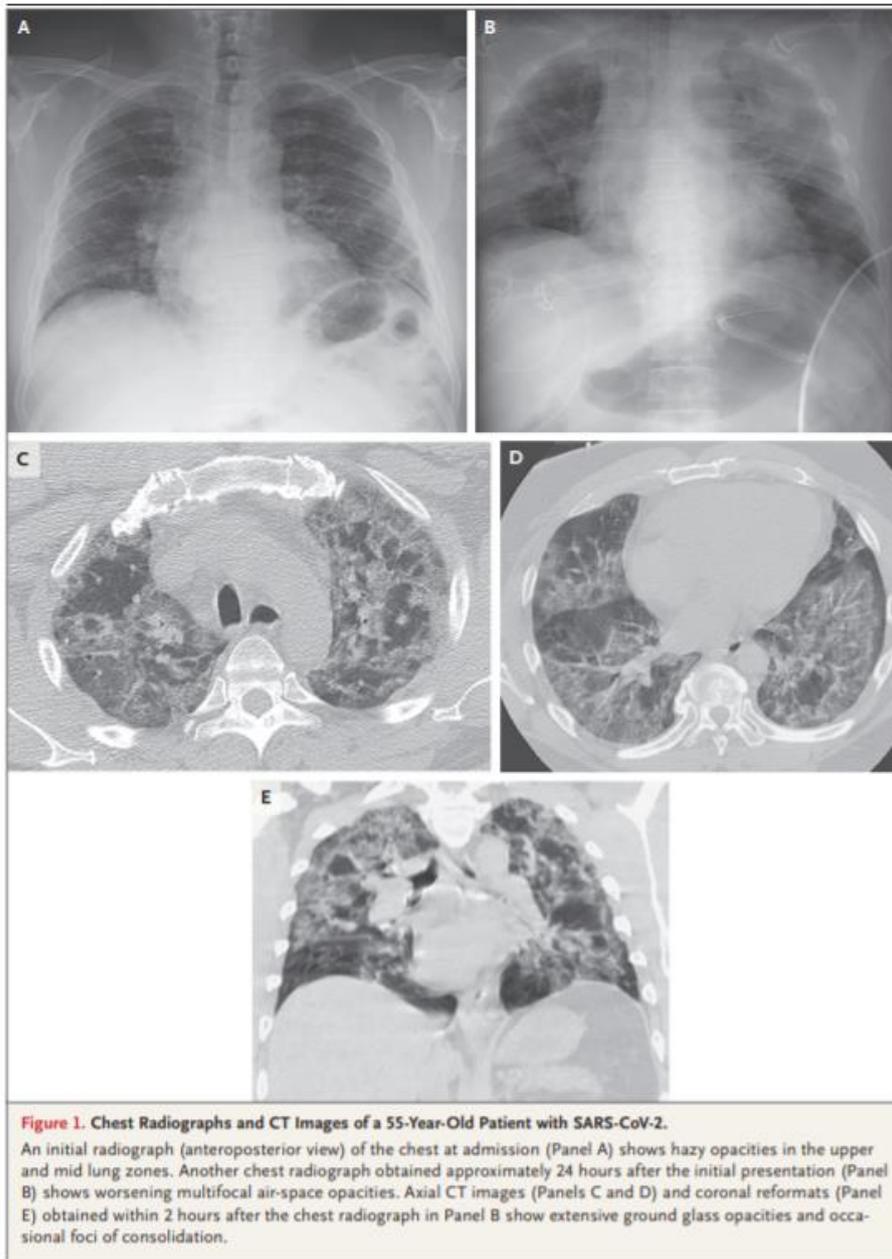
El diagnóstico de infección activa por SARS-Cov-2, se realiza por detección de ARN del virus, ampliado mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR). Esta técnica, se aplica a una muestra del tracto respiratorio fundamentalmente superior (frotis nasofaríngeo asociado o no a orofaríngeo), pero también inferior como muestras respiratorias bajas (lavado broncoalveolar, aspirado endotraqueal..).

Existe también una prueba rápida de detección de antígenos en frotis nasofaríngeo que es muy sensible en los primeros días de enfermedad y se realiza si el paciente lleva menos de 5 días de síntomas. Al inicio se reportaron sensibilidades bajas pero los nuevos kits disponibles presentan sensibilidad del 90% y especificidad superior al 95% cuando se realizan en los primeros 5 días de síntomas. (34)

Se realiza prueba de imagen pulmonar para demostrar afectación neumónica. Se realiza radiografía anteroposterior de tórax. La realización de tomografía axial computerizada (TAC) aumenta la sensibilidad (14).

Analíticamente los pacientes suelen presentar una elevación de marcadores inflamatorios como la interleucina-6 (IL-6), ferritina, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), D-Dímero, LDH. Se observan también alteraciones en la coagulación como elevación del fibrinógeno, del D-Dímero, ferritina y una elevación leve

de los tiempos de la coagulación. Estas alteraciones pueden coexistir con una leve trombocitopenia.



(14)

TRATAMIENTO

Nos encontramos ante una infección vírica sin tratamiento específico eficaz que requiere de soporte orgánico en muchas ocasiones en las formas más graves. En cuanto al soporte hemodinámico, parece común cierta repleción de volumen que requiere de su expansión con cristaloides; se recomienda el uso de cristaloides balanceados. Tras el

momento inicial de reanimación y se asegurar un volumen circulante adecuado se recomienda evitar la sobrecarga hídrica. El vasopresor de elección es la noradrenalina. (15)

La prevalencia de insuficiencia renal también es variable, pero en algunos pacientes ha sido necesario el uso de terapia de reemplazo renal continua (TRRC). Hay series que reflejan la necesidad de TRRC en un 5% de los pacientes. (8)

No se recomienda de forma sistemática el tratamiento antibacteriano empírico inicial ya que puede favorecer las resistencias antibióticas. Las infecciones bacterianas son muy frecuentes en estos pacientes y requieren tratamiento antibiótico empírico según sospecha clínica y posteriormente dirigido según antibiograma como en cualquier paciente crítico.

TRATAMIENTO DE SOPORTE RESPIRATORIO

-Oxigenoterapia. Se pauta según las necesidades del paciente hasta conseguir saturaciones de oxígeno entre 90 y 96%, con cánulas nasales, mascarilla efecto Venturi, y mascarilla reservorio.

-Cánulas nasales de alto flujo (CNAF). Sistema de oxigenación ampliamente utilizado durante la pandemia. Se utiliza en pacientes que permanecen hipoxémicos a pesar de oxigenoterapia convencional. El uso de CNAF podría reducir la necesidad de intubación de la misma forma que lo ha demostrado en otros tipos de SDRA.(8)

-Ventilación mecánica no invasiva. Elevada tasa de fracaso en SARS y en otras enfermedades virales como la gripe. Parece unánime la idea de que no tiene aplicación en la insuficiencia respiratoria secundaria a distrés respiratorio por Covid-19. Podría tener utilidad si la insuficiencia respiratoria es producida por una descompensación cardíaca o por una descompensación de enfermedad obstructiva.

-Ventilación mecánica invasiva (VMI): establecer su indicación y el mejor momento para iniciarla es complejo. Suele ser una terapia de ventilación prolongada y la mayoría de los pacientes precisan traqueostomía para la desconexión de ventilación mecánica. Desde el inicio de la pandemia, los profesionales identificaron un patrón desproporcionado de hipoxia en comparación con disnea referida por el paciente. Este fenómeno fue titulado

“happy hypoxia” y parece resultado del hecho de que los pacientes conserven su complianza pulmonar indemne; además de otras teorías como la multicausalidad de la hipoxemia o de trastornos neurológicos. Se habla de dos patrones pulmonares, el fenotipo L (baja elastancia, alta complianza) y el fenotipo H (complianza baja, elevada alteración V/Q, similar al distrés clásico). Este patrón clínico se da por la conservación de la complianza pulmonar y podría ser el causante de retrasar el inicio de VMI en los pacientes. Los pacientes con patrón L, podrían presentar esa hipoxia mantenida con aumento muy importante del volumen corriente y establecerse un daño pulmonar extra mediado por el SILI (Self -induced lung injury). Ha habido bastante discusión en la literatura ya que algunos grupos dan mucha importancia al SILI y abogan por una intubación precoz (Gattioni et al) (16) y otros grupos cuestionan todo esto y esperan evidencia científica sólida (Tobin et al).(17) Se utilizaran estrategias de protección con volumen tidal de 6ml/kg de peso (en el fenotipo L se planteará aumentar a 8ml/kg) con objetivos de presión plateau de menos de 30cmH₂O. Se recomienda una PEEP moderada entre 10-15cmH₂O intentando optimizar su valor a la mejor complianza. (18)

-Posición decúbito prono. Algunos estudios apuntan un posible beneficio de esta posición en pacientes no intubados, pero no hay evidencia contrastada (19). Esta medida se utiliza clásicamente en el síndrome de distrés respiratorio del adulto y es una de las medidas que ha demostrado en estudios de calidad la disminución de la mortalidad, por lo que parece adecuado utilizarlo en los casos de hipoxemia refractaria secundaria a infección por Sars-Cov-2. Se indica en pacientes con una PaO₂/FiO₂ (PAFI) menor de 150 a pesar de una adecuada ventilación mecánica con parámetros protectores.(18)

-Oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO). Es dudosa su utilidad en esta enfermedad. Su indicación debe estar sujeta a criterios firmemente protocolizados y utilizarla en pacientes jóvenes y con mínimas comorbilidades. (20)

TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

Inicialmente se utilizó el antiviral Lopinavir/Ritonavir, agente antiviral contra VIH que mostró actividad in vitro contra SARS-Cov. En estudios clínicos posteriores no ha demostrado reducción en la mortalidad ni en la estancia media de los pacientes.(21)

Remdesivir inhibe la replicación de virus ARN. In vitro y en vivo, inhibe de forma potente la replicación del Sars-Cov-2. Inicialmente, se publicaron estudios prometedores sobre beneficios clínicos en su utilización en las formas de COVID-19 moderado-grave, pero progresivamente se ha ido descartando su beneficio en las formas más graves de la enfermedad (pacientes con soporte ventilatorio). Su utilización está sujeta a ensayos clínicos pero parecer tener beneficio discreto en los pacientes con COVID -19 con neumonía pero sin necesidad de soporte ventilatorio. (22, 23)

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

Se utilizó la hidroxicloroquina asociada o no a un macrólido (azitromicina) como tratamiento inmunomodulador. Su uso se extendió por el probable beneficio que reportaban estudios de baja calidad científica al inicio de la pandemia. Posteriormente, todos los estudios refuerzan la ausencia de beneficio de esta estrategia terapéutica (24). Incluso en el ensayo RECOVERY (en curso, 11000 pacientes y se evalúan muchos tratamientos), se ha suspendido el reclutamiento del grupo de hidroxicloroquina por ausencia de beneficio en todos los análisis intermedios.(24)

Se utilizó también interferón beta asociado a HCQ y a Lopinavir/Ritonavir. No hay evidencia de su beneficio y, actualmente se desaconseja su uso.

Se utilizan corticoides en base a estudios como DEXA-ARDS que muestran beneficio en los pacientes que recibieron dexametasona (25). REACTS es el metanálisis publicado por la OMS que evaluó los ensayos con corticoides y que muestra reducción de la mortalidad en los pacientes graves. Se utiliza Dexametasona 6mg al día durante 7 días, metilprednisolona 10mg cada 6 horas durante 7 días o hidrocortisona 50mg cada 8 horas durante 7 días.(25)

El uso de tocilizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-6), también se ha popularizado en pacientes con un perfil inflamatorio elevado. Recientemente el estudio COVACTA no mostró beneficio y su recomendación ha perdido fuerza aunque la metodología es criticable ya que no divide a los pacientes según perfil inflamatorio. Actualmente se recomienda solo administrarlo en pacientes en ensayo clínico y valorar su uso en pacientes con un perfil inflamatorio muy elevado (25). Se proponen otros fármacos dirigidos a frenar la cascada inflamatoria como Sarilumab, Ruxolitinib,

Siltuximab, anakinra; todos sin evidencia clara. La administración de plasma hiperinmune tampoco ha demostrado ningún beneficio. (24,25)

PROFILAXIS FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

Los pacientes que presentan infección por SARS-Cov-2, presentan alteraciones de la coagulación, un incremento del estado protrombótico probablemente debido a la cascada de citocinas inflamatorias y al daño y disfunción endotelial.

El tratamiento con anticoagulantes ha sido un tema muy controvertido en el manejo de estos pacientes. Se utiliza trombopprofilaxis farmacológica con heparinas de bajo peso molecular en todos los pacientes que ingresan en el hospital. El riesgo-beneficio y riesgos de aumentar la dosis profiláctica de anticoagulación o incluso de utilizar dosis terapéuticas de anticoagulación fijándonos en criterios analíticos es controvertido. Se han visto múltiples casos de trombosis a pesar de la profilaxis, al igual que se han visto trombosis graves en pacientes en tratamiento anticoagulante.(26)

PRONÓSTICO

Se trata de una enfermedad con un curso clínico muy variable pero que puede presentarse en formas muy agresivas con elevada mortalidad.

En grandes estudios de cohortes, se habla de un 14% de incidencia de enfermedad Covid-19 severa y un 5% de presentación crítica, con una mortalidad cercana al 49% en este grupo.(27)

Inicialmente, los primeros datos provenientes de Wuhan le otorgaban una mortalidad del 90% a los pacientes que requerían ventilación mecánica.(1) En un estudio epidemiológico de la ciudad de Nueva York que engloba 5700 pacientes y más de 300 pacientes de UCI, se obtuvo una mortalidad del 88% en los pacientes intubados, 97% si hablamos solo de los pacientes de más de 65 años.(13). Estudios similares en España no demuestran cifras tan altas de un modo uniforme, 35-40% de mortalidad en la UCI y cercana al 50% si solo tenemos en cuenta pacientes intubados.(28)

Las personas con comorbilidad previa son más propensas a desarrollar una forma de enfermedad grave. También hay una clara asociación que se repite de forma unánime en las publicaciones sobre COVID-19 entre edad y mortalidad.(1)

Se han encontrado relaciones entre ciertos parámetros analíticos y formas agresivas de presentación de la enfermedad por COVID-19 e incluso con la mortalidad. Parámetros como la Interleucina 6 IL-6 elevada, la elevación del dímero D, la ferritina o la LDH o el descenso en el número de linfocitos, se ha relacionado con mayor mortalidad. (1)

Es importante también especificar que el pronóstico de los pacientes con formas graves de COVID-19 ha estado marcado por la aparición de complicaciones. Se ha comprobado una relación estadística clara entre las complicaciones y la mortalidad.(1)

COMPLICACIONES

-COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las infecciones nosocomiales son uno de los grandes problemas asociados con la enfermedad Covid-19. Es muy importante extremar las medidas de aislamiento entre los pacientes. (8)

Es frecuente la presencia de bacteriemias, normalmente asociada a catéter; probablemente por la gran cantidad de inserciones que requieren estos pacientes, por el estado inmunológico alterado que presentan y por los tratamientos administrados. En este estudio de Ferrando et al, realizado en España se analizan más de 600 pacientes críticos y se reportan cifras de entorno al 26% de prevalencia de bacteriemia (9).

En los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva, dado también el carácter prolongado de la misma, la neumonía asociada a ventilación mecánica NAVM se ha convertido en un problema muy importante y que ha marcado la mortalidad de los pacientes. (1). En series Europeas la incidencia de sobreinfecciones respiratorias se acerca al 30%. (9,28)

-FRACASO RENAL AGUDO (FRA)

El fracaso renal agudo es una complicación frecuente pero muy variable entre las diferentes series. En estudios más amplios se calcula una incidencia del 20-40% (9,29,33). Alrededor del 20% de los pacientes ingresados en UCI necesitan terapia de reemplazo renal. En un metaanálisis amplio que analizó lo sucedido en los estudios más relevantes, se observó una clara relación con la mortalidad con una odds ratio OR:15. (29)

Se postulan como causas de FRA la lesión directa del virus en el endotelio renal e incluso en el epitelio renal causando glomerulopatía y tubulopatía, la hipoperfusión orgánica, el fracaso ventricular derecho asociado a la neumonía e incluso la rabdomiolisis asociada a los fenómenos de microtrombosis. (30)

-FENOMENOS TROMBOTICOS

Desde la aparición de la enfermedad ya se comprobó la importancia de la hipercoagulabilidad y las complicaciones trombóticas. Se postulan como causas el daño endotelial directo que produce formación de microtrombos y la presencia de mediadores proinflamatorios como C5b-9 o C4d, que se han encontrado en capilares pulmonares, o en la microvasculatura cutánea. Se habla de trombosis tanto a nivel arterial o venoso como a nivel de la microcirculación, produciendo importante daño orgánico. El tromboembolismo pulmonar puede ser una complicación mortal. Se reportan incidencias de en torno al 20-30% en las UCIs.(4)

La incidencia de trombosis venosas alcanza el 30% en los pacientes con formas graves de Covid-19.(31) La incidencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) se sitúa en el 20% en los pacientes ingresados en UCI y la incidencia de Ictus isquémico llega al 5% de los pacientes que presentan COVID-19 moderado o grave.(3) Tanto es así que se recomienda considerar la posibilidad de TEP ante un paciente que presenta deterioro súbito hemodinámico y respiratorio y se recomienda realización de pruebas ante el aumento progresivo o brusco de D-Dímero y ante cualquier sospecha clínica.

-COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

No se describe una incidencia elevada de estas complicaciones asociadas a la COVID-19 a pesar de las alteraciones analíticas. No obstante, su incidencia podría estar agravada por el tratamiento anticoagulante que reciben algunos pacientes. No se recomienda administrar hemostáticos, especialmente si sólo es para corregir problemas analíticos de la coagulación. Se recomienda la administración de plasma en caso de hemorragia importante en paciente anticoagulado o con TP ratio de más de 1.5. Se evitará el complejo protrombínico y el ácido tranexámico. En el paciente que sangra también mantendremos el recuento de plaquetas por encima de $50 \times 10^9/L$.(26)

-COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

La clínica neurológica más frecuente es la cefalea y la anosmia. También es frecuente la somnolencia y la confusión (3). Se han publicado muchos casos de crisis epilépticas asociadas a la infección aunque su incidencia global podría ser baja (0.5%). La incidencia de ictus isquémico se sitúa alrededor del 3% y se relaciona con formas graves de la infección. Además de los ictus isquémicos, se han registrado algunos casos de Síndrome de Guillain Barré tras esta infección.(3).

La polineuropatía/miopatía del paciente crítico es una complicación derivada de la larga estancia de los pacientes en la UCI agravada por las importantes dosis de sedación recibidas a la relajación neuromuscular y al uso de corticoides entre otros.

Las complicaciones neurológicas se asocian a formas graves de la enfermedad y se asocian a peores resultados y mayor mortalidad.(32)

El sufrimiento de cualquier complicación obviamente puede agravar el pronóstico ya preocupante de las formas graves de infección por COVID-19. Su aparición implica un mayor coste asistencial por la mayor utilización de recursos. En un sistema sanitario con recursos limitados como ha quedado patente en la actual pandemia con un sistema sanitario sobrepasado y con la sociedad centrada en los recursos de cuidados intensivos esto tiene una relevancia capital. De todos estos recursos, quizás el más importante es el empleo/ocupación de camas de Cuidados Intensivos que está determinado no solo

por la gravedad, sino por la aparición o no de complicaciones sobreañadidas y se expresa en el incremento de la estancia media en UCI.

Convencidos de la relevancia del tema, decidimos realizar un estudio observacional en nuestros pacientes que valorara la incidencia de complicaciones y su posible influencia en las dos variables de resultado más importantes: la mortalidad y el incremento de la estancia media.

Creemos que es importante conocer estas posibles complicaciones para intentar prevenirlas y para iniciar el tratamiento precoz de las mismas; intentando así minimizar sus efectos en la mortalidad, estancia media y en el coste sanitario.

OBJETIVOS

1. Estudiar y definir las complicaciones presentadas en los pacientes con infección grave por COVID-19, ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos.
2. Analizar la relación de las complicaciones con el curso clínico del paciente estableciendo su asociación con mortalidad y con días de estancia media en UCI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del nuestro trabajo, el primer paso fue determinar el tipo de estudio. Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de infección por Coronavirus (Sars-Cov2) del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) en el periodo comprendido entre los meses de marzo y mayo de 2020.

Antes de comenzar el estudio, se realizó una revisión bibliográfica sobre las publicaciones más relevantes sobre esta infección. Para esta revisión, se utilizaron diferentes buscadores bibliográficos como Pubmed, seleccionando artículos tanto en castellano como en inglés. Es preciso comentar que esta situación de excepcionalidad en la medicina, ha facilitado mucho el acceso a información, ya que muchas revistas de alto impacto como Lancet o New England Journal of Medicine han abierto a todo el público sus publicaciones, haciendo más sencillo el seguimiento de éstas a tiempo real. Así también, cabe destacar la importancia de las redes sociales y del impulso que estas hacen de los artículos científicos. Se seleccionaron artículos, metaanálisis y ensayos clínicos. Se incluyó también la actualización adaptada a la infección, de la guía de Surviving Sepsis.

Diseño del estudio

1.- Definición de la muestra.

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de infección por SARS-Cov-2 con criterios de gravedad y que hayan requerido ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del

Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante el primer brote de Covid-19 (meses de Marzo, abril y mayo de 2020).

Como criterio de inclusión, definimos infección por Sars-Cov-2 a la presencia de ARN del virus detectado mediante una prueba de reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) en una muestra nasofaríngea.

Excluimos del grupo a los pacientes ingresados en UCI por otro motivo diferente a la infección, en el que el hallazgo de PCR positiva fuera considerado casual. También excluimos a aquellos pacientes derivados de otras Unidades de Cuidados Intensivos de la Comunidad de Aragón por dificultad en la recogida de algunas variables a estudio.

2.- Variables a estudio.

Variables epidemiológicas	Edad	Cuantitativa	Valor numérico
	sexo	Cualitativa	0: Hombre 1: Mujer
	HTA	Cualitativa	0: No, 1: Si
	DM	Cualitativa	0:No, 1: Si
	DL	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Obesidad	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Fumador	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Otros tóxicos	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Fibrilación auricular	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Cardiopatía	Cualitativa	0:No 1:isquémica 2: estructural
	Asma	Cualitativa	0:No, 1: Si
	EPOC	Cualitativa	0:No, 1: Si
	IRC	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Inmunodepresión	Cualitativa	0:No, 1: Si

Seleccionamos diferentes variables incluyendo características epidemiológicas, variables clínicas, analíticas y de los tratamientos administrados.

Definimos HTA, DM o DLP en los pacientes previamente diagnosticados de dichas afecciones por su médico de atención primaria u otro especialista. Se definió obesidad como IMC superior a 30kg/m² en el momento actual teniendo en cuenta los datos antropométricos. La variable cardiopatía se definió como la presencia de afección cardiaca previa a la infección y que constara en los antecedentes del paciente y la dividimos en cardiopatía isquémica y cardiopatía estructural (incluyendo patología valvular y otras miocardiopatías). EPOC y asma se definieron como alteración obstructiva pulmonar demostrada con pruebas espirométricas y en tratamiento con inhaladores crónicos. La variable de inmunosupresión, se definió como cualquier estado primario o secundario de inmunodeficiencia, e incluimos el uso crónico de corticoides u otros inmunosupresores, la infección por VIH, el trasplante de órgano sólido o hematopoyético y la quimioterapia activa en los últimos 6 meses.

Variables analíticas	PCR	Cuantitativa	Valor numérico
	PCT	Cuantitativa	Valor numérico
	IL-6	Cuantitativa	Valor numérico
	Ferritina	Cuantitativa	Valor numérico
	LDH	Cuantitativa	Valor numérico
	Lactato	Cuantitativa	Valor numérico
	Leucocitos	Cuantitativa	Valor numérico
	Linfocitos	Cuantitativa	Valor numérico
	Plaquetas	Cuantitativa	Valor numérico
	D-Dímero	Cuantitativa	Valor numérico

Variables clínicas	Sintomatología respiratoria	Cualitativa	0:No, 1: Si	
	Datos analíticos	Cuantitativas	Valor numérico	
	Tratamientos (Lopinavir, hidroxiclороquina, Azitromicina, interferón, Remdesivir, corticoides)	Cualitativa	0: No, Si: 1	
	Días de duración tratamientos	Cuantitativa	Valor numérico	
	Ventilación mecánica	IOT < 48h		0: No, Si: 1
		VM protectora		0: No, Si: 1
		Prono		0: No, Si: 1
		Uso relajante		0: No, Si: 1
		Traqueotomía precoz		0: No, Si: 1
	ECMO VV	Cuantitativa	0: No, Si: 1	

Complicaciones	Colonización MR	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Traqueobronquitis (TAVM)	Cualitativa	0: No, 1: Si
	NAVM	Cualitativa	0: No, 1: Si
	Bacteriemia secundaria a catéter	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Shock séptico	Cualitativa	0:No, 1: Si
	ITU	Cualitativa	0:No, 1: Si
	FRA	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Necesidad TRRC	Cualitativa	0:No, 1: Si
	TEP	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Otros fenómenos tromboembólicos	Cualitativa	0:No, 1:Si
	ACV	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Sangrado mayor	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Otras complicaciones neurológicas	Cualitativa	0:No, 1: Si
	Miocardopatía	Cualitativa	0:No, 1: Si

Definimos colonización por gérmenes multirresistentes al aislamiento de dichos gérmenes en los frotis epidemiológicos (nasal, rectal y de aspirado bronquial) realizados de forma rutinaria semanal. Definimos traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica a la presencia de nueva clínica infecciosa respiratoria con fiebre, cambio en las características de las secreciones, empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, asociada a la muestra microbiológica positiva de la vía respiratoria (cultivo o antígenos) pero sin imagen radiológica de condensación neumónica. Definimos neumonía asociada a VM de forma similar a la TAVM pero con infiltrados radiológicos de nueva aparición. Consideramos bacteriemia asociada a catéter intravascular a la aparición de germen en hemocultivos asociada a la aparición de la misma cepa del germen en el cultivo del catéter intravascular. Incluimos en la variable otros fenómenos tromboembólicos a la presencia de trombosis venosa de extremidades, trombosis venosa asociada a catéter y casos de trombosis arteriales. En la categoría de sangrado mayor incluimos pacientes que presentaron sangrado digestivo, sangrado cerebral, episodios de epistaxis graves y un caso de hematoma sofocante.

3.- Fuente de información

Utilizamos como fuente de información las historias clínicas de los pacientes seleccionados, previa solicitud y autorización de la Dirección del Centro y del comité de Ética Asistencial, a través de Intranet del Sector II del SALUD y la Historia Clínica de los pacientes del SALUD. También utilizamos las herramientas de recogida y almacenamiento de datos disponibles en el sistema informático propio de la UCI del Hospital Universitario Miguel Sevet (Clinisoft©)

4.- Análisis de los datos obtenidos.

Para el análisis de los datos utilizamos el programa SPSS Statistics, versión 20.

Para determinar el tipo de test estadístico a utilizar, se utilizó el test de Kolmogorov Smirnov para probar la normalidad de las variables cuantitativas. Para comparar variables, se utilizó el test paramétrico de Chi cuadrado (variables cualitativas) y el estadístico T de Student para muestras independientes (variable cuantitativa y

cualitativa) y ANOVA en el caso de las variables no dicotómicas. Se utilizaron regresiones lineales con el estadístico P de Pearson para comparar variables cuantitativas. Se consideró un error estadístico menor del 5%, $p < 0.05$.

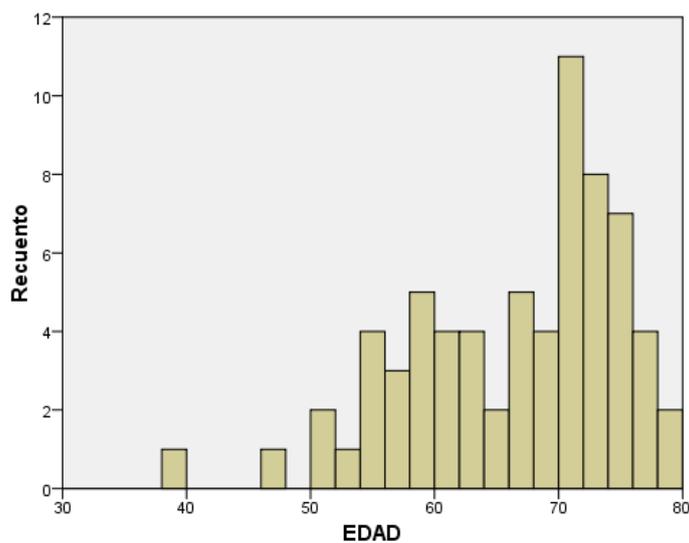
5.- Aspectos Éticos

Se trata de un estudio observacional en el que los pacientes no son sometidos a ninguna intervención experimental. La recogida de datos ha sido efectuada por los investigadores principales. Todos los documentos se encuentran cifrados y a cada paciente se le asignó un número ascendente y sus iniciales para facilitar el manejo de los datos asegurando confidencialidad. Se solicitó a la Dirección del Centro y al Servicio de Documentación Clínica los permisos pertinentes para la revisión de las historias clínicas. La realización de este proyecto ha sido aprobada por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) organismo dependiente del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS).

RESULTADOS

RESULTADOS GENERALES

Obtuvimos una muestra de 68 pacientes. La media de edad fue 66 años, mediana 68± 8,5 años. La mayoría de los pacientes fueron hombres (65%).



ANTECEDENTES

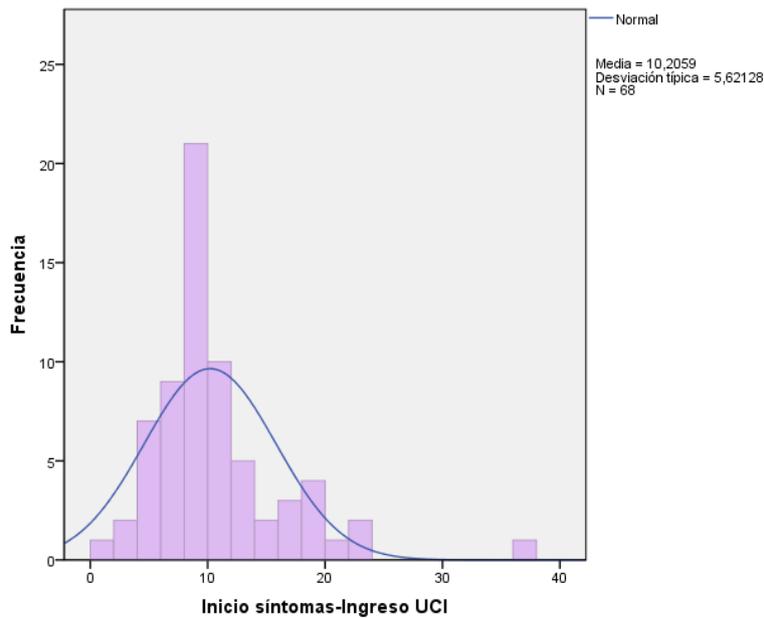
El 85,3% de los pacientes presentaban alguna comorbilidad previa en la que destaca la HTA (51%), DLP (60%), Obesidad (30,9%), DM (29,4%).

SINTOMATOLOGÍA

Los síntomas más importantes fueron la fiebre (94,1%) y la disnea (93%).

El motivo de ingreso fundamental fue la insuficiencia respiratoria (94%). La media de días entre el inicio de los síntomas y el ingreso en UCI fueron 10,2 días. El 80,9% (N=55) de nuestros pacientes precisaron de intubación e inicio de ventilación mecánica no invasiva. El resto, se trataron con terapia de oxigenación de alto flujo.

La puntuación media de la escala APACHE fue de 17 (mínimo 5 y máximo de 38). La puntuación media de la escala SAPS-II fue de 32 puntos.



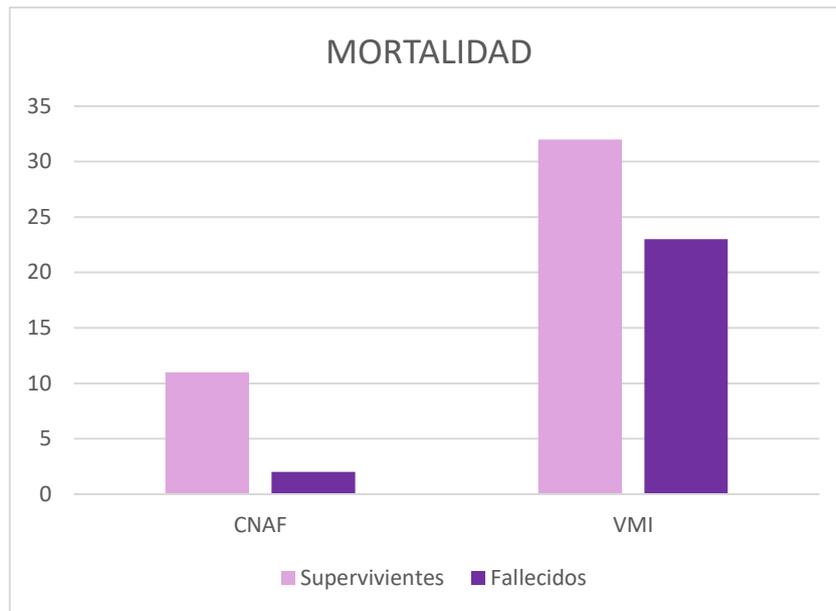
TRATAMIENTO

La gran mayoría recibieron Lopinavir/Ritonavir (92%, N=63), hidroxiclороquina (97,1%, N=66) y azitromicina (63%, N=43). Un 8,8% (N=6) de los pacientes recibieron Remdesivir. En cuanto a inmunomoduladores, el interferón-beta fue usado en el 35% (N=24) de los pacientes, el tocilizumab en el 10,3% (N=70) y el 73% (N=50) recibieron corticoides (un 40% con dosis amplias en bolos). Un 76% de los pacientes recibieron antibioterapia empírica. En cuanto a la anticoagulación, un 20,6% (N=14) recibieron heparina a dosis anticoagulantes, un 3% (N=2) a dosis intermedias y el 76,5% (N=52) restantes, a dosis profilácticas.

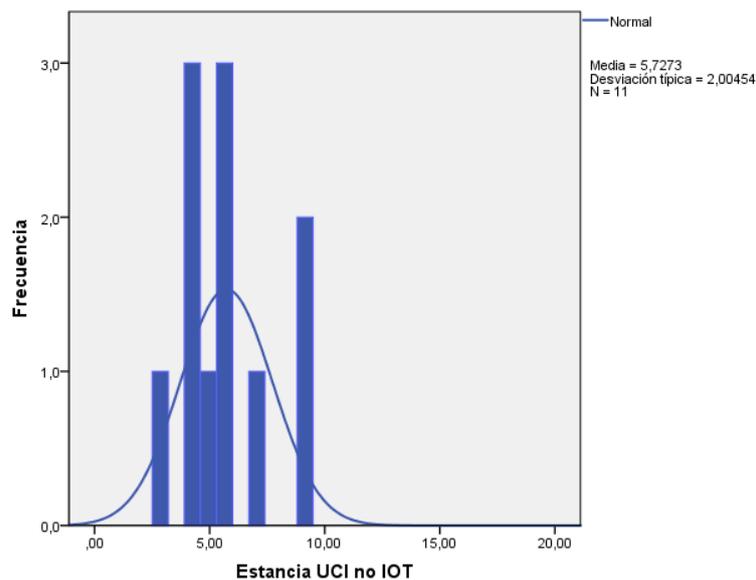
La mayoría de nuestros pacientes se sometieron a ventilación mecánica invasiva. Los pilares de esta ventilación fueron la VM protectora, que se pudo realizar en un 85,5% (N=46) de los pacientes, el uso de relajantes neuromusculares, 74,5% (N=41), y los beneficios de la ventilación en decúbito prono, 63,6% (N=35) de los pacientes ventilados. La mayoría de los pacientes requirieron traqueostomía por ventilación mecánica prolongada (67%, 37 pacientes).

MORTALIDAD

En cuanto a la mortalidad, se observó una mortalidad del 36,8%. Esta mortalidad fue claramente mayor en los pacientes intubados y conectados a ventilación (41,8%), frente a un 15,4% en los pacientes tratados con OTAF ($p < 0.05$)

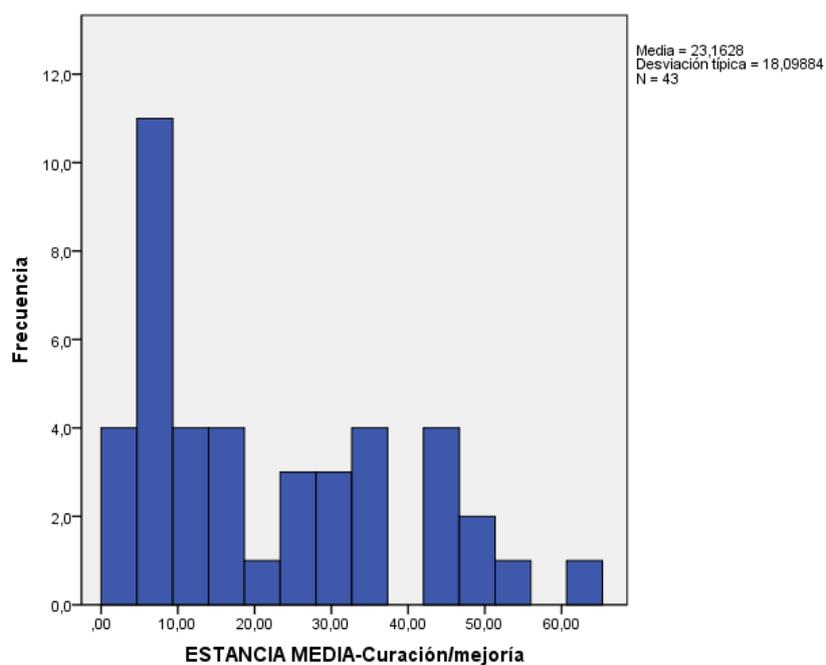
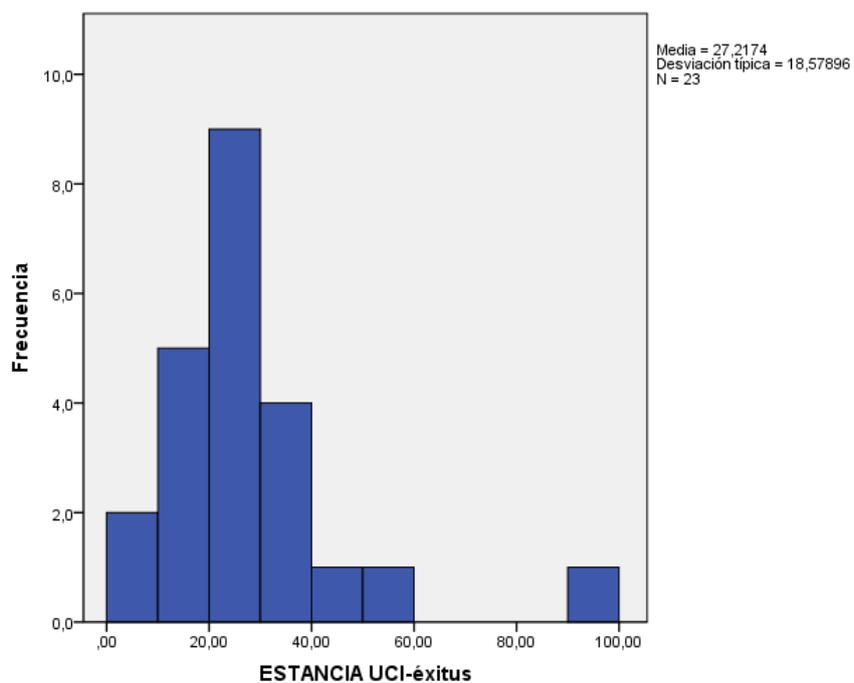


La estancia media de los pacientes en la nuestra unidad, fue de 23,9 días. Este dato también difiere mucho en los pacientes que no precisaron intubación, con una media de 5,7 días de UCI, frente a los 29 días de media de estancia en los pacientes intubados $p < 0,05$. La estancia media siguió una distribución normal.



La estancia media de los pacientes que fueron dados de alta de UCI por mejoría clínica fue de 27,21 y en el caso de los fallecidos, la estancia media fue de 23,16 sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Aquí podemos observar un pico de exitus en la semana tres de ingreso, así como en la segunda gráfica observamos un pico entorno al 5º-10º día que corresponde con los pacientes tratados con CNAF.



COMPLICACIONES

En este trabajo, vamos a centrarnos en las complicaciones encontradas. Se recogieron múltiples complicaciones destacando las complicaciones infecciosas y las trombóticas por su frecuencia y su relevancia en el pronóstico de la infección.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS.

Las infecciones nosocomiales, han sido un problema evidente en el manejo de los pacientes con infección por Sars-Cov-2. Un 67,6% de los pacientes de nuestra muestra, presentaron algún tipo de infección nosocomial.

Un 35,3% (N=24) de los pacientes presentó colonización por gérmenes multirresistentes. Este dato, lo obtuvimos en el cribado semanal de triple frotis (nasal, faríngeo y rectal) realizado en todos nuestros pacientes. Esta colonización no se asoció en el análisis estadístico a aumento en la mortalidad $p=0,2$ ($p>0,05$).

Las infecciones del tracto respiratorio asociadas a ventilación mecánica fueron muy frecuentes. Un 45,6% (N=31) de los pacientes (56,4% si sólo contamos a los pacientes intubados) presentaron traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica TAV. La mortalidad en los pacientes con esta complicación fue de un 35% y no se encontraron diferencias significativas con la mortalidad general de la muestra ($p>0,05$).

Un 30,9% (N=21) de los pacientes cumplieron criterios de neumonía asociada a ventilación mecánica NAVM. Esta cifra, realmente es un 38,2% (21 casos) si solo contamos los pacientes intubados (55 casos). Los pacientes que presentaron NAVM, tuvieron una mortalidad del 57%, frente al 27% de los que no la presentaron; diferencia estadísticamente significativa, $p=0,02$ ($p<0,05$).

Fueron frecuentes las bacteriemias asociadas a catéter, con un 32,4% (N=22) de incidencia. La presencia de esta complicación no se asoció estadísticamente a aumento en la mortalidad ($p>0,05$).

Un 27,9% (N=19) presentaron infección del tracto urinario, todas asociadas a sondaje vesical. Con menos frecuencia se registró un 3% (N=2) de pacientes con diagnóstico de

aspergilosis pulmonar, un 3% (N=2) con diarrea asociada a toxina de *Clostridium difficile* y un 4,4% (N=3) presentaron candidemia. Todas estas complicaciones infecciosas no se relacionaron con la mortalidad de una forma estadísticamente significativa ($p>0,05$).

Un 30,9% (N=21) de los pacientes presentaron un empeoramiento hemodinámico compatible con shock séptico, asociado a estas complicaciones. Esta situación de shock séptico sí que se asoció a un incremento de la mortalidad (estadístico Chi cuadrado $p=0,001$)

	COMPLICACIÓN	MORTALIDAD	SIGNIFICACIÓN
Complicaciones Infecciosas	Colonización MR	29%	$p>0,05$
	TAV	35%	$p>0,05$
	NAVM	57%	$p=0,02$
	Bacteriemia secundaria a catéter	27%	$p>0,05$
	Shock séptico	71,4%	$p=0,001$
	ITU	36%	$p>0,05$
	Diarrea Clostridium	50%	$P<0,05$
	Aspergilosis pulmonar	50%	$p<0,05$
	Candidemia	33%	$p<0,05$

COMPLICACIONES RENALES

La prevalencia en nuestra muestra de fracaso renal agudo (de cualquier gravedad) fue del 42% (N=29). De estos pacientes, 16 (23,5%) necesitaron terapia de reemplazo renal continua, TRRC. La mortalidad fue de un 55% contra el 23% en los pacientes sin disfunción renal, estadísticamente con significación $p=0,007$. Estas diferencias, se acentúan en los pacientes con necesidad de TRRC, presentando una mortalidad del 68%, $p<0,05$.

COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS

El tromboembolismo pulmonar diagnosticado mediante angioTC pulmonar, fue poco frecuente en nuestra muestra con tan solo un 4,4% de los pacientes. No hubo relaciones con la mortalidad.

Un 8,8% de los pacientes presentaron tromboflebitis de catéter venoso central y un 6% de los pacientes presentaron signos de trombosis venosa de extremidades. Hubo dos pacientes que presentaron infarto agudo de miocardio.

Todas estas complicaciones no se asociaron de forma estadísticamente significativa a mortalidad.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Un 10% de los pacientes presentaron algún evento de sangrado mayor. Tuvimos casos de sangrado digestivo, sangrado cerebral, epistaxis graves, hemoptisis y un caso de hematoma sofocante. Esta complicación presentó una relación estadísticamente significativa con la mortalidad ($p < 0.05$), con una mortalidad del 70% en este grupo.

	COMPLICACIÓN	MORTALIDAD	SIGNIFICACIÓN
Complicaciones	FRA	55,2%	$p=0,007$
	TRRC	68,8%	$p=0,002$
	TEP	33%	$p > 0,05$
	TROMBOSIS	30%	$p > 0,05$
	SANGRADO	71,4%	$p=0,04$

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un análisis multivariante con el método simple de introducción de variables. Dicho análisis corrobora los resultados del análisis univariado. La neumonía asociada a ventilación mecánica, el shock séptico, el fracaso renal agudo, el uso de terapia de reemplazo renal y el sangrado mayor, son variables que de forma independiente se asocian a mortalidad.

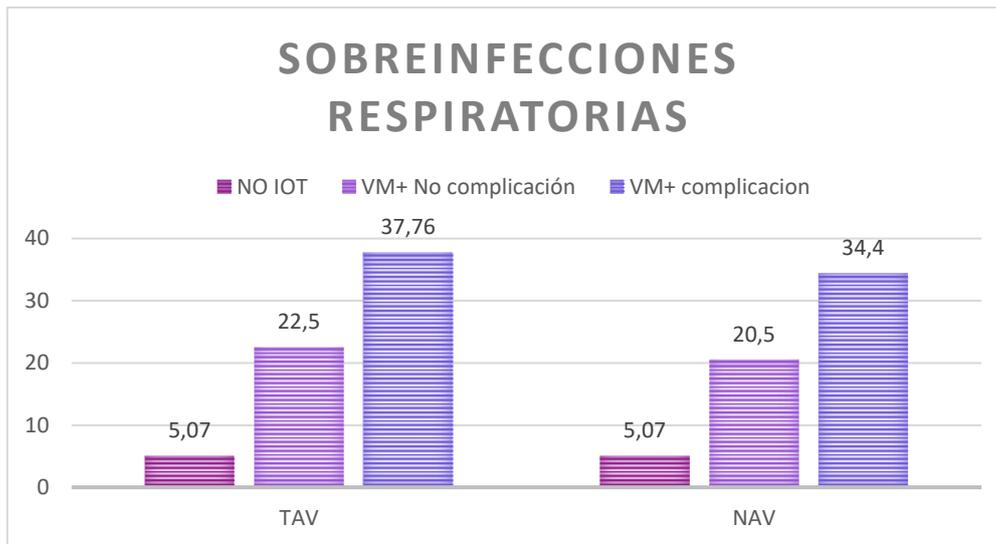
Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	NAVM	5,142	1	,023
		SHOCKSÉPTICOSECUNDARIOASOBREINFECCIÓN	15,219	1	,000
		FRA	6,972	1	,008
		TRRC	8,881	1	,003
		SANGRADOMAYOR	3,889	1	,049
		Estadísticos globales	21,254	5	,001

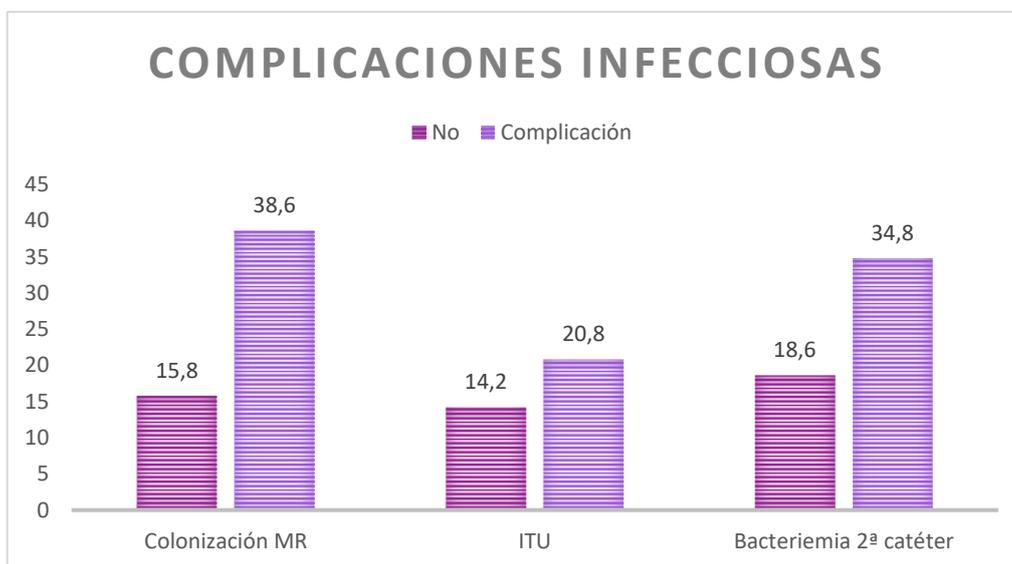
ESTANCIA MEDIA

Estudiamos la relación de las complicaciones con la estancia media de nuestros pacientes. Se realizó una comparación de las medias utilizando el estadístico T de Student.

En el caso de la NAVM hubo diferencias estadísticamente significativas, $p=0.01$. La estancia media en los pacientes que no requirieron ventilación mecánica fue de 5,07 días, los pacientes intubados que no presentaron NAVM 22,52 días y los pacientes que presentaron NAVM 37,7 días. En el caso de la traqueobronquitis, también hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la estancia media, con 20,5 días en los pacientes intubados que no la presentaron frente a 34,4 en los que sí.

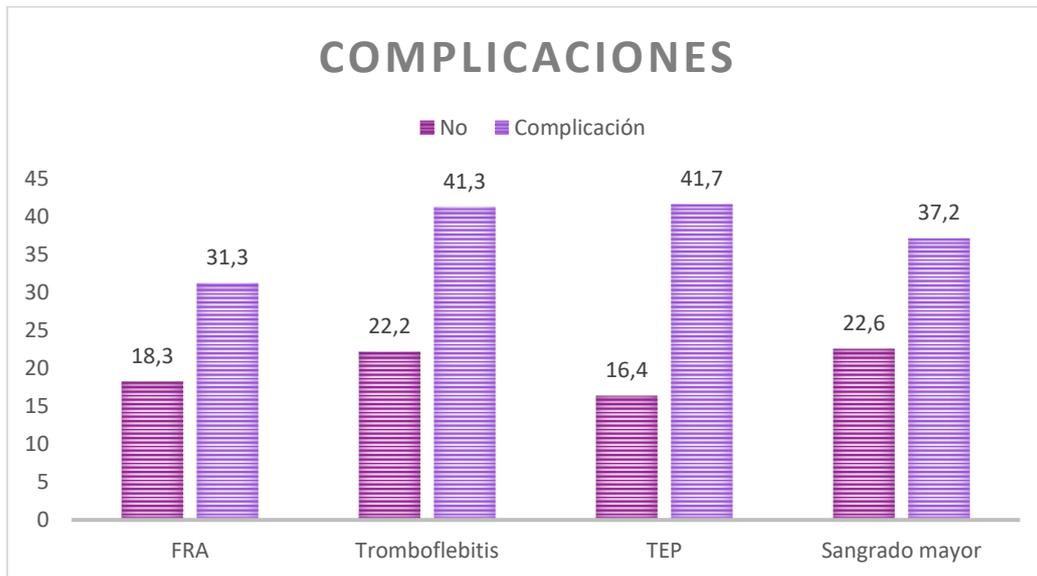


En cuanto al resto de complicaciones infecciosas también contribuyeron en la estancia media de los pacientes. En el caso de la colonización por gérmenes multirresistentes y la ITU se relacionaron con la estancia media de forma estadísticamente significativa. En el caso de la bacteriemia asociada a catéter solo fue relevante en la estancia media en los pacientes intubados. La fungemia, la aspergilosis pulmonar, la diarrea por *Clostridium* no se relacionaron con aumento de los días en UCI de forma estadísticamente significativa $p > 0,05$.

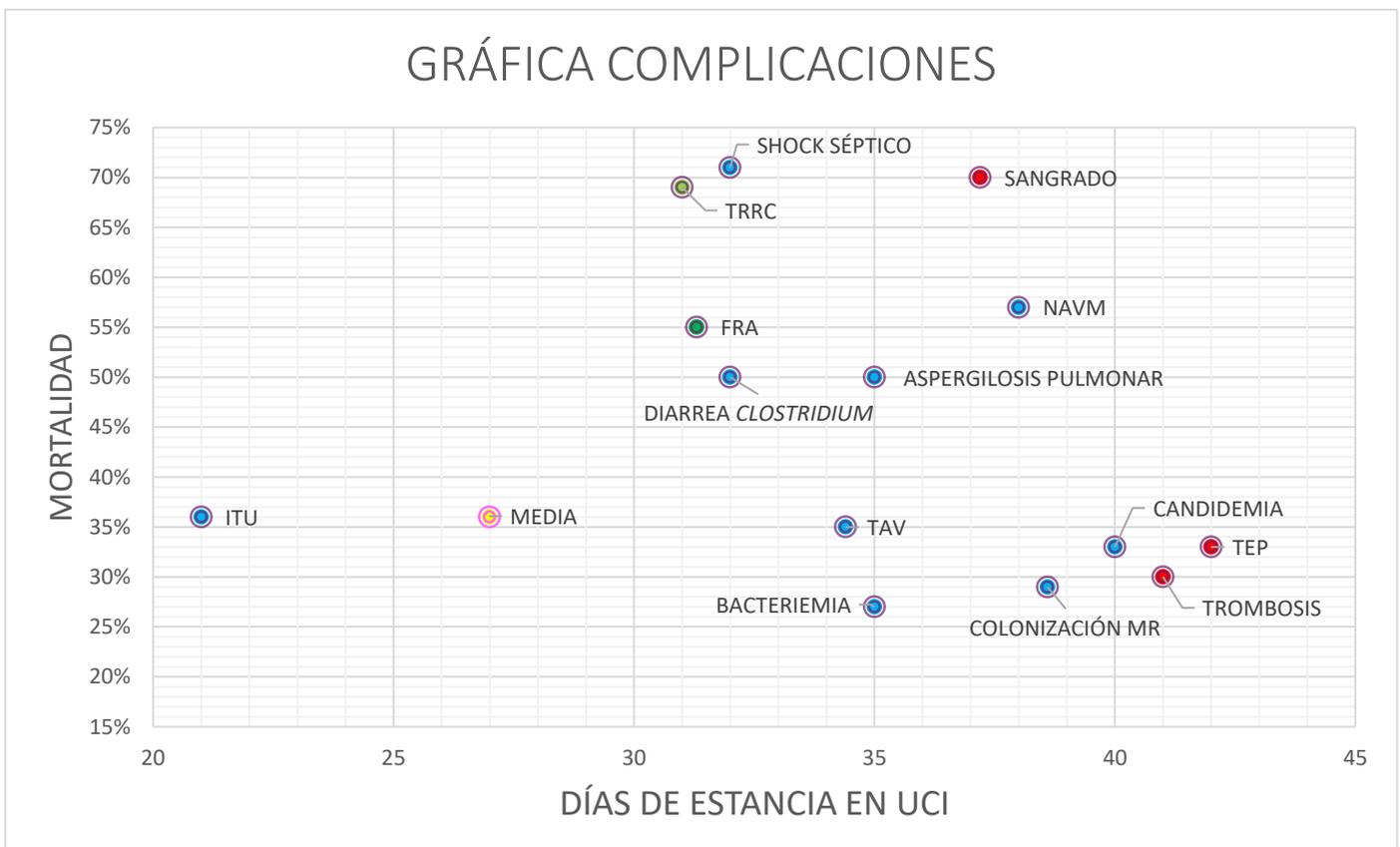


El fracaso renal agudo se relacionó con la mortalidad y también con la estancia media $p = 0,003$. La presencia de tromboflebitis u otras complicaciones tromboembólicas si que se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la estancia media $p = 0,014$.

Las diferencias en el caso del TEP no fueron significativas $p>0,05$. En sangrado mayor también se relacionó con estancia en UCI más prolongada $p=0,045$.



Finalmente, elaboramos esta gráfica que relaciona los datos obtenidos en nuestro estudio de mortalidad y estancia media de los pacientes, con las diferentes complicaciones.



DISCUSIÓN

Las complicaciones son determinantes en la evolución y morbilidad de nuestros pacientes. Este estudio nos parece muy importante ya que nos permite conocer y caracterizar mejor estas complicaciones e intentar mejorar nuestra praxis instaurando los tratamientos pertinentes de forma precoz e intentando mejorar la evolución de los pacientes atendidos.

Creemos que nuestro estudio retrospectivo describe muy bien las características clínicas, la evolución, los tratamientos y las complicaciones sufridas en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos. Además nos permite valorar con datos objetivos la complejidad y la gravedad de la enfermedad COVID-19 en su fase más grave percibida por los clínicos durante esta primera ola.

Igualmente somos conscientes de sus limitaciones, fundamentalmente el relativamente pequeño tamaño muestral aunque creemos que es una limitación comprensible pensado que se trata de una enfermedad de nueva aparición. Aun así es posible que diferencias que no son significativas, si que lo serían con tamaños muestrales mayores. También consideramos una limitación su diseño como retrospectivo, pero también es comprensible que otro enfoque prospectivo en este momento sería inviable.

Obviamente también hay que hacer constancia del marco de auténtica emergencia sanitaria en el que se atendieron a estos pacientes. Sin duda el ingreso, la gravedad y los resultados estuvieron marcados por los criterios de ingreso en UCI.

Nuestros pacientes presentan características similares a otros estudios. La edad se relaciona con peor pronóstico, el sexo predominante es el masculino. Destacan las comorbilidades cardiovasculares en los pacientes con mala evolución. (1,2)

Observamos un curso clínico con una media de 7 días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en UCI similar a otros estudios prospectivos españoles. Por ejemplo en este estudio multicéntrico liderado por el hospital Clinic de Barcelona, obtuvieron una media similar. (9)

El tratamiento de soporte de los pacientes también es común en los estudios. (1,2) La mayoría de los pacientes ingresados en UCI requieren ventilación mecánica invasiva y la

estrategia ventilatoria elegida es la ventilación protectora. Cifras cercanas al 75% requieren relajantes neuromusculares, y más de un 60% requirieron decúbito prono; cifras similares (70% y 62%) se observan en el estudio de Ferrando et al. (9) El curso en las Unidades de Cuidados Intensivos es largo, la mayoría de los pacientes ventilados requieren traqueostomía, y la evolución favorable está marcada por las complicaciones derivadas de la gravedad de los pacientes y de su larga estancia.

Cabe destacar la importante incidencia de infecciones nosocomiales 67,6%. Destacamos las infecciones respiratorias en los pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva con sus dos cuadros caracterizados: la traqueobronquitis y la neumonía asociada a ventilación mecánica. La NAVM se asoció a un aumento de la mortalidad (57%) y de la estancia media. La TAV no se relacionó con aumento en la mortalidad, pero sí con el aumento en los días de estancia en UCI. Se registró una incidencia de 45% de TAV (56,4% en sometidos a VMI) y un 30% de NAMV (40% en pacientes intubados), probablemente algo más de lo que refieren otros estudios similares si bien, en nuestra UCI el porcentaje de pacientes intubados es mayor que el descrito en otras series. Esto se debe a la importante colaboración en nuestro hospital con el Servicio de Neumología que con sus camas de ventilación (y la ampliación de las mismas), han permitido la atención de pacientes tratados con oxigenoterapia de alto flujo con vigilancia estrecha desde planta de hospitalización; ingresando en UCI sólo los pacientes con más probabilidades de intubación orotraqueal. También cabe destacar que la UCI se somete a protocolos de Neumonía Cero que han reducido a lo largo de los años nuestra incidencia de sobreinfecciones, y colonización. Todas estas medidas, que ya están integradas en nuestra práctica clínica habitual, fueron difíciles de implementar durante las semanas con más demanda asistencial de esta oleada. La habilitación de nuevos espacios con limitaciones en su estructura, ha supuesto que gran parte de estos pacientes se trataran en lugares abiertos, sin boxes cerrados, y con dificultad para cumplir los aislamientos de contacto.

El resto de complicaciones infecciosas no se relacionaron con aumento de mortalidad aunque la ITU y la colonización por gérmenes multirresistentes sí que se relacionan con mayor estancia media. Los pacientes que desarrollaron shock séptico de cualquier origen, tuvieron mayor mortalidad (70%). Esta relación entre mortalidad y shock séptico

se repite en varios estudios. Nuestros pacientes presentaron una incidencia de Aspergilosis pulmonar inferior a la reportada por otros grupos. Esto puede deberse a la epidemiología de nuestro hospital y probablemente a un infradiagnóstico relacionado con la limitación de la realización de fibrobronoscopias y toma de muestras como lavado broncoalveolar. La reducción en la realización de esta prueba invasiva, se debe a estar desaconsejada de forma rutinaria en estos pacientes por el gran peligro de aerosolización.

El fracaso renal también es una complicación frecuente y que se relaciona con la mortalidad en numerosos estudios.(1,9,13,28) Además su gravedad, también se relaciona con mayor mortalidad, llegando a su máximo en los pacientes que necesitan terapia de reemplazo renal. Estudios refieren mortalidad del 50% en los pacientes con FRA y alcanzan el 70% en los pacientes que necesitaron TRRC. En nuestra muestra esto también se cumplió y tuvimos una mortalidad del 55% en los pacientes con FRA y 68% en los pacientes con TRRC. Además afectó de forma significativa a los días de ingreso en UCI.

Las complicaciones tromboembólicas fueron caracterizadas rápidamente desde el inicio del descubrimiento de la enfermedad. Un importante metanálisis muestra incidencias de fenómenos trombóticos venosos del 27% y de un 20% en el caso de TEP en los pacientes en UCI. En nuestro estudio encontramos una prevalencia del 4,4% de tromboembolismo pulmonar que choca con las incidencias de este metaanálisis. (34). En otros estudios españoles, la incidencia de TEP en la UCI se sitúa en el 10%. Estas cifras bajas pueden reflejar infradiagnóstico de esta entidad debido a la limitación de movilidad de los pacientes por la inestabilidad respiratoria. El TEP no se relacionó con mayor mortalidad ni con mayor estancia en UCI (con una mortalidad del 33% y una estancia media de 41 días $p>0,05$).

Consideramos importante el dato consistente en que las complicaciones hemorrágicas se dieron en un 10% de los pacientes. Estas se relacionaron con estancia media más larga y con mayor mortalidad. En otras series encontramos prevalencias más bajas como en el estudio de Ferrando et al, que describen un 7%. En nuestra muestra, estos sangrados no se relacionaron con la profilaxis con dosis medias de heparina pero si con la anticoagulación terapéutica, así como con el tratamiento con ECMO-VV. Es posible

que se deba a una sobredosificación de anticoagulantes. De hecho, actualmente se recomienda búsqueda de las complicaciones embólicas tanto arteriales como venosas e iniciar anticoagulación en los pacientes en los que aparezcan.

La mortalidad en nuestra muestra fue de 36%, con un 42% en los pacientes intubados. Estas cifras son similares a otros estudios retrospectivos españoles que sitúan su mortalidad en torno al 50% en intubados. Otros estudios hablan del 26% como el retrospectivo de Lombardía o un 30% pero no diferencian entre los pacientes que necesitan ventilación mecánica. Hay estudios iniciales en Wuhan que hablan de un 90% de mortalidad en intubados y estudios americanos que también superan el 80% de mortalidad en este grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

Estudio retrospectivo unicéntrico basado en la infección por Sars-Cov-2 grave que precisan ingreso en UCI. Se centra en las complicaciones presentadas y en la relación de las mismas con el curso clínico de los pacientes en términos de mortalidad y estancia media.

En este estudio la presencia de neumonía asociada a ventilación mecánica, el desarrollo de shock séptico, el sangrado mayor, el fracaso renal agudo y la terapia de reemplazo renal se asociaron con mayor mortalidad y con mayor estancia media. La traqueobronquitis infecciosa, la colonización por gérmenes multirresistentes y la infección urinaria no se asociaron de forma significativa con la mortalidad pero sí con una estancia mayor en nuestra unidad. Las complicaciones trombóticas se relacionaron con mayor estancia en UCI. El tromboembolismo pulmonar presentó una incidencia baja en nuestra muestra y no significó aumento de mortalidad ni estancia media.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* *Lancet* 2020. p. 1054-62.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
3. Zubair A, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilia D, Spidich S. *Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the age of Coronavirus Disease 2019.* *JAMA Neurology.* 2020.
4. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. *Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019.* *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358-64.
5. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, Hibbert KA, Hardin CC. *Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1560–1564.
6. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, Li MD, Witkin A, Rodriguez-Lopez JM, Shepard JO, Little BP. *Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT.* [published online April 30, 2020]. *Lancet Infect Dis*
7. Brosnahan SB, Jonkman AH, Kugler MC, Munger JS, Kaufman DA. *COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(11):2586-97.
8. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. *Severe Covid-19.* *N Engl J Med* 2020.
9. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, et al. *Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: a prospective, cohort, multicentre study.* *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2020 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.redare.2020.07.001
10. Rawson TW, Moore LSP, Zhu N, et al. *Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing.* *Clin Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa530. [Online ahead of print].
11. *Guidelines. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines.* [Online].; 2020. Available from: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
12. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJ. *Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: Multiple potential mechanisms.* *Circulation.* 2020.
13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area.* *JAMA.* 2020; 323(20):2052-9.

14. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region — case series. *N Engl J Med.* 2020; 382:2012–2022.
15. Alhazzani W, Møller M, Arabi, Y. Loeb M, Gong M.N, Fan E. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46, 854–887
16. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med* 2020;46: 1099–1102.
17. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians?. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:356-360.
18. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA* 2020; 323:2329-2330. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
19. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):28
20. Extracorporeal Life Support Organization. ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. [Online].; 2020. Available from: <https://www.else.org/COVID19.aspx>.
21. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.*(2020)382:1787–9
22. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9 pmid: 32423584
23. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo YS, Appiah JA, Agoritsas T, et al. Remdesivir for severe Covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020 Jul 30;370:m2924.
24. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; published online May 22.
25. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Dexamethasone in ARDS network. Lancet Respir Med.* 2020;8:267-276.
26. Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, et al. SEDAR-SEMICYUC consensus recommendations on the management of haemostasis disorders in severely ill patients with COVID-19 infection. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2020;67:391-399.
27. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region — case series. *N Engl J Med.* 2020; 382:2012–2022.

28. Serrano-Martínez JL, Machado-Casas JF, Redondo-Orts M, Manzano-Manzano F, Castaño-Pérez J, Pérez-Villares JM. Characteristics and results of a series of 59 patients with severe pneumonia due to COVID-19 admitted in the ICU. *Med Intensiva*. 2020.
29. Wang Y, Shi L, Yang H, Duan G, Wang Y, 2020. Acute kidney injury is associated with the mortality of coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 92: 2335–2337
30. Ronco C RT, Husain-Syed F. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 738–742.
31. Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, Douglas A, McGuire SP, Kinnaman G, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):e783-e90.
32. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurol. Scand*. 2020;142:14–22
33. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region Italy. *JAMA*. 2020;323:1574-81.
34. *Procedimiento general de Atención Sanitaria al COVID en Aragón. Gobierno de Aragón. Versión 1/10/2020.*