

5. Perfil clínico de comorbilidades, mortalidad y predictores de ingreso en la UCI en pacientes con SARS-CoV-2

CLINICAL PROFILE OF COMORBIDITIES, MORTALITY AND PREDICTORS OF ADMISSION TO THE ICU IN PATIENTS WITH SARS-COV-2

Melissa Hernández Rodríguez

Graduada en Enfermería por la Universidad de La Laguna.

RESUMEN

A día 16 de diciembre de 2020 se ha notificado un total de 1.539.594 casos por COVID-19 en toda España, de los cuales: 7.975 han precisado ingreso en la UCI (0,5%), y un total de 19087 han fallecido. Esta revisión bibliográfica pretende realizar una recopilación de aquellos artículos, documentos e investigaciones desde el inicio de 2020 publicadas en diferentes bases de datos y revistas científicas, de aquellos pacientes que ingresan en la UCI por COVID-19 relacionando, por tanto, dicho empeoramiento clínico con las diversas características, comorbilidades y tasa de mortalidad, con el fin de obtener un perfil clínico que nos permita una predicción probable de ingreso en la UCI en pacientes con SARS-CoV-2. Por tanto, el objetivo principal de la revisión tratará de definir las comorbilidades, signos clínicos y parámetros de laboratorio más prevalentes en pacientes en estado crítico y fallecidos por SARS-CoV-2. Se halló que una fuerte asociación entre el ingreso en la UCI y la mortalidad de pacientes COVID-19: Con al menos, 1 comorbilidad previa, siendo la más frecuente la hipertensión o las enfermedades cardiovasculares; varón, de edad avanzada; con elevación considerada de la PCR, fibrinógeno, dímero D, troponina y enzimas hepáticas; con un marcado descenso de linfocitos, glóbulos blancos y albúmina; una glucemia > 180 mg/dl; una saturación inferior al 88% con insuficiencia respiratoria, y el requerimiento de VMI.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, comorbilidades, UCI, mortalidad, crítico, parámetros, perfil, antecedentes.

ABSTRACT

To day of 2020 December 16, there have been reported 1,539,594 cases of COVID-19 in Spain, of which: 7,975 have required admission to the ICU (0.5%), and a total of 19,087 have

died. This bibliographic review aims to compile a compilation of those articles, documents and research published in different databases and scientific journals since the beginning of 2020, of those patients admitted to the ICU for COVID-19, thus relating said clinical worsening with the various characteristics, comorbidities and mortality rate, in order to obtain a clinical profile that allows us a probable prediction of admission to the ICU in patients with SARS-CoV-2. Therefore, the main objective of the review will try to define the most prevalent comorbidities, clinical signs and laboratory parameters in critically ill patients who died from SARS-CoV-2. It was found that a strong association between admission to the ICU and mortality of COVID-19 patients: With at least 1 previous comorbidity, the most frequent being hypertension or cardiovascular diseases; male, elderly; with a considered elevation of CRP, fibrinogen, D-dimer, troponin, and liver-enzymes; with a marked decrease in lymphocytes, white blood cells and albumin; a blood glucose > 180 mg/dl; a saturation lower than 88% with respiratory failure, and the requirement of IMV.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, comorbidities, ICU, mortality, critical, parameters, profile, personal history.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes: SARS-CoV-2

El 31 de diciembre de 2019, se notificaron en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China) 27 casos de neumonía de etiología desconocida, a lo que posteriormente las autoridades del país identificarían en enero de 2020 lo que hoy conocemos como SARS-CoV-2, un nuevo tipo de coronavirus y agente causal de este brote, que finalmente fue declarado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una *Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional* (ESPII) a finales de ese mismo mes.⁽¹⁾

Los coronavirus son miembros de la familia Coronaviridae, y, a su vez, de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, la cual comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* (según su estructura genética), de los cuales, los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan sólo a mamíferos y suelen ser los responsables de las infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales.

Hasta la llegada del SARS-CoV-2 (suponiéndose el séptimo coronavirus asilado y capaz de provocar infecciones en humanos) se conocían 6 coronavirus en humanos: HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1 (responsables de un número importante de infecciones leves del tracto respiratorio superior en adultos inmunocompetentes, pudiendo causar cuadros más graves a niños y ancianos).

Además, encontramos el *Síndrome Respiratorio Agudo Severo* (SARS) – China 2002 y el *Síndrome Respiratorio del Medio Oriente* (MERS) – Arabia Saudí 2012, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, responsables de infecciones epidémicas respiratorias graves con gran

repercusión internacional por su alta morbilidad y mortalidad. ⁽²⁾

Este nuevo coronavirus “SARS-CoV-2” pertenece, en concreto, al coronavirus tipo beta, con envoltura, y de morfología redonda y ovalada, generalmente polimórfico, de 60 – 140 nm de diámetro. Es significativamente diferente genéticamente en comparación a los dos nombrados anteriormente (SARSr-CoV-1 y MERSr-CoV). Investigaciones actuales citan una homología superior al 85% con el coronavirus similar al SARS de murciélago (bat-SL-CoVZC45).

Se ha confirmado que el mecanismo de unión al receptor de la infección de las células huésped por el nuevo coronavirus es la unión de la proteína S a la proteína 2 de la enzima convertidora de angiotensina humana (ACE2), que interviene en la regulación de presión arterial, la cual se halla presente no sólo en el epitelio respiratorio (sitio típico para la entrada del virus), sino también en diferentes tejidos como el corazón, riñones, hígado, páncreas, y tracto intestinal; pudiendo afectar y causar inflamación, por tanto, de múltiples órganos, originando diferentes síntomas clínicos y valores anómalos de laboratorio que se combinan generando un proceso de enfermedad más grave. ⁽⁴⁾

Los síntomas iniciales de COVID-19 no son específicos, se presentan con fiebre y tos seca, pudiendo resolverse espontáneamente o progresar hacia una dificultad respiratoria, disnea y neumonía, pudiendo generar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia renal, disfunción de la coagulación, insuficiencia orgánica y hasta la muerte. ⁽⁵⁾

Es decir, se caracteriza por un espectro de presentaciones clínicas que difieren mucho en severidad, pudiendo ir desde una infección asintomática o leve del tracto respiratorio superior, hasta una infiltración celular pulmonar inflamatoria progresiva, hipoxemia grave y desarrollo de un SDRA (o fenómeno similar), donde un subconjunto de estos pacientes progresará a insuficiencia multiorgánica y muerte. ⁽⁶⁾

En Europa, los síntomas más frecuentes han sido: Fiebre (47%), tos seca o productiva (25%), dolor de garganta (16%), astenia (6%) y dolor (5%).

Concretamente en España, los síntomas más frecuentes han sido: *Fiebre o reciente historia de fiebre* (68,7%), *tos* (68,1%), *dolor de garganta* (24,1%), *disnea* (31%), *escalofríos* (27%), *vómitos* (6%), *diarrea* (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%).

Otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas, así como posibles complicaciones clínicas incluyen: neurológicos: mareo, alteración del nivel de conciencia, ACV, ataxia, epilepsia, neuralgia y también se han descrito casos del Síndrome Guillain-Barré; cardiológicos: fallo cardíaco o daño miocárdico agudo; oftalmológicos: ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño y congestión conjuntival; otorrinolaringólogos: dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto; dermatológicos: erupciones tipo rash principalmente en el tronco, erupciones urticarias vesiculosas similares a la varicela o púrpura; hematológicos: fenómenos tromboticos que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardíaca, muerte súbita, embolismos, TVP, o mayor incidencia de sangrados.

Se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona a través de diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto e inhalación de gotas y aerosoles respiratorios, emitidos por una persona contagiada, hasta las vías respiratorias de una personas susceptible; sin embargo, también se puede producir contagio indirecto a través del contacto con las manos u objetos contaminados de secreciones respiratorias de la persona infectada hacia las mucosas de las vías respiratorias y conjuntiva del susceptible.

Por otro lado, puede haber transmisión vertical a través de la placenta, aunque poco frecuente, así como otras vías de transmisión muy improbables sin existencia de evidencia científica hasta la fecha: Orina, heces o semen de personas infectadas.

En cuanto al período de incubación, ésta se sitúa en una media de 5,1 días; a los 11,7 días el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas, y el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación (si la enfermedad ha sido leve) es de 2 semanas (de 3 a 6 semanas cuando ha sido grave o crítica).

El tiempo entre el inicio de los síntomas hasta la instauración de síntomas graves (como hipoxemia) es de 1 semana (de 2 a 8 semanas hasta que se produce el fallecimiento), y el período de transmisibilidad se situaría fundamentalmente durante la primera semana de la presentación de los síntomas, es decir, desde 2 o 3 días antes hasta 7 u 8 días después (en casos leves), siendo, en aquellos casos graves más intensa y duradera. ⁽²⁾

Por último, en cuanto a su letalidad, un estudio llevado a cabo por investigadores del *Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III* (ISCIII), revela que la letalidad de la infección por SARS-CoV-2 en población no institucionalizada en España se sitúa entre un 0,8 y un 1,1%. ⁽⁷⁾

Situación epidemiológica a nivel mundial

Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta el 10 de diciembre de 2020 se han notificado *68.165.877 casos acumulados confirmados* y *1.557.385 defunciones en todo el mundo*. Según los datos aportados por la Organización Mundial de la Salud, las regiones de las Américas (43%) y Europa (31%) representan un 73% del total de casos, y un 79% del total de las defunciones. ⁽⁸⁾

Situación epidemiológica en España

Tras los meses de febrero y principios de marzo, con el empeoramiento de la situación epidemiológica dado el incremento del número de casos y transmisión comunitaria en algunas zonas de España, se progresó hacia una contención reforzada en las medidas de prevención y control de transmisión del SARS-CoV-2; paralelamente, el 11 de marzo, la OMS pasó a declarar la situación de pandemia de COVID-19, forzando el requerimiento de establecer medidas urgentes para hacer frente a la propagación y reducción del impacto de la misma, y generando la aprobación por parte del Gobierno de España de un Real Decreto (463/2020) que manifiesta un estado de alarma para la

gestión de la situación de emergencia sanitaria ocasionada por esta pandemia y la precisión de reforzar el Sistema Nacional de Salud. ⁽¹⁾

A partir del 11 de mayo de 2020 entra en vigor la nueva Estrategia de Vigilancia y Control de la pandemia COVID-19, motivo por el cual cada Comunidad Autónoma suministra información a la RENAVE (*Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*), obteniendo y notificando tras ello un informe con el análisis de los casos de COVID-19 en España.

No obstante, para conseguir una información completa de cada caso, cada Comunidad Autónoma debe realizar sucesivas actualizaciones de la información de dichos casos. Con esta vigilancia se pretende conseguir los siguientes objetivos:

- Conocer la incidencia de la enfermedad de manera consistente, evolución de la pandemia y nivel de gravedad de los casos.
- Obtener los indicadores que informarán sobre la situación epidemiológica de la pandemia y su consecutiva distribución geográfica en el país.
- Obtener información conveniente que pueda guíe una respuesta precoz ante la epidemia de COVID-19.

Tras y desde el 10 de mayo se ha realizado un análisis con todos los casos notificados a la *Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*. Para la presentación de los casos se ha usado como referencia la fecha de inicio de los síntomas de cada uno, o, en su defecto, la fecha de diagnóstico menos 3 días (mediana entre la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de diagnóstico); por último, en aquellos casos asintomáticos se ha utilizado la fecha de diagnóstico.

A día 16 de diciembre de 2020 (y posterior al 10 de mayo del mismo año), se han notificado a la RENAVE un total de 1.539.594 casos en toda España, de los cuales: 94832 han precisado hospitalización (un 6,2%), 7975 ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (0,5%), así como un total de 19087 han fallecido (1,2%).

Por otro lado, distribuyendo las cifras por grupos de edad, se ha producido una mayor incidencia entre los 15 y 29 años (21% de los casos), obteniendo un 67% de los casos entre los 15 y 59 años; el grupo de edad con mayor tasa de hospitalización se sitúa a partir de los 80 años de edad, sin embargo, se ha producido un mayor número de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos entre los 60 y 69 años; por último, al igual que la tasa de hospitalización, el mayor número de defunciones se han originado a partir de los 80 años, observando mayor índice de mortalidad según aumenta la edad (a excepción de los menores de 2 años, que presentan mayor mortalidad que aquellos entre 2 y 4 años).

Por tanto, se observa y concluye que la hospitalización por COVID-19 en España aumenta con la edad, presentando mayor riesgo de ingreso los mayores de 80 años en relación al resto de grupos de edad.

El 52,5% de los casos se dieron en mujeres, y la mediana edad de los mismos es de 41 años. A pesar de este dato y con respecto a su distribución por sexo y edad, en España los casos de COVID-19 se presentan en mayor medida entre los hom-

bres de 15 a 39 años, en mujeres de 15 a 49 años, y en mayores de 89 para ambos sexos especialmente en mujeres.

La Comunidad Autónoma que ha notificado más casos hasta la fecha anteriormente expuesta es Madrid, seguido de Cataluña y Andalucía; sin embargo, es ésta última la que presenta mayor tasa de hospitalizados, seguido de Madrid. Andalucía también se posiciona como la Comunidad Autónoma con mayor número de ingresos en la UCI por COVID-19 (seguido de la Comunidad Valenciana) y defunciones (seguido de Madrid). ⁽⁹⁾

La pandemia por COVID-19 "ha causado una crisis sanitaria sin precedentes" en 2020. La gran cantidad de pacientes atendidos por los sistemas sanitarios de aquellos países con mayor incidencia de casos ha generado que éstos se vieran sobrepasados desde el inicio, forzando la implementación de estrategias tanto asistenciales como organizativas en todos los niveles de estos sistemas sanitarios (atención primaria, urgente hospitalaria y prehospitalaria y hospitalización tanto convencional como en las unidades de cuidados intensivos – UCI, así como en otros centros o unidades alternativas).

Asimismo, el propio sistema sanitario también se ha mostrado débil durante la pandemia en cuanto a la dotación de las herramientas, equipamiento e instalaciones necesarias para hacerle frente a la misma, para asegurar un adecuado y efectivo tratamiento al paciente contagiado por COVID-19, así como para la protección del propio profesional sanitario y a la prevención de la propagación del virus dentro del propio sistema sanitario.

Ante un sistema sanitario desbordado, uno de los problemas principales suscitados ha sido la adjudicación de camas en la Unidad de Cuidados Intensivos para aquellos pacientes con empeoramiento clínico. En España, durante el período pandémico se desplegaron hasta un 300% más de camas de pacientes críticos en los hospitales, lo que precisó de la instauración de protocolos para la adjudicación de camas en la UCI, generando un escenario con gran debate a la hora de tomar la decisión de admitir o no pacientes en dicha unidad de cuidados críticos y de la potencial responsabilidad médica cuando pacientes con COVID-19 fallecen sin acceder a la UCI. ⁽¹⁰⁾

Justificación y aplicabilidad de la tesina

Por todo lo anteriormente expuesto, esta revisión bibliográfica pretende realizar una recopilación de aquellos artículos, documentos e investigaciones científicas de aquellos pacientes que ingresan en la UCI por COVID-19 relacionando, por tanto, dicho empeoramiento clínico con las diversas características, comorbilidades y mortalidad de dichos pacientes, con el fin de obtener un perfil clínico que nos permita una predicción de probable ingreso en la UCI en pacientes con SARS-CoV-2.

Tal y como cita un artículo hallado "comprender los factores asociados con la gravedad de la enfermedad COVID-19, podría respaldar la identificación temprana de pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad, informar de las actividades de prevención y control, y reducir potencialmente la mortalidad". ⁽⁵⁾

Sin embargo, la revista científica “*Medicina Intensiva*” de la *Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias*, en una de sus publicaciones de diciembre de 2020, concluye que “*si bien existen datos de observación en curso y emergentes de China, Europa y Reino Unido sobre las características de los pacientes que ingresan en la UCI, aún no está claro y sigue siendo una cuestión urgente cómo identificar a los pacientes que probablemente necesiten altos niveles de apoyo para cuidados intensivos*”. Por tanto, la recopilación de esta revisión pretende resumir aquellos hallazgos y datos preexistentes, así como la extracción de conclusiones pertinentes.⁽⁶⁾

Esta revisión se encuadra, por consiguiente, en el ámbito epidemiológico y bioestadístico, el cual puede tener gran impacto en la organización y gestión de servicios sanitarios, así como en la evaluación de dichos servicios sanitarios y calidad asistencial futura.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Definir las comorbilidades, signos clínicos y parámetros de laboratorio más prevalentes en pacientes en estado crítico y fallecidos por SARS-CoV-2.

Objetivos específicos

- Determinar la comorbilidad más prevalente en pacientes en estado crítico o fallecidos por COVID-19.
- Identificar las variables no modificables (edad, sexo y raza) que suscitan mayor riesgo de ingreso en la UCI por COVID-19.
- Identificar las variables no modificables (edad, sexo y raza) que suscitan mayor riesgo de mortalidad por COVID-19.
- Establecer un perfil clínico común que requiera de cuidados intensivos por COVID-19.

METODOLOGÍA

Para la redacción de los siguientes resultados, fue llevada a cabo una revisión sistemática de documentos y estudios científicos entre los meses noviembre y diciembre de 2020. En primer lugar, se establecieron los descriptores:

DeCS	MeSH
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2
COVID-19	COVID-19
Comorbilidades	Comorbidity
Factores	Factors
Personales	Personal
Mortalidad	Mortality / Death rate
Historia	Personal history
Perfil	Profile

DeCS	MeSH
Clínico	Clinical
Predictores	Predictors
UCI	ICU
Unidad de Cuidados Intensivos	Intensive Care Unit
Antecedentes	Background / Record
Epidemiología	Epidemiology
Situación	Situation
Gravedad	Severity
Ingreso	Entrance
Laboratorio	Laboratory
Incidencia / Impacto	Incidence / Impact
Fallecidos	Deceased
Paciente	Patient
Criterios	Standard / View
Pronóstico	Forecast / Prognostic
España	Spain

En segundo lugar, primeramente, se procedió a realizar una búsqueda libre mediante “*Google Académico*” y *Google*, con la finalidad de encontrar artículos científicos o documentos reglados y de entidades oficiales tales como el *Ministerio de Sanidad, el Gobierno de España o la Organización Mundial de la Salud (OMS)*, las cuales proporcionarán datos acerca de la situación epidemiológica, tanto global como nacional.

Tras ello, se comenzó una búsqueda por diferentes bases de datos: PubMed, MEDLINE, Scielo, Dialnet, CINAHL y MEDES. Sin embargo, tras saturación de datos por parte del PubMed y la repetición de artículos científicos idénticos en otras bases de datos ya nombradas, se procedió al cese de la búsqueda mediante las mismas.

Por último, dado que el ámbito en el que se encuadra esta revisión bibliográfica se sitúa específicamente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se procedió a centrar dicha búsqueda de artículos científicos en las revistas de “*Medicina Intensiva*” y en la “*Revista Clínica Española*” (*Sociedad Española de Medicina Interna, Crítica y Unidades Coronarias*), en las cuales se hallaron artículos más específicos en el ámbito territorial español; también se realizó una búsqueda en la revista BMJ.

La tabla de búsqueda (excluyendo aquellas bases de datos finalmente no usadas tras saturación de datos y similitud de artículos) es la siguiente:

BUSCADOR	LIMITACIONES	RESULTADOS	VÁLIDOS	FECHA DE BÚSQUEDA
Búsqueda libre	"since 2020" AND "Covid"	—	3	Nov 2020
PubMed	"1 año" AND "Critical Care" AND "Covid" AND "Personal history" AND "Full text"	126	18	Dic 2020
Rev. Medicina Intensiva	"Covid" AND "Full text" AND "1 año"	55	5	Dic 2020
Rev. SEMI	Búsqueda libre; "España"	1	1	Dic 2020
Rev. BMJ	"Letalidad" AND "Covid"	3	1	Dic 2020

Como es visible, a pesar de que en las otras bases de datos fueron usados más *Operadores Booleanos*, en aquellas búsquedas válidas, el más característico fue "AND".

En cuanto a los criterios de inclusión destacan aquellos artículos que, obviamente, se hallan realizado desde el primer caso notificado de COVID-19, y, por lo tanto, y dada la fecha de redacción de este manuscrito, se puede acotar a los artículos publicados en 2020 (1 año de antigüedad). Se incluyen todos los artículos internacionales que hayan investigado acerca de los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos con COVID-19, sin discriminar en sexo, edad o condición clínica previa.

Se han excluido, por tanto, aquellos artículos que única y exclusivamente hablen de la infección por SARS-CoV-2 y/o evalúen aquellos pacientes hospitalizados sin precisar cuidados críticos.

Como principal limitación del estudio encontramos un bajo y diversificado abanico de estudios acerca del tema principal de esta revisión bibliográfica (debido a la situación pandémica evidente y su inminente y candente instauración). Asimismo, tampoco se halló ningún artículo del ámbito pediátrico que tratara la piedra angular de la revisión.

En el siguiente manuscrito, el cual sostiene los resultados obtenidos mediante la búsqueda y análisis de documentos y estudios científicos, se ha tratado de especificar el lugar de procedencia y realización del mismo, para futuras comparaciones sociodemográficas en función al perfil clínico de los pacientes hospitalizados en la UCI en función al país de procedencia.

RESULTADOS

En una investigación de cohorte prospectivo en la ciudad de Nueva York publicada el 22 de mayo de 2020, con una participación de 5279 pacientes con COVID-19 analizaron tres resultados primarios tras la enfermedad: Pacientes hospita-

lizados, el alta a otra unidad no crítica / muerte entre los pacientes hospitalizados, y, por último, aquellos pacientes con enfermedad crítica (entendiéndose como una combinación de cuidados en la UCI, uso de ventilación mecánica, traslado a la unidad de cuidados paliativos o muerte); de éstos, 990 experimentaron enfermedad crítica, de los cuales 647 requirieron de ventilación mecánica, 102 no requirieron de ventilación mecánica, 241 fueron dados de alta a una unidad de cuidados paliativos o fallecieron sin cuidados intensivos ni ventilación mecánica.

Los pacientes con enfermedad crítica presentaban hipoxia y tenían niveles iniciales más altos de PCR (proteína C reactiva), dímero D, ferritina, procalcitonina y troponina; entre 58 y 78 años, con una mediana de 68 años (aunque se dieron 91 ingresos en la UCI entre los 19 y 44 años, y 327 de 990 pacientes críticos tenían una edad igual o superior a los 75 años); 656 de 990 fueron hombres; pacientes de etnia blanca no hispanos e hispanos. De los 990 pacientes críticos: 44 eran fumadores actuales y 236 exfumadores; 324 presentaban un IMC entre 25-29, 304 un IMC entre 25 y 29,9, y 266 un IMC < 25; 833 presentaban una condición crónica preexistente y 761 una condición cardiovascular: 680 con hipertensión, 465 con hiperlipidemia, 389 con diabetes, 277 con arteriopatía coronaria, 259 con Enfermedad Renal Crónica (ERC), 189 con insuficiencia cardíaca, 169 con asma o EPOC, y 138 con cáncer.

De los mismos 990 pacientes críticos, 313 presentaban una temperatura igual o superior a los 38°, y 289 una saturación de oxígeno inferior al 88% (la mediana de la totalidad de pacientes se encuentra en 92%). El tiempo de estancia se situó, en la UCI, entre 5 – 17 (mediana de 9) días en aquellos pacientes que fueron dados de alta o fallecidos, y de entre 32 – 40 (mediana de 36) días que permanecieron aún ingresados en la UCI. Por tanto, entre los pacientes ingresados dicho hospital por COVID-19, los factores más asociados con la enfermedad crítica fueron: La edad (entre los 65 y 74 años, y acusadamente en aquellos de 75 años o más), aumento del IMC, sexo masculino, diabetes, insufi-

ciencia cardíaca, saturación al ingreso menor del 88%, nivel de troponina mayor de 1, nivel de PCR > 200 y un nivel de dímero D > 2500.

El riesgo de mortalidad mostró características similares para adoptar mayor riesgo de enfermedad crítica, pero menos significativas. La razón de riesgo aumentó proporcionalmente: Por edad (en pacientes con edad superior o igual a 75 años), insuficiencia cardíaca, sexo masculino y cáncer; los signos vitales y resultados de laboratorio en la presentación conllevaban un riesgo adicional significativo, principalmente saturaciones menores del 88%, PCR > 200, dímero D > 2500 y troponina > 1.

Dicho estudio cita que hallaron asociaciones particularmente fuertes de edad avanzada, sexo masculino, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y obesidad con el riesgo de enfermedad crítica entre todos los pacientes con COVID-19, con menor influencia de EPOC o asma y otras enfermedades cardíacas. Por otro lado, encontraron alta importancia de la hipoxia a pesar de la provisión de oxígeno suplementario y aumentos tempranos de marcadores inflamatorios (dímero D y PCR) para presentar riesgo de enfermedad crítica. Finalmente concluyen que las medidas de inflamación fueron mucho más importantes que las características personales y comorbilidades, por lo que *“los médicos deberían considerar la posibilidad de obtener marcadores inflamatorios de forma rutinaria durante la estancia hospitalaria para pacientes con COVID-19”*.⁽¹¹⁾

En otra investigación multicéntrica retrospectiva descriptiva llevada a cabo en hospitales de China publicada el 2 de junio de 2020 también tuvo el objetivo de investigar las características clínicas, índices de laboratorio resultados a corto plazo de 161 pacientes con enfermedad grave y crítica por COVID-19. En él se observaron varios hallazgos clave: Los índices de función hepática, renal e inflamatorios fueron comúnmente anormales; el *Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo* (SDRA) fue la complicación más común seguida de los trastornos electrolíticos, la disfunción multiorgánica, la hipoproteinemia y la sepsis (en este estudio 9 presentaron insuficiencia cardíaca posterior al ingreso); y la tasa de mortalidad fue del 31,06% en pacientes graves y críticos con COVID-19 (del 24,16% en pacientes con menos o igual a 44 años, del 34,69% entre los 45 – 59 años, del 36% entre los 60 y 74 años, y del 24,24% en pacientes de más de 75 años). De los 161 pacientes que participaron en el estudio, 50 murieron, 33 permanecieron ingresados, y 78 se fueron de alta. La edad mediana de pacientes graves y críticos se hallaba en los 59,38 años, indicando mayor incidencia de gravedad en población anciana; la proporción en hombres fue aproximadamente el doble que la de mujeres en estos pacientes (104 frente a 57), lo que el artículo cita que podría deberse *“a que los hombres estaban más comúnmente al aire libre y en lugares públicos que las mujeres”*, además, las complicaciones como las enfermedades pulmonares también fueron más frecuentes en hombres. Se observó que la hipertensión (44 pacientes) y la diabetes (25 pacientes) eran de los antecedentes más frecuentes entre dichos pacientes; también presentaron EPOC (11 pacientes), ERC (10 pacientes), Enfermedad coronaria (8 pacientes), neoplasias (7 pacientes).

Con respecto a los índices de laboratorio, descubrieron que los índices de función hepática y renal, así como los inflama-

torios eran comúnmente anormales *“pudiendo deberse a que la enfermedad por COVID-19 actuara sobre los linfocitos, T principalmente”*: Especialmente el dímero D, la PCR, el aspartato aminotransferasa, la albúmina (en 141 pacientes), hemoglobina y porcentaje de neutrófilos.

Este artículo se remonta al planteamiento de esta revisión bibliográfica, pues cita que *“es esencial que la intervención temprana evite que el COVID-19 leve o moderado progrese a una situación más grave y crítica, mejorando el pronóstico situacional de cada paciente”*.⁽¹²⁾

Un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en Lombardía (Italia) publicado el 15 de julio de 2020 evaluó los factores de riesgo independientes asociados con la mortalidad de pacientes COVID-19 en pacientes graves e ingresados en la UCI, que, entre los casos detectados hasta el momento del estudio, el 1,6% se hallaba en estado grave o crítico. Al igual que los estudios anteriormente citados, éste recalca que el conocimiento de las características basales de los pacientes y sus factores asociados con la UCI y mortalidad es aún limitado; sin embargo, advierten que el sexo masculino, la hipertensión, los trastornos cardiovasculares y la diabetes tipo 2 son las comorbilidades más prevalentes, las cuales se asocian con una alta tasa de letalidad, en contraposición a la prevalencia de EPOC, que suele ser inferior al 10%.

De sus 3988 pacientes ingresados en la UCI sujetos a estudio encontraron que: La mayoría de los pacientes eran hombres (79,9%, 3188 pacientes de 3988), con una mediana edad de 63 años; la edad mediana de las mujeres (800 pacientes) fue de 64 años. 1998 pacientes tenían al menos 1 comorbilidad, siendo la hipertensión la más común (1643), seguida de hipercolesterolemia (545) y las enfermedades cardíacas (533 pacientes).

Al ingreso en la UCI, 2929 de 3355 pacientes (87,3%) se sometieron a intubación, 350 recibieron asistencia respiratoria no invasiva (VMNI, mayoritariamente ventilación con presión positiva continua a través de un casco o máscara de oxígeno).

Tras la observación de dichos pacientes durante 14.3 días desde la admisión en la UCI hasta el final del seguimiento de estos 3988 sujetos, fallecieron, en el primer subgrupo 836 en la UCI y 79 tras el alta de la UCI; en el segundo subgrupo de 1643 pacientes con antecedentes de hipertensión, tratamiento domiciliario a largo plazo con inhibidores de la ECA, betabloqueantes, estatinas y diuréticos se asoció con una mayor mortalidad; en el subgrupo de 350 pacientes tratados inicialmente con VMNI tuvo niveles más bajos de PEEP y un menor riesgo de mortalidad que los pacientes tratados con VMI. Los 151 pacientes tratados inicialmente con VMNI y posteriormente sometidos a intubación tuvieron menor probabilidad de supervivencia en comparación con los 199 que continuaron sometidos a VMN.

El artículo resalta y concluye que sus hallazgos confirman la baja supervivencia en los hombres de edad avanzada que requieren VMNI y con comorbilidades existentes, siendo la hipertensión, como se citó anteriormente, la comorbilidad más frecuente. A pesar de este resultado, la hi-

pertensión no se fue un factor independiente asociado a la mortalidad, siendo, por el contrario, y a pesar de afectar a un menor porcentaje de pacientes, los antecedentes de EPOC, hipercolesterolemia y diabetes los que se asociaron de forma independiente con la mortalidad.

Finalmente, citan que *“los datos sobre el efecto de los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina son de particular interés dado que el ACE2 es el receptor principal para la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped, lo que apoya a la hipótesis de que la ingesta a largo plazo de inhibidores ECA, ARA II, estatinas, corticoesteroides y agentes hipoglucemiantes puede aumentar la susceptibilidad de la infección al favorecer la replicación viral debido a la regulación positiva de los receptores ACE2”*; en su estudio el tratamiento a largo plazo con estos fármacos previo al ingreso en la UCI se asoció con una mayor mortalidad en un análisis (no ajustado), que, aunque pueda afirmar dicha hipótesis, hace imposible confirmar una asociación sólida.⁽¹³⁾

Paralelamente, otro estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico realizado en febrero de 2020 y disponible desde el 11 de abril, también investigó las características epidemiológicas y clínicas de 125 pacientes con COVID-19 en la provincia de Anhui (China), así como datos de laboratorio.

25 pacientes fueron trasladados a la UCI. La edad media de estos pacientes fue de 49,40 años, 16 hombres y 9 mujeres. 7 de 25 pacientes presentaban tabaquismo actual. 12 pacientes presentaban comorbilidades, en específico enfermedades crónicas subyacentes: Principalmente enfermedades cardiovasculares, enfermedades endocrinas y enfermedades del sistema digestivo. Los pacientes críticos presentaban niveles más bajos de linfocitos (linfocitopenia), pero niveles altos y significativos de: PCR, IL-6 y SAA.

La mayoría de pacientes utilizaron oxigenoterapia con cánula nasal, y sólo 4 fueron sometidos a ventilación mecánica no invasiva (entre ellos, 3 varones mayores de 40 años, y una mujer de 21 años). La saturación de oxígeno de los 4 pacientes oscilaba entre el 70 y 88%, y una PO₂ entre 47,9 y 75,3 mmHg antes de entrar a la UCI. La mujer de 21 años sometida a ventilación mecánica invasiva no figuraba ninguna enfermedad crónica subyacente.

Ningún paciente falleció en este estudio; éste concluye que las personas de todas las edades pueden ser susceptibles al virus, sin embargo, aproximadamente el 60% de los pacientes del estudio eran mayor de 40 años, además, los pacientes críticos tenían más edad en comparación a los no críticos, y con mayor incidencia en el sexo masculino (lo que sigue concordando con varios estudios). Al igual que el estudio realizado en China nombrado anteriormente y publicado en junio, también cita que este hecho *“podría estar relacionado con diferentes estilos de vida entre hombres y mujeres, especialmente con el tabaquismo”* ya que el historial de tabaquismo fue estadísticamente significativo.

Citan que un estudio actualizado sugiere que *“el tabaquismo puede aumentar la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el tejido pulmonar, que se sugirió como receptor del SARS-CoV-2, ello podría explicar un mayor número de pacientes sean varones de mediana y avanzada edad”*. Por otro lado, también citan que *“otro estudio reciente*

ha demostrado que la IL-6 elevada puede estar asociada con un mal pronóstico, así como el poder de usar el aumento y cuantificación de citocinas en pacientes críticos para reflejar la gravedad de la enfermedad”. Por todo ello, aclaran que, en base a ciertos resultados de laboratorio, se podría juzgar la gravedad de manera más oportuna.⁽¹⁴⁾

También en China, pero con una publicación más reciente (agosto de 2020) fruto de la provincia de Jiangu, se intentaron describir las características clínicas y factores de riesgo de pacientes con COVID-19 grave.

En su estudio de cohortes multicéntrico analizaron un total de 625 pacientes, de los cuales 64 se hallaban graves o críticamente enfermos; todos fueron dados de alta y ninguno falleció. Definieron la enfermedad grave como la presencia de al menos una de las siguientes 3 condiciones: Dificultad respiratoria, una frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 rpm, saturación de oxígeno en estado de reposo menor o igual al 93%, o una presión parcial de oxígeno en sangre arterial / concentración de oxígeno inferior o igual a 300 mmHg. Asimismo, se definió como gravemente enfermo si: Portaba insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica, así como shock o insuficiencia orgánica que requiriera ingreso en la UCI.

De estos 64 pacientes anteriormente nombrados, 41 eran varones, con una media de edad de 64,59 años. 19 presentaban antecedentes de hipertensión y 10 de diabetes.

En 64 pacientes tuvieron (en comparación a aquellos pacientes que no requirieron de ingreso en la UCI) un aumento de la PCR, fibrinógeno y dímero D, y un recuento más bajo de glóbulos blancos, linfocitos (especialmente linfocitos T CD4 y T CD8), plaquetas y albúmina. Por otro lado, los signos vitales mostraron que los pacientes graves/críticos tenían más temperatura corporal y frecuencia respiratoria, así como una menor saturación de oxígeno al ingreso.

Este estudio sugiere la desaparición (tras los meses desde el inicio de la pandemia) de las diferencias de género con una mayor incidencia de gravedad en los pacientes con COVID-19 en China justificándolo con la probabilidad de la inclusión de más varones debido a un mayor riesgo de infección ocupacional para los hombres en mercados y lugares de congregación (esto podría apoyar la teoría del estudio anterior, haciendo hincapié en el estilo de vida de mujeres versus hombres); sin embargo, la proporción entre hombres y mujeres en estado crítico del estudio es de 41 varones frente a 23 mujeres.

Por otro lado, sí hallaron que la edad se asoció de forma independiente con la presentación grave o crítica de la enfermedad, factor bien establecido en mayores de 60 años, y especialmente en mayores de 80 años, así como la afirmación de que los pacientes de edad avanzada también tienen una progresión de la enfermedad más rápida en comparación a pacientes más jóvenes, y refleja una mayor probabilidad de enfermedades subyacentes como hipertensión y diabetes, además de una vulnerabilidad inmunológica superior (inmunosenescencia).

Debido a la reducción significativa de linfocitos T (especialmente TCD4 y TCD8) pudiendo generar una reducida

producción de interferón gamma, el estudio cita que *“su reducción podría estar relacionada con la gravedad de la enfermedad”*. La reducción de albúmina al ingreso podría *“ser un signo de reducción de la producción hepática y aumento de la pérdida gastrointestinal o renal”*.

Tal y como cita el estudio, y dado que Jiangsu está lejos del Hubei (donde se realizó el anterior estudio descrito), nos confiere la evaluación de características de casos de otras provincias, pudiendo sumar (o refutar) a las aportaciones cercanas.⁽⁵⁾

Otro estudio de cohorte observacional llevado a cabo también en Italia (Brescia), publicado el 14 de abril de 2020 en un solo centro de pacientes críticos por COVID-19, describieron la presentación clínica y manejo inicial de pacientes críticamente enfermos por el SARS-CoV-2. Se inscribieron al estudio 44 pacientes, de los cuales se obtuvo información incompleta de 11, por lo que se redujo a 33 sujetos de estudio.

De estos 33 pacientes y en cuanto a sus comorbilidades: Casi la mitad (43%) de los pacientes tenían enfermedad cardíaca (el 45% de éstos eran hipertensos, siendo la más enfermedad más común), el 88% presentaba sobrepeso u obesidad (la obesidad estuvo presente en el 31% de los pacientes, y 58% con sobrepeso, con un IMC medio de 27,8, entre 27 y 32,1), 4 padecían EPOC, 2 Diabetes Mellitus y 1 presentaba una enfermedad autoinmune/inmunodeficiencia; por lo que sacamos la conclusión de que 27 de los 33 pacientes tenían comorbilidades.

Un dato que apoya al estudio anterior es que el 12% (4 de 33) de estos pacientes había estado tomando un inhibidor de la ECA, y 2 con bloqueadores beta. El 91% eran hombres con edad media de 64 años: 30 de los 33 pacientes eran varones, de entre 59 y 72 años.

El SDRA grave estuvo presente en el 64% de los pacientes, y el 39% de los 44 pacientes fueron sometidos a ventilación mecánica no invasiva (VMNI) con presión positiva. Hasta la finalización del estudio y/o momento de realización del manuscrito, 23 pacientes se hallaban aún en la UCI, 9 sobrevivieron a su estado crítico y 1 falleció.

Por último, en cuanto a los parámetros de laboratorio al ingreso en UCI se obtuvo que los pacientes a menudo presentaban un recuento normal de glóbulos blancos, con una reducción casi invariable de linfocitos. La troponina se hallaba leve/moderadamente elevada; la procalcitonina fue en la mayoría de los casos normal, pero la PCR a menudo fue elevada (mediana de 133,55 mg/L). Cabe destacar que un paciente presentó una infección concomitante de E. Coli beta-lactamasa de espectro extendido en sangre; sin embargo, no se halló datos de otras infecciones en los hemocultivos. El lactato arterial a menudo también fue normal.⁽¹⁵⁾

También se llevó a cabo un estudio en la ciudad de Nápoles (Italia), publicado en la revista científica *“Monaldi Archives for Chest Disease”*, de carácter internacional del *“Istituto Clinici Scientifici Maugeri”* en Pavia, Italia, dedicada al avance del conocimiento en todos los campos de la medicina y rehabilitación cardiopulmonar. El 15 de julio publicó un estudio observacional con el objetivo de identificar los mejores predictores de ingreso en la UCI en pacientes con COVID-19. En

él se incluyeron 28 pacientes (seguidos desde su ingreso por urgencias), de los cuales 10 requirieron de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

De los 10 pacientes ingresados en la UCI: La edad media se situó en 73 años, siendo, el 80% varones; el 40% presentaba historial clínico de hipertensión, el 30% asma o EPOC, el 20% diabetes, otro 20% cáncer, el 10% fibrilación auricular y el 30% isquemia coronaria previa; por lo que las enfermedades coronarias se sitúan a la cabeza de comorbilidades en dicho estudio.

La presión sistólica se hallaba previo al ingreso en una media de 130 mmHg, y la diastólica en 76,7 mmHg; la frecuencia cardíaca media fue de 91,4 lpm, la frecuencia respiratoria de 24,4 rpm, la saturación de oxígeno del 86,9%, la PaO₂ de 31,7 mmHg y la PaCO₂ de 31,7 mmHg.

El gradiente de oxígeno alveolo-arterial fue mayor en los pacientes finalmente ingresados en la UCI frente a los que no precisaron de su ingreso (aumento de AaDO₂), por lo que ellos citan que *“esto subraya el daño de la membrana alveolo-capilar y el consiguiente empeoramiento del intercambio gaseoso en el grupo ingresado en la UCI desde su ingreso en urgencias, mostrando ser por tanto que, el gradiente de oxígeno alveolo-arterial, un excelente y buen predictor para el posible ingreso en UCI de los pacientes con COVID-19 desde su llegada al servicio de urgencias”*.

El lactato también resultó ser más elevado en el grupo ingresado en la UCI, siendo, por tanto, también buen predictor de ingreso en la unidad, así como el recuento de glóbulos blancos (8,87 x10³/μL frente a 5,11 x10³/μL) y neutrófilos (7,66 x10³/μL frente a 3,24 x10³/μL) especialmente. El recuento de linfocitos se redujo por debajo de los valores normales en la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, reduciéndose, aún más, en los pacientes críticos, sin embargo, no fueron parámetros que pudieran predecir el ingreso en UCI, en contraposición a niveles de parámetros inflamatorios inespecíficos, como el fibrinógeno y la PCR, que fueron altos. La urea en sangre, IL-6 y LDH también tuvieron niveles más altos en este grupo.

A pesar de todo, concluyen que el nivel de lactato y lactato deshidrogenasa LDH parecen ser las variables más poderosas para predecir el ingreso en la UCI, citan que *“probablemente la concentración sérica elevada de LDH en los pacientes de la UCI refleje hipoxia celular y necrosis tisular, mientras que el nivel elevado de lactato puede deberse a hipoxia y a la alta y anormal frecuencia respiratoria, generando fatiga muscular en los músculos respiratorios”*.⁽¹⁶⁾

Un estudio publicado en la *Revista Americana de Medicina de Urgencias* el 15 de octubre de 2020, siendo más reciente que los anteriores, estudió en específico la carga de enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con COVID-19 mediante una revisión sistemática y metaanálisis (utilizados para OR de mortalidad e ingreso en la UCI por diferentes ECV, así como un metaanálisis descriptivo sobre diferentes ECV); ingresaron finalmente 56 estudios en el metaanálisis para los resultados de admisión y mortalidad en la UCI y 198 artículos para los resultados descriptivos, incluidos 159.698 pacientes con COVID-19. Justifican esta revisión sistemática dado el número creciente de pacien-

tes con COVID-19 y el número creciente de pacientes que fallecen por ECV entre los distintos casos (con una tasa de mortalidad del 10,5% por ECV y del 6% específicamente por hipertensión subyacente).

Se identificó que la lesión cardíaca aguda, hipertensión, insuficiencia cardíaca, arritmia, enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad vascular fueron antecedentes significativamente relevantes y asociadas a la mortalidad por COVID-19.

El metaanálisis demostró que la prevalencia de ECV entre los pacientes fallecidos con COVID-19 fue la siguiente: Lesión cardíaca aguda (52%, en 13 estudios), hipertensión (51%, en 38 estudios), arritmia (37%, en 4 estudios), insuficiencia cardíaca (27%, en 11 estudios), enfermedad coronaria (23%, en 18 estudios) y enfermedades cardiovasculares (23%, en 18 estudios), asociando significativamente, por tanto, dichas lesiones con la mortalidad en pacientes con COVID-19.

Por otro lado, amén de la mortalidad producida por dichas comorbilidades, dicho metaanálisis también demostró que las probabilidades de ingreso en la UCI en pacientes con COVID-19 se asocian significativamente con las lesiones cardíacas agudas, arritmias, enfermedades coronarias, enfermedades cardiovasculares e hipertensión; sin embargo, la insuficiencia cardíaca no se asoció significativamente con la admisión en la UCI.

Al igual que anteriores estudios, en éste también nos cita la importante correlación entre los biomarcadores elevados en lesiones miocárdicas con la gravedad de la enfermedad, y también que la las ECV subyacentes, sobre todo la hipertensión, se asocia a una mayor probabilidad de ingreso en la UCI y/o muerte, por lo que citan que *“el control de la tensión arterial podría ser potencialmente beneficioso para reducir la carga de morbilidad”*.

Afirman que, *“dado que las infecciones virales provocan un desequilibrio entre la oferta y demanda cardíaca, así como aumentar la inflamación sistémica, en pacientes con ECV preexistentes hay mayor riesgo de sufrir afecciones cardíacas agudas, trombosis y desarrollar afecciones graves durante la infección”*.

Por lo tanto, en este estudio los datos obtenidos revelaron una alta carga de ECV entre los pacientes con COVID-19, los cuales se asociaron significativamente con la mortalidad y el ingreso en UCI, recomendando, por tanto, el manejo adecuado de pacientes con este perfil de ingreso, así como la monitorización exhaustiva de pacientes con COVID-19, con el fin de detectar afecciones cardíacas agudas para prevenir la mortalidad y situaciones críticas.

Por último, este estudio además analizó la prevalencia combinada de las ECV en pacientes con COVID-19 en diferentes países: Suiza (71,4%), Brasil (50%), Francia (48%), Alemania (45,5%), Países Bajos (44%), Italia (24,7%), EEUU (24,4%), España (16,9%), Reino Unido (15,1%), Corea del Sur (22,2%), China (7,8%) e Irán (4,4%).⁽¹⁷⁾

En otra línea de investigación, centrada en la enfermedad hepática subyacente en pacientes con COVID-19, un estudio observacional llevado a cabo en la India publicado en la *“Revista India de Gastroenterología”* en julio de 2020, pretendió resumir las presentaciones y los resultados de los pacientes

positivos en COVID-19 que presentaban, a su vez, enfermedad crónica conocida, justificando el mismo debido a la escasez de datos de los resultados por COVID-19 en pacientes con enfermedad hepática subyacente.

En el texto se enuncia que las enzimas hepáticas suelen hallarse alteradas en el 14-53% de los casos de pacientes con COVID-19, obteniendo un resultado sin gran significación clínica en la mayoría de los casos de pacientes sin enfermedad hepática previa, ya que la a menudo estos trastornos o secuelas suelen ser leves y clínicamente intrascendentes. Sin embargo, dada la afinidad del virus por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), citada con anterioridad, y dada su presencia en las células endoteliales hepáticas, pueden predisponer a una lesión hepatotóxica directa. Por tanto, y según este artículo, comienza a surgir un impacto en los pacientes con enfermedades hepáticas subyacentes, con un registro global de mal pronóstico especialmente en pacientes con cirrosis.

En el estudio, principalmente escogieron una muestra de población de 750 pacientes con COVID-19, de los cuales 28 pacientes (población diana de estudio), es decir, el 3,7%, tenían una enfermedad hepática subyacente; 26 de ellos presentaban cirrosis hepática, 1 tenía enfermedad de hígado graso no alcohólico, y 1 obstrucción venosa portal extrahepática. La edad media de los pacientes fue de 48 (38 – 58) años, y 20 de los 28 pacientes eran varones (71,4%). La etiología de la cirrosis estuvo relacionada con: El alcohol (9 pacientes), criptogénica (en 6 pacientes), hepatitis autoinmune (4 pacientes), virus de la hepatitis B (en 3 pacientes), la enfermedad de hígado graso no alcohólico (2 pacientes) y virus de la hepatitis C (2 pacientes).

En función de la gravedad, fue leve en 15 pacientes, moderada en 2 y grave en 9 pacientes.

Si nos adentramos más a fondo en el estudio, encontramos que los pacientes sin cirrosis, pero con enfermedad hepática (2 pacientes, uno con obstrucción venosa portal extrahepática y otro con enfermedad de hígado graso no alcohólico), no desarrollaron complicaciones relacionadas con el hígado. Las pruebas funcionales hepáticas al ingreso fueron normales en ambos pacientes, y se recuperaron sin problemas ni requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica. Destacar que la paciente con obstrucción venosa portal extrahepática estaba embarazada y tenía diabetes mellitus gestacional.

Por otro lado, el paciente que presentaba cirrosis hepática compensada y relacionada con enfermedad de hígado graso no alcohólico, sus comorbilidades asociadas incluían diabetes y enfermedades de las arterias coronarias. Éste desarrolló insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) grado tres durante su estancia en el hospital, con fallo respiratorio, cardiovascular y renal, falleciendo al cuarto día de ingreso por fallo multiorgánico.

Entre los pacientes con descompensación de la cirrosis hepática (16 pacientes de 26), presentaban una edad media de 48,6 años, de los cuales 12 de 16 pacientes eran varones; entre ellos: 8 tenían hemorragia digestiva alta y 2 ascitis, 9 de los pacientes tenían antecedentes de diabetes y 4 tenían neumonía.

Las pruebas de función hepática de los 28 pacientes estudiados, incluyeron alteraciones de la bilirrubina en 10 pacientes > a 1mg/dL, de AST >40 UI/L también en 10 pacientes, de ALT en 4 pacientes (>40 UI/L) y de ALP > 250 UI/L en otros 4 pacientes.

Los 26 pacientes con cirrosis presentaban una hemoglobina media de 8,8 g/dl, un recuento total de leucocitos de 7070, un recuento de plaquetas medio de 71,5, un INR medio de 1,7 y una bilirrubina total media de 2,1. De ellos, 11 fallecieron.

En cuanto a la tasa de mortalidad entre estos pacientes con COVID-19, los que presentaron una insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) ésta fue del 100% (9/9); los pacientes que presentaban cirrosis compensada y descompensación aguda fue del 11,8% (2/17).

En el estudio, y tras un análisis unicéntrico, encontraron factores significativos para el resultado entre los pacientes con COVID-19: Los datos obtenidos del estudio realizado sugieren que los pacientes con cirrosis que presentan síntomas respiratorios y aparición reciente de descompensación o deterioro de la enfermedad hepática subyacente deben ser evaluados minuciosamente, pues aquellos pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática aguda sobre crónica tienen mayor riesgo de presentar un curso clínico grave por COVID-19, debido al deterioro inmunológico; a su vez, se observó que aquellos los pacientes con cirrosis compensada se deterioran durante su curso clínico concomitante con COVID-19 (en este estudio ninguno sobrevivió, en comparación a la tasa de supervivencia del 47% de los pacientes con estas características extraídas del control histórico del hospital). Dado que la mayoría de pacientes desarrolló neumonía, podría haber cesado en una mayor proporción de pacientes candidatos a desarrollar una descompensación aguda de cirrosis hepática y de insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

Analizando globalmente la tasa de mortalidad entre la muestra de población inicial (750 pacientes) y los 28 pacientes que presentaban una enfermedad hepática subyacente, se halló que la tasa de mortalidad más alta se debe principalmente a órganos extrahepáticos, sin embargo, la gravedad la lesión pulmonar junto a la descompensación hepática se ha asociado con malos resultados en pacientes con cirrosis y COVID-19.

En conclusión, se demostró que pacientes con COVID-19 que presenten una insuficiencia hepática aguda sobre crónica se asocia con un mal pronóstico; en los pacientes cirróticos COVID-19 parece conferir mayor mortalidad en comparación con aquellos pacientes que no presentan cirrosis. El texto cita que *“en ausencia de terapias definitivas disponibles para COVID-19 es imperativo prevenir la infección en pacientes con cirrosis”*.⁽¹⁸⁾

Un artículo que puede complementar el anterior, publicado en julio de 2020 en la revista *“Clinical and Translational Gastroenterology”*, se centró en la observación exhaustiva de 3 casos graves por COVID-19 con niveles elevados de lipasa. Se exploró el nivel de lipasa de 83 pacientes de los 249 admitidos en el hospital en el que realizaron dicho estudio.

En el primer caso, se encontraron con un varón de mediana edad con un IMC de 39, el cual fue intubado por hipoxia, en-

tre los días 31 y 33 de su curso clínico presentó una lipasa de 262 U/L – 587 U/L.

El segundo caso, hallaron una mujer adulta joven con un IMC de 40, la cual también fue intubada por hipoxia tras 14 días de curso clínico, entre los días 33 y 35 presentó una lipasa de 300 U/L y 347 U/L.

Y, por último, otra mujer joven con un IMC de 49, precisando también intubación por hipoxia, se exploró el nivel de lipasa el día 20 de su curso clínico, resultando en 477 U/L.

Todos presentaban leucocitosis y fiebre.

14 de los 83 pacientes estudiados presentaban niveles elevados de lipasa, con predominio significativo en los hombres. Sumado a este dato, el recuento máximo de leucocitos fue significativamente mayor en el grupo de lipasa elevada, así como tasas más anormalmente altas de enzimas hepáticas (AST, ALT y bilirrubina) en comparación con los grupos de lipasa baja. Asimismo, también en aquellos pacientes con niveles elevados de lipasa se observaron tasas más altas de ingreso en la UCI y la intubación.

El estudio anuncia que existe poca evidencia e investigación científica acerca de la posible afectación pancreática durante el proceso de enfermedad por COVID-19, sin embargo, anuncian que en *“diferentes partes del mundo han reportado casos de pancreatitis aguda como posible complicación de la infección por SARS-CoV-2”*. Afirman que su estudio ha sido el más grande hasta la fecha en cuestión de evaluar la asociación entre la elevación de lipasa con los resultados de la enfermedad. En el estudio hallaron, primeramente, 3 casos graves con notable elevación de la lipasa, los cuales precisaron de apoyo en la UCI; tras ello y la realización de su gran estudio de cohorte retrospectivo hallaron que el 16,8% de los pacientes presentaron niveles de lipasa superior a 3 LSN.

Citan que *“aunque no esté clara la asociación entre la enfermedad y la afectación directa al páncreas, precisando más estudios para evaluar mejor el páncreas como la posible fuente de lipasa elevada en COVID-19 y si la lesión pancreática podría representar un fenotipo de enfermedad distinto caracterizado por un perfil inflamatorio empeorado, los niveles de lipasa elevados se asociaron en el estudio con peores resultados e incluso el requerimiento de ingreso en la UCI e intubación, sugiriendo, por tanto, una asociación de lipasa elevada en la enfermedad COVID-19 con peores resultados”*.⁽⁴⁾

Nos trasladamos ahora a Francia, donde se realizó un estudio prospectivo unicéntrico publicado en la Revista *“Ann Cardiol Angeiol (París)”*, publicado en noviembre de 2020, y, por tanto, con fecha más cercana a la realización de esta revisión bibliográfica, en el que se pretendió analizar la asociación entre el tratamiento con IECA / ARA2 y los casos graves de COVID-19. Este artículo podría apoyar a los artículos anteriormente descritos.

Como se ha descrito anteriormente y tal como el artículo cita *“debido a que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor del virus SARS-CoV-2 en los neumocitos, y la expresión de ACE-2 se modula mediante inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA2), esto generó preguntas sobre los posibles vínculos entre estos*

tratamientos y la vulnerabilidad de la neumonía relacionada con COVID-19 o/y la gravedad de su curso clínico”.

Con una muestra total de 433 pacientes, 136 de ellos se hallaban graves, de los cuales, 64 fallecieron. En cuanto a su asociación con las comorbilidades se hallaron: 184 con hipertensión, 96 con enfermedad cardíaca crónica, 76 con diabetes mellitus (59 tipo 2 y 1 paciente tipo 1), 62 con historial previo de cáncer, 57 con obesidad (IM), 51 con alergia, 44 con arritmias, 43 con hipotiroidismo, 37 con asma, 31 con insuficiencia coronaria, 30 con EPOC, 28 inmunodeprimidos, 18 con apnea del sueño, 15 con valvulopatía, 10 con insuficiencia cardíaca congestiva, 3 con miocardiopatía dilatada y 2 con miocardiopatía hipertrófica. En función a la ingesta de fármacos antihipertensivos previo al ingreso: 55 tomaban IECAs, 90 ARA 2 y 5 antialdosterona (es decir, 145 de 136 pacientes graves tomaban IECAs o ARA2, fármacos antihipertensivos).

Como se explicó anteriormente, 64 pacientes fallecieron (también en este estudio la mortalidad aumentó con la edad, especialmente tras los 70 años) y 73 precisaron de reanimación (todos incluidos en el grupo de forma severa de COVID-19). Al ingreso, 130/136 presentaban una saturación menor o igual al 96%.

Tras el estudio, sus datos confirman que la hipertensión arterial o la ingesta de fármacos antihipertensivos se asocia con mayor riesgo de mortalidad y/o cursos clínicos críticos en pacientes con COVID-19. Lamentablemente, la asociación entre el tratamiento con IECA o ARA2 y formas graves de COVID-19 no se confirmó después del ajuste por edad, sexo e hipertensión arterial, ni la asociación entre éstos y criterios de mortalidad, reanimación y hospitalización duradera. A pesar de este hecho, citan que *“no hay evidencia de un efecto protector de tratamientos con IECA/ARA2 para la neumonía grave por COVID-19”*, no pudiendo demostrar la ausencia de un efecto deletéreo claro ante el tratamiento de los IECA o ARA2 en pacientes con COVID-19. ⁽¹⁹⁾

Anteriormente en China también se estudió las características clínicas de los pacientes con COVID-19 concomitante con hipertensión que recibían inhibidores del sistema renina-angiotensina, artículo que se publicó en mayo de 2020 en la Revista *“Clinical and Experimental Hypertension”*. En dicho estudio se incluyeron 110 pacientes, con edad media de 57,7 años, de los cuales 60 eran varones (54,5%). Las enfermedades subyacentes comunes fueron: Hipertensión (32,7%), diabetes (10%) y enfermedades cardiovasculares (9,1%).

Cabe destacar en este artículo, que en aquellos pacientes hipertensos el recuento de linfocitos fue aún menor, así como el resultado clínico de hipertensos versus no hipertensos, no habiendo diferencia significativa en la tasa bruta de curación, derivación hospitalaria y duración de la estancia, pero la tasa bruta de mortalidad sí fue superior en el aquellos pacientes hipertensos.

En el estudio muestran que los pacientes con COVID-19 con antecedentes de HTA tenían un recuento de linfocitos aún más bajo que el resto de pacientes, así como afirmar que *“quizás el recuento de linfocitos podría reflejar la gravedad de la afección en pacientes con COVID-19 hasta cierto punto, pudiendo explicar el aumento de la mortalidad en pacientes con*

antecedentes de HTA, por una lifocitopenia causada por la reducción de la ECA2 debido a la invasión del coronavirus en pacientes hipertensos”.

Dado que además de diferenciar pacientes hipertensos de los no hipertensos, también compararon aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión en función de si tomaban IECA o ARAII para el tratamiento antihipertensivo, no encontrando diferenciación entre ambos resultados clínicos.

El artículo concluye que el análisis estadístico mostró que los pacientes, tomaran previamente o no IECAs o ARAII no se correlacionaba con el pronóstico, sin embargo, concluyen que se precisa más investigación. ⁽³⁾

En anteriores estudios la incidencia de EPOC como comorbilidad en pacientes críticos por COVID-19 fue menor que la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Volviendo a otro estudio realizado en China y publicado en septiembre de 2020, nos disponemos a analizar los datos obtenidos de las características clínicas y resultados de pacientes con COVID-19 grave y su relación específica con la EPOC.

Tras reclutar 336 pacientes en estado grave, obtuvieron 28 pacientes con EPOC. La media de edad de los pacientes sin EPOC fue de 62 años, mientras que la media específica de edad entre los pacientes con EPOC fue de 71 años. Nuevamente, la proporción de hombres fue significativamente mayor en los pacientes con EPOC que sin ella.

Las comorbilidades presentadas en la totalidad de pacientes (336) fueron: 128 con HTA, 78 con diabetes, 59 con alguna enfermedad cardiovascular, 15 con enfermedad cerebrovascular, 14 con antecedentes de cáncer, 8 con enfermedad renal crónica (ERC), 4 con alguna enfermedad autoinmune y 3 con alguna enfermedad crónica del hígado.

Entre los pacientes con EPOC (28), las comorbilidades sobreañadidas fueron las siguientes: 10 con enfermedad cardiovascular, 9 con HTA, 5 con diabetes, 4 con enfermedad cerebrovascular, 2 con ERC y 2 con antecedentes de cáncer.

De los 28 pacientes con COVID-19 grave y EPOC, 19 (67,9%) ingresaron en la UCI, una tasa significativamente más alta que en los pacientes sin EPOC (45,4%). Todos los pacientes con EPOC usaban glucocorticoides, en comparación con solo el 54,5% de los que no tenían EPOC. De manera similar, las tasas de utilización de la ventilación invasiva fueron más altas en pacientes con EPOC (67,9%) que en aquellos sin EPOC (38,0%). Además, la mediana de la estancia hospitalaria (una media de 11 días frente a 14 días) y la tasa de mortalidad (78,6% frente a 36,0%) fue también mayor en los pacientes con EPOC que sin ella.

Al ingreso, los pacientes con EPOC tenían recuentos más altos de leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, NT-proBNP, dímero D, hsCRP, ferritina, IL-2R, TNF alfa y PCT, así como un recuento de linfocitos y monocitos inferior frente a los pacientes sin EPOC. Los indicadores de plaquetas, tiempos de protombina, TTPA, pruebas de función hepática y renal y concentraciones de CK, LDH, IL-6, IL-8 e IL-10 no difirieron entre aquellos pacientes con y sin EPOC.

De los 336 pacientes graves 133 fallecieron. Los no supervivientes presentaban más edad y tenían más comorbilidades o mayor probabilidad de tener otras enfermedades frente a los supervivientes, entre ellas la hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y EPOC. El uso de glucocorticoides y la necesidad de ventilación mecánica fueron parámetros de alta incidencia en no supervivientes.

Concretamente, los no supervivientes con EPOC (22 de 28) presentaban el siguiente perfil clínico: 20 eran varones, 7 tenían además hipertensión esencial, 3 diabetes, 7 alguna enfermedad cardiovascular y 3 alguna enfermedad cerebrovascular; 2 tenían antecedente de malignidad; de estos 22 pacientes no supervivientes. De los 28 pacientes graves con EPOC, 19 se hallaban en la UCI, de los cuales 17 fallecieron; por lo tanto, de los 6 supervivientes con EPOC y COVID-19, 2 fueron a la UCI, y de los 22 no supervivientes, 17 se hallaban en la UCI.

Como conclusión, el estudio indica que aquellos pacientes con COVID-19 grave y EPOC tienen mayor prevalencia de, también, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, mayor probabilidad de recibir ventilación mecánica y requerir de su ingreso en la UCI, así como una tasa de mortalidad más alta que los pacientes con COVID-19 graves sin EPOC; además, y a su vez, en pacientes con COVID-19 grave, la EPOC es un factor muy mal pronóstico. Citan que *“los pacientes con EPOC deben estar más atentos para prevenir la infección”,* y que *“se necesitan estudios más grandes con mayor duración de seguimiento para confirmar estos hallazgos”.*⁽²⁰⁾

En un estudio transversal retrospectivo realizado en Irán publicado en septiembre de 2020, se intentaron analizar los factores de riesgo de mortalidad entre pacientes hospitalizados con COVID-19 en un centro de referencia del país. Obtuvieron una muestra de 63 fallecidos por COVID-19 (de una totalidad de 459 pacientes).

La edad media de los fallecidos fue significativamente mayor frente a los pacientes dados de alta (70,58 años frente a 60,39 años), los hombres fueron hospitalizados con mayor frecuencia que las mujeres. El grupo sanguíneo A tuvo mayor prevalencia, tanto entre los fallecidos como entre aquellos pacientes dados de alta. Había más pacientes vacunados frente a la Influenza el año previo a la pandemia en el grupo que sobrevivió a la infección frente a los fallecidos.

El porcentaje de fumadores fue más alto entre los fallecidos (31,7% frente al 28%) no mostrando diferencia significativa; los trastornos hipertensivos (46,6%), la enfermedad coronaria (40,3%) y la EPOC (28,8%) tuvieron mayor prevalencia en todos los pacientes. La tasa de letalidad fue mayor en pacientes con enfermedades concomitantes como la diabetes, neoplasias malignas (siendo, los más comunes, el cáncer de pulmón, de próstata y de mama), ERC, así como en pacientes con un IMC superior a 35. La prevalencia de cáncer de pulmón fue significativamente mayor en los fallecidos.

El tratamiento farmacológico con estatinas fue más frecuente en los supervivientes (28%), pero no hubo diferencia estadística entre ambos grupos con tratamientos derivados de esteroides, AINEs, bloqueadores del receptor de angiotensina II, IECAs y aspirina.

En función de los hallazgos de laboratorio encontrados, se detectaron en la etapa final de la vida de los pacientes fallecidos: Un aumento de ALT (alanina transaminasa), AST (aspartato transaminasa), bilirrubina directa, creatinina, urea, glóbulos blancos, neutrófilos, plaquetas, PCR, dinero D, LDH (lactato deshidrogenasa), PTT (tiempo parcial de trombina), y en contraposición, linfopenia y una disminución de la albúmina, potasio y magnesio; todo ello indica marcadores alterados de la función hepática, renal, inmunológico-inflamatorio y desequilibrio electrolítico.

Los fallecidos permanecieron en la UCI más tiempo que aquellos dados de alta. Las complicaciones que se describieron significativamente en el grupo no superviviente en la UCI fueron: El SDRA (síndrome respiratorio agudo severo), las arritmias, la insuficiencia hepática aguda y la lesión renal aguda. Al igual que en los estudios anteriores, en éste los varones resultaron ser prevalentes tanto en el grupo de ingreso como en no supervivientes (sin embargo, ser mujer no demostró un beneficio estadísticamente significativo para evitar la mortalidad).

Como se introdujo antes, el historial de uso de estatinas redujo drásticamente la incidencia de mortalidad; por lo que en el artículo defienden que *“teniendo en cuenta que las estatinas tienen una función inmunomoduladora y pueden reducir el riesgo de aterosclerosis como factor de riesgo cardiovascular, supone gran relevancia y una necesidad de investigación más amplia sobre este tema en específico”.* Asimismo, mostraron con sus resultados que los antecedentes del uso de AINE, ARB e IECAs no tuvieron un impacto sustancial en la mortalidad.

Concluyeron que, en su estudio, se encontraron múltiples factores con efecto significativo sobre la mortalidad entre pacientes hospitalizados, entre ellos: Edad avanzada, hipomagnesemia, niveles elevados de PCR y creatinina y linfocitopenia. Citan que *“demuestran que la consideración cuidadosa y precisa del historial clínico de los pacientes, así como sus condiciones subyacentes juegan un papel muy importante en el manejo adecuado de los pacientes con COVID-19, en particular: La edad avanzada, el historial farmacológico de estatinas y los hallazgos de laboratorio anteriormente citados podrían alertar sobre la posibilidad de mal pronóstico”.*⁽²¹⁾

Tras analizar estudios que hablan sobre las enfermedades cardiovasculares, concretamente la hipertensión, los antecedentes de tratamientos antihipertensivos previos y otras afectaciones gastroenterológicas, volvemos a Wuhan (China), para analizar un estudio publicado en julio de 2020 acerca de la asociación entre la diabetes y el COVID-19, otra comorbilidad nombrada en anteriores artículos.

Llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo unicéntrico con una muestra de final de 934 pacientes, dividiendo el estudio en dos grupos: Pacientes con diabetes (139) y sin diabetes (795); ello nos aclara, para empezar, que 139 pacientes de 934 presentaban diabetes como comorbilidad.

En contraposición a artículos previos, ambos grupos no mostraron diferencias en la distribución de género, la media de edad y el número de pacientes con malignidad y

enfermedades del sistema digestivo, pero sí se observó diferencia en el número de pacientes con enfermedad cardiovascular (los pacientes diabéticos presentaron un porcentaje superior del 64% frente al 34,6%, sin embargo, aclarar que nuevamente la comorbilidad más prevalente es la enfermedad cardiovascular, pues la presentaron 634 pacientes de 934) o pulmonar (fue más llamativa en pacientes no diabéticos en un porcentaje del 11,8% frente a los no diabéticos con un 2,4%).

En cuanto a la severidad de la enfermedad por COVID-19, no hubo significación en el porcentaje comparado entre los pacientes graves (93,3% y 89,2%), sin embargo, sí en el estado crítico, siendo mayor en pacientes diabéticos (10,8% frente al 4,3%). Tras ello, analizar además que, no realizando una comparación entre diabéticos y no diabéticos, 863 de 934 pacientes presentaron un curso clínico grave de la enfermedad, 49 de 934 se hallaban en situación crítica y 13 fallecieron.

El artículo afirma que el curso clínico de COVID-19 en pacientes con diabetes puede ser más severo que en aquellos pacientes sin diabetes; aclaran que *“actualmente los mecanismos detrás de este fenómeno siguen siendo desconocidos, sin embargo, los niveles altos de glucosa pueden desempeñar un papel determinado en la función deficiente de los neutrófilos antibacterianos y las complicaciones causadas por la diabetes crónica; además, se informó que la comorbilidad con enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, tiene una asociación con una mayor mortalidad por COVID-19; en el estudio el 64% de los pacientes con diabetes padecían enfermedades cardiovasculares, superior a los que no tenían diabetes, pudiendo explicar por qué éstos pacientes tuvieron mayor proporción de situación grave o crítica”*.

Los pacientes con diabetes y COVID-19 eran mayores. Por otro lado, el estudio no mostró diferencias significativas de los niveles de albúmina, hemoglobina, recuento de linfocitos y neutrófilos entre ambos grupos, demostrando que *“la respuesta inflamatoria de los pacientes con diabetes no fue diferente a la de aquellos sin diabetes, lo que resultó en tasas similares de mortalidad por COVID-19”*; sin embargo, el aspartato aminotransferasa (AST) y el recuento de plaquetas sí fueron más bajos en los pacientes con diabetes.

El estudio concluye que sus hallazgos mostraron que la diabetes como comorbilidad no aumentó el riesgo de mortalidad, pero sí reguló negativamente el curso clínico de COVID-19. A pesar de todo, no realizaron un estudio exhaustivo y comparativo entre diabetes tipo I y II, nivel de glucosa y HbA1c, así como en sus tratamientos previos, *“pudiendo afectar, también, en el curso clínico y resultado de la enfermedad”*.⁽²²⁾

En Grecia, concretamente en el hospital *“Evangelismos”* (en la región capital de Atenas) estudiaron la clínica de hiperglucemia e infección por SARS-CoV-2 en pacientes de la UCI de dicho hospital, publicando dicho estudio en septiembre de 2020. En él, se estudiaron 36 pacientes durante un máximo de 10 días (todos ingresaron por insuficiencia respiratoria). 27 pacientes eran hombres con una edad media de 67,7 años \pm 9,7 años, 18 pacientes eran obesos (con un IMC superior a 30), 13 eran fumadores, 16 fueron tratados por HTA,

6 fueron tratados por hiperdislipemia y uno recibió suplemento de levotiroxina para hipotiroidismo. 32 pacientes recibieron ventilación mecánica.

La glucemia la midieron al ingreso de cada paciente y posteriormente 3 veces al día; el objetivo de la glucemia se fijó entre 110-179 mg/dl, evaluando como hiperglucemia si $>$ 180 mg/dl.

El 25% de los pacientes críticos sin antecedentes de diabetes tuvieron hiperglucemia debida al estrés (debido a la inhibición de la función de las células beta pancreáticas), corroborando con sus hallazgos que *“los coronavirus, tales como SARS-CoV-1 o MERS-CoV, provocan fallo en los islotes de Langerhans y la activación de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), inhibiendo así la secreción de insulina; dando crédito a los resultados del estudio, que mostraron hipoglucemia en pacientes con diabetes pero también sin antecedente diabético”*.

El artículo concluye que esta hipoglucemia de nueva aparición puede ser clínicamente importante, ya que puede provocar más complicaciones.⁽²³⁾

Yéndonos a un país no nombrado aún en esta revisión bibliográfica, se realizó un análisis epidemiológico de comorbilidades y tratamientos como factores de riesgo para COVID-19, un estudio de casos y controles en Escocia. En su estudio hubo 4.272 casos y 36.948 controles.

La relación entre la mortalidad y la edad es casi lineal, y las líneas de mortalidad y sexo son casi paralelas. Sin embargo, tras incluir la edad y sexo como variables, la probabilidad de enfermedad grave o mortal se asoció en mayor medida con el sexo masculino y el aumento de la edad. La diferencia de sexos se reduce a los 50 años, pero se amplía entre los 50 y 70 años; en edades más tempranas hay mayor incidencia (con respecto al total) de muertes e ingreso en la UCI de mujeres.

En cuanto a los factores de riesgo, hallaron que la residencia en un hogar de ancianos fue el factor de riesgo más importante de enfermedad grave; también se asoció un riesgo grave con la privación socioeconómica. En la mayoría de casos y controles había pocos individuos de etnia no blanca. Por otro lado, entre los menores de 40 años, el 84% de los casos y 60% de los controles, tuvieron algún ingreso hospitalario en los últimos 5 años.

En todos los grupos de edad, casos graves y controles tenían al menos una comorbilidad previa. Entre los casos (4.272), 1.894 se hallaban en un asilo, 43 presentaban diabetes tipo I y 909 diabetes tipo II, 906 presentaban previamente una enfermedad isquémica coronaria y 1.749 otras enfermedades coronarias; 1.434 portaban asma o alguna enfermedad crónica de las vías respiratorias, 97 era receptor de trasplante o presentaba enfermedad renal crónica, 1.381 padecía alguna afectación neurológica (excepto epilepsia) o demencia, 51 una enfermedad hepática y 40 inmunodeficiencia o supresión.

La mayoría de los casos graves residían en un hogar de ancianos y nunca ingresaron en la UCI; entre los ingresados en la UCI, la edad media, la proporción de hombres y la prevalencia o comorbilidades previas fueron más altas en los casos fatales que en los no fatales.

Por lo tanto, el artículo extrae las siguientes conclusiones:

- El riesgo de curso clínico grave está asociado con el aumento de la edad, sexo masculino y privación socioeconómica. La residencia en un hogar de ancianos se asoció con una tasa 21 veces mayor en el análisis emparejado por edad. Dado que la población escocesa de origen étnico no blanco es baja, el conjunto de datos en este aspecto es incompleta.
- Las proporciones de tasas de 2,8 para diabetes tipo I y de 1,6 para diabetes tipo II son muy similares. Confirman el mayor riesgo de asma, EPOC y enfermedad hepática en el estudio. Anuncian que *“inesperadamente”* el riesgo asociado con otras formas de enfermedad cardíaca (fibrilación auricular, miocardiopatías e insuficiencia cardíaca) es mayor que el asociado con la enfermedad cardíaca isquémica, y que una de las proporciones de tasas más altas es la asociada con la ERC; anuncian que *“la prevención de la transmisión nosocomial en las unidades de diálisis puede ayudar a reducir este riesgo”*. En todos los grupos de edad, el 78% de los casos graves tenían al menos una de estas afecciones numeradas.
- Anuncian que, *“a pesar de que entidades de salud pública informen de que todos están en riesgo de padecer un curso clínico grave independientemente de su edad o estado de salud”*, en el estudio encontraron que la mitad de los casos que tenían menos de 40 años tenían al menos una de las afecciones numeradas, y entre los que no tenían una comorbilidad previa, sí habían sido ingresados previamente o tomaban algún fármaco; en todos los grupos de edad, muy pocos casos mortales fueron ingresados en los últimos 5 años o tomaban algún fármaco.
- La prescripción de fármacos para el sistema nervioso central y gastrointestinal, junto con los suplementos nutricionales al menos 240 días previos a 15 días antes del ingreso contribuyó a una asociación mayor entre un curso clínico grave, con probable asociación atribuible a las indicaciones para las que recetaron dichos fármacos o a una fragilidad más difusa, especialmente en personas mayores, los efectos causales de los fármacos o los efectos directos de la polimedición sobre la susceptibilidad de padecer COVID-19 grave.
- Por último, las asociaciones con enfermedades preexistentes no son sólo un pequeño conjunto de condiciones que contribuyen al riesgo de presentar un curso clínico grave o crítico por COVID-19, sino un conjunto de afecciones y múltiples sistemas fisiológicos asociados.⁽²⁴⁾

Centrándonos en España, y en correlación al estudio realizado en Grecia citado anteriormente, se ha publicado un artículo 2 meses después, en noviembre de 2020, que se suma al análisis de la hiperglucemia al ingreso como predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, independientemente del estado diabético, registros pertenecientes al SEMI-COVID-19.

En este artículo, desde su inicio aclaran que *“la hiperglucemia aguda se ha asociado con complicaciones hospitalarias en pacientes no críticos con y sin diabetes, incluyendo el requerimiento de ventilación mecánica, ingreso en la UCI y muerte, por lo que, la hiperglucemia podría ser un marcador de mal*

pronóstico independientemente del estado de diabetes, generando un papel clave y decisivo de la gravedad de la enfermedad especialmente en la fase temprana”. Citan que hay *“al menos dos razones plausibles por las que la hiperglucemia aguda podría ser perjudicial en pacientes con COVID-19, primero porque el SARS-CoV-2 podría infectar las células del páncreas a través de su expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2, lo que da como resultado un deterioro en las células beta que secretan insulina (lo que apoya al estudio realizado en Grecia), y, en segundo lugar, la inflamación que se establece debido a la infección también podría generar resistencia a la insulina; ambas en sumatoria, y con una hiperglucemia inminente, aumentan la expresión de ACE2 e induce la glicosilación de ACE2, facilitando, pues la invasión de células por SARS-CoV-2”*.

Aclaran que, diversos estudios y metaanálisis han demostrado que los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de un curso clínico grave de la enfermedad e incluso mortalidad. Sin embargo, en el estudio tenían como objetivo evaluar si la hiperglucemia aguda al ingreso (independientemente del estado de diabetes) se asocia con mortalidad hospitalaria mediante un gran estudio de cohorte, retrospectivo, observacional y multicéntrico (involucrando 109 hospitales) en España, explorando, además la relación entre la hiperglucemia y la duración de la estancia y la precisión de ingreso en la UCI y/o ventilación mecánica (relación que nos interesa en esta revisión científica).

Al igual que el estudio en Grecia, también clasificaron los niveles de glucemia obtenidos en 3 grupos: <140 mg/dl, 140-180 mg/dl y >180 mg/dl. Las características clínicas se obtuvieron de 11.312 pacientes. En general, la media de edad fue de 67 años, siendo el 57,1% varones. La prevalencia de diabetes fue del 18,9%. Los pacientes con niveles más altos de glucemia al ingreso fueron mayores en hombres que en mujeres, y con mayor frecuencia padecían antecedentes de diabetes, hipertensión y otras comorbilidades.

En función de la hiperglucemia (niveles mayores de 180 mg/dL), se halló que: El 66% de pacientes padecían diabetes, el 72,5% padecía hipertensión, el 57,1% dislipemia, el 27,3% obesidad, el 18% demencia, el 8,8% enfermedad arterial periférica, el 8,6% EPOC, el 16,9% fibrilación auricular, el 8,4% enfermedad de las arterias coronarias, el 13,8% accidente cardiovascular, el 12,5% insuficiencia cardíaca, el 12,% enfermedad renal crónica y el 28,8% eran pacientes dependientes o con fragilidad del aciano.

En función de tratamientos diabéticos previos, el 59,8% usaba metformina y el 5,7% insulina; entre los pacientes que ingresaron con hiperglucemia, el 62,2% usaba metformina y el 7,5% insulina.

Los linfocitos tenían un recuento < 800/mm³, LDH > 400 U/L, el dímero D > 1000 ng/ml y niveles séricos de creatinina y PCR elevados, parámetros más frecuentes en pacientes con elevación de la glucemia al ingreso; sin embargo, no se hallaron diferencias entre los niveles séricos de ferritina o IL-6.

2.289 de 11.312 pacientes (el 20,2%) fallecieron durante la hospitalización: De ellos, 1.394 tenían menos de 140 mg/

dL al ingreso, 442 entre 140-180 mg/dL y 453 más de 180 mg/dL; 1.156 de 11.217 (el 10,2%) precisaron de ventilación mecánica: 790 tenían menos de 140 mg/dL al ingreso, 190 entre 140-180 mg/dL y 176 más de 180 mg/dL; en la UCI fueron admitidos 935 de 11.299 (un 8,3%): De los cuales tenían 668 menos de 140 mg/dL al ingreso, 142 entre 140-180 mg/dL y 125 más de 180 mg/dL.

La mortalidad por todas las causas fue mayor en pacientes con niveles de glucemia superiores a 180 mg/dL (el 41,1%) en comparación con niveles más bajos de glucemia; además, hubo un aumento gradual de la mortalidad a medida que los niveles de glucemia al ingreso aumentaban, y no hubo diferencias en la tasa de mortalidad dentro de los propios 3 grupos de niveles glucémicos entre los pacientes con o sin antecedentes de diabetes.

Para finalizar, el estudio saca las siguientes conclusiones: Se halló que el nivel de glucemia fue un predictor independiente de mortalidad durante la estancia hospitalaria; una correlación directa entre la hiperglucemia no controlada de mal pronóstico y una tasa de mortalidad especialmente alta; un aumento 1,63 veces de la mortalidad en pacientes con diabetes; los pacientes sin diabetes que presenten hiperglucemia al ingreso debido a la infección o tratamiento con esteroides también poseen riesgo significativo, pues en el estudio la hiperglucemia se produjo en aproximadamente el 50% de pacientes, mientras que la prevalencia de diabetes fue del 7%; el nivel de LDH se asoció también con la mortalidad.

El estudio refuerza, por tanto, la inminente asociación entre la hiperglucemia y la mortalidad intrahospitalaria y/o progresión hacia el estado crítico en pacientes con COVID-19, independientemente de los antecedentes de diabetes, y sugiere que un desequilibrio temprano en el metabolismo de la glucosa podría estar involucrado de manera crucial en la fisiopatología de la infección viral, y, por tanto, una corrección precoz de la hiperglucemia, con una adecuada oxigenación y monitorización en las primeras etapas del curso clínico, podría resultar en una disminución de la liberación de citocinas inflamatorias y reducción de ACE2 durante la infección. ⁽²⁵⁾

También en España, en el mismo mes (noviembre de 2020) y gracias a los resultados del registro de SEMI-COVID-19, se publicó otro estudio observacional, de cohorte retrospectivo, analizando las características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el país. Obtuvieron una muestra de 15.111 pacientes hospitalizados de 150 hospitales de toda España (más de 2000 fueron recogidos en hospitales madrileños).

La edad media fue de 69,4 años (entre los 18 y 102 años) y el 57,2% eran varones, predominando el género masculino en todos los intervalos de edad, excepto para enfermos de edad superior o igual a los 90 años.

Se observó gran porcentaje de pacientes con comorbilidades (el 88,1%), siendo, las más frecuentes, la HTA (50,9%), dislipemia (39,7%), obesidad (21,2%) y diabetes mellitus (19,4%); además, el 16,5% de los pacientes tenían un grado moderado o severo de dependencia para actividades de la vida diaria (índice de Barthel < 60). El 90,2% de los pacientes eran caucásicos, y el 4% eran sanitarios.

Otras comorbilidades halladas: Tabaquismo (5,3%), historia de abuso de alcohol (4,7%), cáncer (10,7%), enfermedad cardiovascular (19,9%): Angina (3,5%), fibrilación auricular (11,2%), insuficiencia cardíaca (7,2%), infarto de miocardio (5,9%); EPOC (6,9%), asma (7,3%), Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (6%), VIH conocida previa con o sin criterios de SIDA (0,7%), ERC moderada-severa (6,1%).

En función de la exploración física: El 17,9% presentaba una saturación de oxígeno inferior a 90, el 24,8% hipotensión (PAS < 100 mmHg), el 66,3% infiltrados pulmonares bilaterales; en función de los parámetros de laboratorio: Se detectaron niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D (el 30,7% presentaba un dímero D entre 500 y 1.000 ng/ml, y el 33,1% superior a 1000 ng/ml), y ferritina en el 73,9%, 63,8% y 73,5% respectivamente, así como un notable descenso de linfocitos y eosinófilos, con unas cifras medias de 940 y 0 x 10⁶/L respectivamente.

El 8% presentó *Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo* (SDRA) leve, el 7,3% moderado, y el 17,8% severo; el 11,1% neumonía bacteriana concomitante, el 6,2% sepsis, y, el dato más relevante para esta revisión bibliográfica: El 8,3% (lo que suponen 1.255 pacientes) ingresaron en la UCI. El 21% (3.181 pacientes) fallecieron.

El 8% precisó de cánulas nasales de alto flujo, el 4,9% de ventilación mecánica no invasiva con presión positiva continua, y el 6,6% VM invasiva.

El artículo sugiere que hay mayor proporción de pacientes con SDRA (un 25,1% en grado moderado o grave) que pacientes ingresados en la UCI (el 8,3%), *“lo que sugiere que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes que desarrolló SDRA fue ingresado en la UCI”*.

Este estudio, a pesar de que muestra demográficamente los datos obtenidos, así como su perfil clínico no relaciona las comorbilidades asociadas al ingreso en la UCI, únicamente las comorbilidades en general y su severidad, así como la afirmación de que aproximadamente, como se citó anteriormente, uno de cada tres pacientes que desarrolló SDRA fue ingresado en la UCI, y el número y porcentaje de pacientes que ingresaron en dicha unidad. Sin embargo, las comorbilidades prevalentes se repiten en comparación a otros estudios. ⁽²⁶⁾

Manteniéndonos en España desde el artículo previo en adelante, otro estudio de carácter transversal retrospectivo publicado en la revista científica *“Medicina Intensiva”*, aún más recientemente, en diciembre de 2020, también estudió las características y resultados de 59 pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en la UCI, metiéndonos de lleno, por tanto, en los pacientes diana de esta revisión bibliográfica.

Como se ha citado, se evaluaron 59 pacientes con neumonía grave en la UCI de los 525 hospitalizados (el 11,24%). Dichos pacientes permanecieron de media 21 días en la unidad, la mediana edad fue de 63 años, siendo, 45 de los 59 pacientes ingresados varones (76,3%) y presentando como comorbilidad más prevalente (nuevamente y al igual que los artículos analizados previamente en esta

revisión) la hipertensión arterial (el 59,3%). 20 de los 59 pacientes fallecieron.

Entre los supervivientes (39 de 59): 22 padecían hipertensión, 18 obesidad, 12 ex-fumadores, 11 diabetes, 5 asma, 4 cardiopatía isquémica, 4 hepatopatía, 3 apnea del sueño (SAHS), 3 ERC, 2 EPOC, 2 neoplasia maligna (actual o previa), 2 enolismo activo, 1 enfermedad cerebrovascular y 1 tabaquismo activo; en función de tratamientos previos: 21 pacientes ingerían antihipertensivos SRAA, 11 IECAs y 10 ARA-II.

Entre los no supervivientes (20 de 59): 13 padecían hipertensión arterial, 12 obesidad, 8 diabetes, 8 ex-tabaquismo, 4 apnea del sueño, 3 enfermedad cerebrovascular, 3 ERC, 3 hepatopatía, 3 asma, 2 cardiopatía isquémica, 2 enolismo activo, 1 tabaquismo activo, 1 trasplante de órgano sólido, 1 hemopatía maligna (actual o previa) y 1 EPOC; en función de tratamientos previos: 9 pacientes ingerían antihipertensivos SRAA, 6 ARA-II y 3 IECAs.

La mortalidad no fue comparable entre ambos sexos (al contrario que a la hora del ingreso en la UCI), pues de los 45 varones ingresados 15 fallecieron y 30 sobrevivieron (es decir, murieron 15 de 45), y de las 14 mujeres ingresadas, 5 fallecieron y 9 sobrevivieron (murieron 5 de 14).

49 de 59 pacientes recibieron ventilación mecánica invasiva (VMI) en algún momento, 30 de manera exclusiva y 19 tras el fracaso de oxigenoterapia nasal de alto flujo; 29 pacientes precisaron traqueostomía tras (de media) 11 días desde su ingreso; 8 necesitaron ECMO y 10 presentaron complicaciones tromboembólicas (8 supervivientes y 2 fallecidos), de los cuales 3 fueron tromboembolismos pulmonares, 3 trombosis venosas profundas, 3 ictus isquémicos y 1 infarto agudo de miocardio.

Por tanto, la mortalidad global de la UCI fue del 33,9%, con una mediana de edad mayor en los no supervivientes, presentando, además un dímero D elevado y diversas complicaciones tromboembólicas.⁽²⁷⁾

Durante el mismo mes y año en España, paralelamente se llevó a cabo otro estudio, también publicado en la revista *"Medicina Intensiva"*, de carácter transversal, en el que se evaluaron las características clínicas y bioquímicas de 39 pacientes ingresados en la UCI con SARS-CoV-2.

La mediana edad se situó en los 60 años, con predominio del sexo masculino (74%). Los pacientes con un IMC superior a 30 representaban el 42% de todos los ingresos, y la comorbilidad más común fue la hipertensión con una prevalencia del 36%, seguido de la diabetes tipo II (23%). A pesar de ello, el 26% de los casos no presentó ninguna condición médica preexistente conocida. Cabe destacar que el 15% de los pacientes eran sanitarios.

Generalmente, los pacientes pasaron de media 2 días previo a la admisión en la UCI tras su hospitalización, y 10 días desde la aparición de los síntomas. El 74% de los casos precisó ventilación mecánica invasiva (VMI), y el 76% requirió intubación entre las 24 horas desde su ingreso; 1 paciente requirió ECMO. Los pacientes que requirieron de VM tuvieron niveles significativamente más altos desde el ingreso de PCR, IL-6 (300 pg/ml frente a 36 pg/ml), dímero D (media de

5509,5 ng/ml frente a 898 ng/ml), recuento de glóbulos blancos y fibrinógeno (8 g/L frente a 6,35 g/L), así como un recuento más bajo de linfocitos ($0,5 \cdot 10^9 \text{ L}^{-1}$ frente a $0,9 \cdot 10^9 \text{ L}^{-1}$) que en pacientes que no precisaron de VM; los marcadores de ferritina y LDH no fueron estadísticamente diferentes.

La mortalidad en la unidad en su muestra de estudio fue del 21%.⁽⁶⁾

En la misma revista y como publicación reciente (finales de diciembre de 2020), centrándose en un hospital de segundo nivel español, analizaron las características de los pacientes críticos con COVID-19, realizando un estudio retrospectivo e incluyendo finalmente 48 pacientes en el mismo. La edad media fue de 65 años de los cuales el 65,3% eran hombres y el 73,5% tenían comorbilidad asociada, con principal diagnóstico de ingreso de insuficiencia respiratoria por neumonía (el 87,8%). El 77,1% de los pacientes sobrevivieron al alta de la UCI (37 de 48 pacientes), 11 no sobrevivieron; estos últimos eran de mayor edad, presentaban más comorbilidades especialmente cardiovasculares, insuficiencia hepática y renal, así como una mayor necesidad de pronación durante la estancia en la UCI.

Entre los supervivientes (37 de 48 pacientes) que ingresaron en la UCI: La edad media fue de 63 años; 13 de 48 pacientes padecían previamente una enfermedad cardiovascular, 5 EPOC, asma o enfermedad pulmonar intersticial; 2 ERC, 6 enfermedad maligna o hematológica, 16 alguna enfermedad endocrina (principalmente diabetes mellitus), 1 enfermedad hepática y 3 pacientes alguna enfermedad neurológica (principalmente ACV isquémico previo). Pasaron una media de 12 días en la UCI; durante su trascurso, 28 pacientes padecieron insuficiencia cardiovascular, 33 insuficiencia respiratoria, 10 insuficiencia renal, 2 insuficiencia hepática, 5 disfunción hematológica, y 11 afectación neurológica; la media de número de fallos orgánicos por paciente fue de al menos 2. Por otro lado, 32 precisaron de ventilación mecánica y 2 de traqueotomía percutánea.

Entre los no supervivientes (11 de 48 pacientes) que ingresaron a la UCI: La edad media fue de 72 años; 8 pacientes padecían previamente una enfermedad cardiovascular, 5 alguna enfermedad endocrina (principalmente diabetes mellitus) y 2 enfermedad hepática. Pasaron una media de 15 días en la UCI; durante su trascurso, 11 pacientes padecieron insuficiencia cardiovascular, 11 respiratoria, 11 renal, 5 hepática, 4 afectación hematológica, y 1 afectación neurológica; la media de número de fallos orgánicos por paciente fue de 3 (al menos 2 y como máximo 5). Por otro lado, 11 precisaron de ventilación mecánica.

Entre los supervivientes fue diagnosticado Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) en 32 de 37 pacientes; entre los no supervivientes fue diagnosticado el SDRA en la totalidad de pacientes fallecidos (11).

La mortalidad de los pacientes ingresados en la UCI fue del 22,4%; dicha mortalidad se asoció significativamente con comorbilidades cardiovasculares y con el fallo multiorgánico.⁽²⁸⁾

En la misma línea y con la misma temporalidad de publicación y nacionalidad, se realizó un estudio específico comparando las características demográficas y comorbilidades de los pacientes con COVID-19 fallecidos en hospitales españoles en función de si ingresaban o no en la UCI. Analizaron 62 hospitales españoles, incluyendo finalmente 338 pacientes fallecidos por COVID-19 en el estudio.

La media de edad fue de 80 años y el 39,6% fueron mujeres (siendo, por tanto, mayor el porcentaje de varones fallecidos). Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA (67,5%), dislipemia (48,2%), diabetes (29,3%) y enfermedad coronaria (21,8%). La mayoría de los fallecidos padecían de media 2 comorbilidades.

Dado que el estudio comparaba, además, aquellos pacientes que ingresaban o no en la UCI, 77 de 338 fueron ingresados.

Centrándonos, por tanto, en los 77 pacientes admitidos en la UCI, la media de edad fue de 67 años: 47 menores de 70 años, 13 pacientes entre los 70 y 74 años, 13 entre los 75 y 79 años, y 4 con edad igual o superior a los 80 años. En función al sexo, 54 eran varones. En cuanto a las comorbilidades, 49 presentaban previamente HTA, 36 dislipemia, 24 diabetes mellitus, 6 alguna enfermedad coronaria, 5 cáncer activo, 4 insuficiencia cardíaca, 7 ERC, 19 eran obesos, 2 una enfermedad cerebrovascular, 9 EPOC, 2 vasculopatía periférica, 2 enfermedad del tejido conectivo, 4 hepatopatía crónica, 7 asma, 4 tenían una úlcera gastroduodenal, 2 SIDA y 7 tabaquismo activo.

La media de tiempo transcurrido entre el ingreso a la UCI y la muerte fue de 8 días (entre 2 y 16 días). Cabe destacar que las comorbilidades obesidad, asma y SIDA, estaban más presentes en los pacientes fallecidos en la UCI que en aquellos pacientes fallecidos que no llegaron fueron ingresados en dicha unidad.

El artículo cita que *“al igual que sucede en la práctica clínica habitual, la edad y la carga de comorbilidad global del paciente, son los factores independientes más asociados a la mortalidad, así como la propia carga de comorbilidad influye significativa y negativamente en diferentes resultados de la atención hospitalaria, duración de su estancia, complicaciones clínicas, deterioro del estado funcional y calidad de vida tras el alta ante la supervivencia. Por ello, la comorbilidad es el pilar que debe complementar a la edad en la toma de decisiones, en cuanto a la intensidad de tratamiento; resulta fundamental detectar precozmente aquellos pacientes susceptibles de empeorar y requerir soporte intensivo”*.

Por último, aclaran que *“a pesar de que a pesar de que el estudio no distingue el potencial efecto que pudiesen tener los pacientes ingresados en la UCI con/sin ventilación mecánica y/o intubación orotraqueal”, y afirman que “hoy sabemos que ciertas terapias no invasivas, como la oxigenoterapia de alto flujo, la VM no invasiva y los dispositivos de presión positiva continua de la vía aérea se aplicaron poco por miedo a la dispersión de aerosoles en el medio y a la contaminación secundaria del personal sanitario (especialmente al inicio de la pandemia); sin embargo, estudios recientes han demostrado que estas terapias son factibles en pacientes con COVID-19, pudiendo evitar hasta un 30% de las ventilaciones mecánicas invasivas y/o las*

intubaciones orotraqueales, pudiendo incidir en el índice o porcentaje de mortalidad final”.⁽¹⁰⁾

Para finalizar este apartado de los resultados obtenidos de los diferentes artículos, aclarar que las sociedades científicas SEMICYUC (*Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*) y SEEIUC (*Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias*) decidieron elaborar un plan de contingencia para dar respuesta a las necesidades que conllevaría la enfermedad por SARS-CoV-2, en el cual se pretendió estimar la magnitud del problema, identificar las necesidades asistenciales, recursos humanos y materiales, con el fin de obtener una herramienta por la que los servicios de medicina intensiva españoles pudieran planificar de manera óptima una respuesta ante la pandemia. En dicho plan, se acogieron a los criterios **objetivos** de ingreso en la UCI basados en las recomendaciones de la *“American Thoracic Society (ATS)”*, la *“Infectious Diseases Society of America (IDSA)”* y la reciente evidencia del análisis de la epidemia de SARS-CoV-2 en China, considerando, por tanto, el ingreso en la UCI cuando hayan 3 o más criterios menores, o un criterio mayor:

- *Criterios mayores:*
 - Shock séptico con necesidad de aminas vasoactivas.
 - Insuficiencia respiratoria que precise ventilación mecánica.
- *Criterios menores:*
 - Frecuencia respiratoria > 30 rpm con oxigenoterapia convencional.
 - PaO₂/FiO₂ < 250 con oxigenoterapia convencional.
 - Infiltrados bilaterales.
 - Alteración del nivel de conciencia.
 - Elevación de la urea > 20 mg/dl.
 - Leucocitopenia con < 4.000 células/ml y linfocitopenia.
 - Trombocitopenia con recuento <100.000/ml.
 - Hipotermia (<36°).
 - Hipotensión que precisa reanimación agresiva con fluidos.
 - Dímero-D > 1 µg/l.

Asimismo, se considerarían criterios de exclusión para el ingreso en la UCI: mal pronóstico a pesar de admisión en la UCI, necesidad de recursos que no se pueden proporcionar y/o no cumplir criterios de gravedad.⁽²⁹⁾

DISCUSIÓN

Los artículos hallados tras la búsqueda bibliográfica se corresponden con las siguientes regiones: EEUU (uno de ellos, concretamente, en Nueva York), China, Italia, India, Francia, Escocia, Irán, Grecia y España.

Tras analizar los parámetros o características de los pacientes ingresados en la UCI por SARS-CoV-2 en dichos artículos, se han extraído las conclusiones que se exponen a continuación.

En función de las variables sociales no controlables encontramos que:

- La **edad media de ingreso** en la UCI a causa de COVID-19 se sitúa alrededor de los **60 – 70 años**: La edad mínima hallada de ingreso fue de 40 (a excepción de una paciente de 21 años); la edad máxima hallada supera los 80 años.
- Todos los artículos citan un mayor riesgo de mortalidad en la UCI en **edades avanzadas**, superiores a 60 años, especialmente entre aquellos mayores de 75 y 80 años, así como una mayor probabilidad de ingreso en dicha unidad, estableciéndose como un factor de riesgo independiente.
- En cuanto al sexo, todos los artículos exponen un mayor riesgo tanto de mortalidad como de ingreso en la UCI (o estado más crítico) en los **varones**, e incluso, ciertos documentos citan el doble de varones frente a mujeres; únicamente dos artículos no hallaron diferencia significativa en la distribución por género (un artículo publicado en China y otro en Escocia).
- Si bien la mayoría de estudios trata pacientes caucásicos, **no se encontró gran significación clínica entre diferentes etnias**, puesto que no realizan comparación entre las mismas. **Esto limita la comparación de los diferentes parámetros y su incidencia o no en el riesgo de ingreso en la UCI o mortalidad entre razas.**

En función de las comorbilidades previas al ingreso en la UCI o situación clínica, se encontró que:

- Todas las comorbilidades halladas en los estudios, independientemente del mayor o menor riesgo que estas han supuesto, fueron: Hipertensión, dislipemia, enfermedades cardiovasculares o arritmias, pacientes fumadores o exfumadores, sobrepeso u obesidad, Enfermedad Renal Crónica, asma, cáncer/neoplasias, EPOC, Diabetes Mellitus, enfermedades autoinmunes, enfermedades cerebrovasculares o afectación neurológica, hepatitis B y C, enfermedad hepática, hipotiroidismo, apnea del sueño, alergias, enfermedades del sistema digestivo, alcoholismo, VIH/SIDA y enfermedad del tejido conectivo. También se encontraron factores como la situación de dependencia (con un índice de Barthel menor de 60), el Síndrome de Fragilidad del Anciano, o el asilo.
- El antecedente que más trascendencia ha suscitado en la mayoría de los artículos es la **hipertensión**, relacionado con un mayor riesgo de curso clínico crítico como de mortalidad.
- Se observó que las comorbilidades o enfermedades preexistentes más prevalentes ante una **situación crítica** fueron (después de la hipertensión): La **obesidad con un IMC entre 25-29 (mayor riesgo si era superior a 30), las enfermedades coronarias y/o arritmias, diabetes, EPOC y neoplasias**. Sin embargo, la tasa de **mortalidad** fue superior en pacientes con enfermedades **cardiovasculares y/o arritmias, lesiones cardíacas agudas, insuficiencia**

hepática aguda sobre crónica (ACLF) y neoplasias. En España, además se incluye en este grupo la obesidad, el SIDA y asma.

- A pesar del riesgo inminente de desarrollar SDRA por COVID-19, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica sí suscitaba un factor importante tanto en la situación crítica del paciente como en la tasa de mortalidad, obteniendo mayor riesgo aquellos pacientes que sí portan la enfermedad en contraposición a los que no; sin embargo, cabe destacar que aquellos pacientes fallecidos con esta enfermedad presentaban además otras enfermedades subyacentes, y éstas, normalmente eran trastornos hipertensivos y cardiovasculares. Por lo tanto, **la EPOC no es la comorbilidad más prevalente, pero sí de gran importancia en la tasa de mortalidad si ésta se junta en específico las enfermedades cardiovasculares.**
- La prevalencia combinada de las **enfermedades cardiovasculares** en pacientes con COVID-19 en diferentes países se organiza, según los estudios, de mayor a menor: En **Suiza**, Brasil, Francia, Alemania, Países Bajos, Italia, EEUU, España, Reino Unido, Corea del Sur, China e Irán.
- La presencia de una **enfermedad hepática subyacente**, en función de la gravedad, y en especial la cirrosis e insuficiencia hepática aguda sobre crónica tiene **mayor riesgo de presentar un curso clínico grave**, asociándose con un mal pronóstico.
- Se ha observado que la **diabetes** como comorbilidad **no aumenta el riesgo de mortalidad** en la mayoría de los estudios, pero **sí afecta negativamente al curso clínico presentando mayor riesgo de presentar un estado crítico**. Sin embargo, como **limitación, no se encontró ninguna comparación** exhaustiva y comparativa entre la incidencia y porcentaje de riesgo **entre diabetes tipo I y II y/o tratamientos previos**; no obstante, se encontró que **la hiperglucemia en sí** (con o sin antecedentes de diabetes) **con niveles de glucemia superiores a 180 mg/dl aumentaba gradualmente la mortalidad.**
- La **asociación de enfermedades preexistentes** (por tanto, con múltiples sistemas fisiológicos asociados) **y la infección por COVID-19 contribuye al riesgo de presentar un curso clínico grave o crítico**, y dicho **riesgo se relaciona exponencialmente con el número de comorbilidades previas**. También se relaciona con una progresión más rápida y agresiva de la enfermedad.
- Todos los artículos manifiestan que los pacientes ingresados en la UCI o fallecidos a causa de COVID-19 padecían, al menos, 1 comorbilidad o enfermedad preexistente, y la media se sitúa en 2 (excepto la joven citada anteriormente de 21 años, sin comorbilidades previas).

En función de parámetros de laboratorio, terapias y signos clínicos al ingreso:

- Aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva, oxigenoterapia a alto flujo y dispositivos de presión positiva continua, tuvieron mejores resultados y menor tasa de mortalidad que aquellos sometidos a **ventilación mecánica invasiva**; se cita que dichas tera-

pías no invasivas pueden evitar hasta un 30% de la progresión a ventilación invasiva y/o intubaciones orotraqueales, y con ello, la tasa de mortalidad final.

- Se ha hallado **fuerte asociación con un mal pronóstico**, progresión hacia la enfermedad crítica y por tanto ingreso en la UCI y/o mortalidad: Una **elevación** de los parámetros de laboratorio de: La PCR (>200), el dímero D (> 1 µg/l), troponina (>1), procalcitonina, fibrinógeno, ferritina, IL-6, amiloide A sérico; así como un **descenso** notable del recuento de: Linfocitos (TCD 4 y TCD 8), hemoglobina (inferior a 8 g/dl), glóbulos blancos y albúmina. En cuanto al lactato, éste difiere en algunos artículos, ya que en ocasiones se hallaba dentro de los límites de la normalidad, y en otros incidían que el lactato deshidrogenasa parecía ser un poderoso predictor de ingreso en la UCI. Los parámetros de las pruebas de función hepática también requieren alta observación, observando peor pronóstico en aquellos pacientes con un aumento de la bilirrubina > a 1 mg/dl, AST > 40 UI/l, ALT > 40 UI/l y ALP > 250 UI/l.
- Se ha hallado un **recuento de leucocitos superior en aquellos pacientes con lipasa elevada** (así como parámetros más anormalmente altos de enzimas hepáticas), y **mayor tasa de ingreso en la UCI y requerimiento de intubación**
- La mayoría de artículos inciden en una **mayor fiabilidad de los parámetros inespecíficos inflamatorios** (PCR y fibrinógeno).
- Los **signos** que se han asociado a un factor predictor de ingreso en la UCI han sido: Una saturación inferior al 88%, una frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto con oxigenoterapia convencional, hipotermia (< 36°), hipotensión que precisa de terapia agresiva con fluidos, PaO₂ de 31.

En función de tratamientos farmacológicos previos:

- Existe gran controversia entre la incidencia o no del tratamiento previo con **IECAs, betabloqueantes, derivados de esteroides y diuréticos con la mortalidad** y/o estado crítico de la enfermedad. La mayoría de artículos inciden que en sus estudios hallaron una tasa de mortalidad superior o curso clínico crítico en los pacientes con tratamiento previo de fármacos antihipertensivos. Sin embargo, también aclaran que tras diversos ajustes no se ha podido establecer una asociación directa y concisa, ni gran significación estadística. **Se precisa más investigación en este campo para establecer dicha asociación.**

CONCLUSIONES Y PROPUESTAS

Por todo lo anteriormente expuesto, hay una fuerte asociación entre el ingreso en la UCI y la mortalidad de pacientes COVID-19: Con al menos, 1 comorbilidad previa, siendo la más frecuente la hipertensión o las enfermedades cardiovasculares; varón, de edad avanzada; con elevación considerable de la PCR, fibrinógeno, dímero D, troponina y enzimas hepáticas; con un marcado descenso de linfocitos, glóbulos blancos y albúmina; una glucemia superior a 180 mg/dl; una saturación inferior al 88% con insuficiencia respiratoria, y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI).

Tras la evaluación de las conclusiones extraídas mediante los artículos hallados quedan cuestiones por resolver. Por un lado, demostrar (o refutar) la repercusión o asociación de los diferentes fármacos antihipertensivos, IECAs, derivados esteroideos, betabloqueantes y diuréticos, con una mayor probabilidad de un estado crítico de la enfermedad e incluso mortalidad por COVID-19, así como el posible efecto protector o pernicioso del tratamiento previo con estatinas. En segundo lugar, debería **investigarse por qué los varones tienen mayor tasa de mortalidad e ingreso en la UCI** en contraposición a la mujer. Asimismo, y aunque como se ha observado, hay una relación directa entre la edad avanzada y un aumento del riesgo exponencial de estado crítico y mortalidad, ¿por qué hay algún/a joven de entre 20 y 30 años que fallece por COVID-19 sin comorbilidades previas? Por último, se debería estudiar la prevalencia y comparación de diabetes tipo I - tipo II en aquellos pacientes críticos. Se precisa más investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad. Plan de Respuesta Temprana en un Escenario de Control de la Pandemia por COVID-19 [Internet]. Go.es [citado el 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Plan_de_respuesta_temprana_escenario_control.pdf
2. Ministerio de Sanidad; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información Científica-Técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. Gob.es [actualizado el 16 de diciembre de 2020; citado el 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
3. Zhou X, Zhu J, Xu T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Hypertension on Renin-Angiotensin System Inhibitors. *Clin Exp Hypertens*. 2020 [cited 2020 Dec 26]; 42 (7): 656 – 660. DOI 10.1080/10641963.2020.1764018.
4. Barlass U, Williams B, Dhana K, Adnan D, Khan SR, Mahdavinia M, Bishehsari F. Marked Elevation of Lipase in COVID-19 Disease: A Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Jul [cited 2020 Dec 26]; 11 (7): e00215. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000215.
5. Liu S, Luo H, Wang Y, Cuevas LE, Wang D, Ju S, Yang Y. Clinical Characteristics and Risk Factors of Patients with Severe COVID-19 in Jiangsu province, China: a retrospective multicentre cohort study. *BMC Infect Dis*. 2020 Aug 6 [cited 2020 Dec 26]; 20 (1): 584. DOI: 10.1186/s12879-020-05314-x.
6. Blake A., Collins D., O'Connor E., Bergin C., McLaughlin A.M., Martin-Loeches I. Clinical and Biochemical Characteristics of Patients Admitted to ICU with SARS-CoV-2. *MedicinaIntensiva.org*. 2020 Dec [cited 2020 Dec 26]; 44 (9): 589 – 590. DOI: 10.1016/j.medin.2020.05.003.

7. Pastor-Barriuso R., Pérez-Gómez B., Hernán M., Pérez-Olmeda M., Yotti R., Oteo-Iglesias J. Infection Fatality Risk for SARS-CoV-2 in Community Dwelling Population of Spain: nationwide seroepidemiological study. *BMJ*. 2020 Nov [cited 2020 Dec 26]; 371. DOI: 10.1136/bmj.m4509.
8. Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica (OMS): Enfermedad por Coronavirus (COVID-19) [Internet]. OPS/OMS: Washington, D.C.; 11 de diciembre de 2020 [citado el 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-11-diciembre-2020>
9. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), 2020: Informe nº 57. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. Informe COVID-19. 16 de diciembre de 2020 [Internet]. España: RENAVE, CNE, CNM (ISCIII); diciembre de 2020 [citado el 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20%20COVID-19.%20N%C2%BA%2057_16%20de%20diciembre%20de%202020.pdf
10. Miró Ò., Alquézar-Arbé A., Llorens P., Martín-Sánchez F., Jiménez S., Martín A. Comparación de las Características Demográficas y Comorbilidad de los pacientes con COVID-19 fallecidos en los hospitales españoles, en función de si ingresaron o no en Cuidados Intensivos. *MedicinaIntensiva.org*. 2020 [citado el 28 de diciembre de 2020]; 45 (1): 14 – 26. DOI: 10.1016/j.medin.2020.09.002.
11. Petrilli CM, Jones A., Yang J, Rajagopalan H., O'Donnell, Chernyak Y. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. [cited 2020 Dec 28] 2020; 366: m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966.
12. Shi M, Chen L, Yang Y, Zhang J, Xu J, Xu G, Li B, Yin Y. Analysis of Clinical Features and Outcomes of 161 Patients with Severe and Critical COVID-19: a multicenter descriptive study. *J. Clin Lab Anal*. 2020 Sep [cited 2020 Dec 28]; 34(9): e23415. DOI: 10.1002/jcla.23415.
13. Grasselli G., Greco M., Zanella A., Albano G., Antonelli M., Bellani G. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated with Mortality Among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1 [cited 2020 Dec 28]; 180 (10): 1345-1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
14. Wang R., Pan M., Zhang X., Han M., Fan X., Zhao F. Epidemiological and Clinical Features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun [cited 2020 Dec 28]; 95: 421-428. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.070.
15. Piva S., Filippini M., Turla F., Cattaneo S., Margola A., De Fulviis S. Clinical Presentation and Initial Management Critically Ill Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Brescia, Italy. *J Crit Care*. 2020 Aug [cited 2020 Dec 28]; 58: 29-33. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.04.004.
16. Carlino M., Valenti N., Cesaro F., Costanzo A., Cristiano G., Guarino M. Predictors of Intensive Care Unit Admission in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020 Jul 15 [cited 2020 Dec 28]; 90 (3). DOI: 10.4081/monaldi.2020.1410.
17. Hessami A., Shamsirian A., Heydari K., Pourali F., Alizadeh-Navaei R., Moosazadeh M. Cardiovascular Diseases Burden in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Oct 16 [cited 2020 Dec 28]; S0735-6757 (20) 30908-6. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022.
18. Shalimar, Elhence A., Vaishnav M., Kumar R., Pathak P., Soni K. Poor Outcomes in Patients with Cirrhosis and Corona Virus Disease-19. *Indian J Gastroenterol*. 2020 Jun [cited 2020 Dec 28]; 39 (3): 285-291. DOI: 10.1007/s12664-020-01074-3.
19. Georges J.L., Cochet H., Roger G., Ben Jemaa H., Soltani J., Azowa J.B. Association of Hypertension and Antihypertensive Agents and the Deverity of COVID-19 Pneumonia. A monocentric French prospective study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2020 Nov [cited 2020 Dec 28]; 69 (5): 247-254. DOI: 10.1016/j.ancard.2020.09.030.
20. He Y., Xie M., Zhao J., Liu X. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Severe COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Med Sci Monit*. 2020 Sep 4 [cited 2020 Dec 28]; 26: e927212. DOI: 10.12659/MSM.927212.
21. Alamdari N.M., Afaghi S., Rahimi F.S., Tarki F.E., Tavana S., Zali A. Mortality Risk Factors among Hospitalized COVID-19 Patients in a Major Referral Center in Iran. *Tohoku J Exp Med*. 2020 Sep [cited 2021 Jan 02]; 252 (1): 73-84. DOI: 10.1620/tjem.252.73.
22. Liu Z., Li J., Huang J., Guo L., Gao R., Luo K. Association Between Diabetes and COVID-19: A Retrospective Observational Study with a Large Sample of 1,880 Cases in Leishenshan Hospital, Wuhan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 14 [cited 2021 Jan 02]; 11: 478. DOI: 10.3389/fendo.2020.00478.
23. Ilias I., Jahaj E., Kokkoris S., Zervakis D., Temperikidis P., Magira E. Clinical Study of Hyperglycemia and SARS-CoV-2 Infection in Intensive Care Unit Patients. *In Vivo*. 2020 Sep-Oct [cited 2021 Jan 02]; 34 (5): 3029-3032. DOI: 10.21873/invivo.12136.
24. McKeigue P.M., Weir A., Bishop J., McGurnaghan S.J., Kennedy S., McAllister, Public Health Scotland COVID-19 Health Protection Study Group. Rapid Epidemiological Analysis of Comorbidities and Treatments as risk factors for COVID-19 in Scotland (REACT-SCOT): A population-based case-control study. *PLoS Med*. 2020 Oct 20 [cited 2021 Jan 02]; 17 (10): e1003374. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003374.
25. Carrasco-Sánchez F., López-Carmona M., Martínez-Marcos F., Pérez-Belmonte L., Hidalgo-Jiménez A.,

- Buonaiuto V. Admission Hyperglycaemia as a Predictor of Mortality in Patients Hospitalized with COVID-19 Regardless of Diabetes Status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2021 Dec [cited 2021 Jan 02]; 53 (1): 103-116. DOI: 10.1080/07853890.2020.1836566.
26. Casas-Rojo J., Antón-Santos J., Millán-Núñez-Cortés J., Lumbreras-Bermejo C., Ramos Rincón J., Roy-Vallejo E. Características Clínicas de Los Pacientes Hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Fesemi.org* [Internet]. Noviembre 2020 [citado el 02 de diciembre de 2021]; 220 (8): 480 – 494. DOI: 10.1016/j.rceng.2020.07.003.
27. Serrano Martínez J., Machado Casas J., Redondo Orts M., Manzano Manzano F., Castaño Pérez J., Pérez Villares J. Características y Resultados de una Serie de 59 pacientes con Neumonía Grave por COVID-19 Ingresados en UCI. *Medicinaintensiva.org.* Diciembre de 2020 [citado el 02 de enero de 2021]; 44 (9): 580 – 583. DOI: 10.1016/j.medin.2020.06.004.
28. Lobo Valbuena B., García Arias M^a., Pérez R., Delgado D., Godo F. Characteristics of Critical Patients with COVID-19 in a Spanish second-level Hospital. *Medicinaintensiva.org.* Febrero de 2020 [citado el 02 de enero de 2021]; 45 (1): 56 – 58. DOI: 10.1016/j.medin.2020.06.020.
29. Rascado Sedes R., Ballesteros Sanz M., Bodí Saera M., Carrasco Rodríguez Rey L., Castellanos Ortega A., Catalán González M. Plan de Contingencia para los Servicios de Medicina Intensiva Frente a la Pandemia COVID-19. *Medicinaintensiva.org.* Septiembre de 2020 [citado el 02 de enero de 2021]; 44 (6): 363 – 370. DOI: 10.1016/j.medin.2020.03.006



FORMACIÓN
ALCALÁ