

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Estudio descriptivo y comparativo en pacientes ingresados por insuficiencia respiratoria por COVID-19 durante la primera oleada de la pandemia en la Reanimación de un hospital terciario

Egilea /Autor:
Eneritz Montes Hijosa
Zuzendaria / Director/a:
Alberto Martinez Ruiz

© 2018, Eneritz Montes Hijosa

Leioa, 2021eko apirilaren 19a / Leioa, 19 de abril de 2021

ABSTRACT

Introducción: A finales del pasado año 2019 se detectaron los primeros casos de SDRA causado por el virus SARS-CoV-2, declarándose pandemia mundial el 13 de marzo de 2020. Los pacientes ingresaban principalmente con insuficiencia respiratoria siendo necesaria en muchos de los casos la ventilación mecánica.

Objetivo: El objetivo de este estudio es describir la estrategia ventilatoria de elección en los pacientes ingresados con neumonía COVID-19 en la Reanimación.

Métodos: Se trata de un estudio prospectivo y retrospectivo descriptivo que incluye a los pacientes con neumonía por COVID-19 ingresados en la Reanimación del Hospital Universitario de Cruces durante los meses de marzo y abril de 2020. Se analizan los pacientes dados de alta por mejoría o éxitus.

Resultados: Se incluyó a un total de 63 pacientes. El 68% de los pacientes son hombres y el 48% hipertensos. Los pacientes no supervivientes estaban más hipoxémicos ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 128 [91.00-184.00] vs 112.50 [82.00-163.50]) y tenían mayor valor en las escalas de gravedad (APACHE II 11 [RIQ 8-15] vs 17 [RIQ 13-21]] y SOFA 4 [RIQ 3-7] vs 7 [RIQ 5-9]. La media de estancia en Reanimación de nuestros pacientes es de 15.54 días (DE: 12.26 días) siendo esta mayor en los pacientes no supervivientes. El 25.52% de los pacientes de la muestra se trató con OAF como primera opción terapéutica ventilatoria y en el 62.60% de los pacientes se eligió ventilación mecánica como primera estrategia ventilatoria

Conclusiones: los pacientes no supervivientes ingresaron en peor estado en la Reanimación, ya que presentaron peores datos tanto en las dos escalas de gravedad (APACHE II y SOFA) como en niveles de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. A diferencia de otros hospitales, la mayoría de nuestros pacientes recibieron como primera estrategia ventilatoria la ventilación mecánica.

Keywords: coronavirus, SARS-CoV-2, síndrome de distrés respiratorio agudo, ventilación mecánica.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	I
1.1. SARS-CoV-2	2
1.2. TRANSMISIÓN	3
1.3. PATOGENIA	4
1.4. CLÍNICA	5
1.5. COMPLICACIONES	6
1.6. FACTORES DE RIESGO Y DE MAL PRONÓSTICO	7
1.6.1. APACHE II	7
1.6.2. SOFA	9
1.7. DIAGNÓSTICO	10
1.7.1. Detección RNA viral	10
1.7.2. Pruebas de imagen	10
1.7.3. Detección de anticuerpos	10
1.8. TRATAMIENTO	11
1.8.1. Tratamiento médico	11
1.8.2. Soporte ventilatorio	11
2. PACIENTES Y METODOLOGIA	13
2.1. POBLACIÓN A ESTUDIO	13
2.1.1. Criterios de inclusión	13
2.1.2. Criterios de exclusión	13
2.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
3. RESULTADOS	14
3.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y COMORBILIDADES	14
3.2. GASOMETRIA ARTERIAL	15
3.3. ESCALAS DE GRAVEDAD	16
3.4. DÍAS DE INGRESO EN LA UCI	17
3.5. ESTRATEGIA VENTILATORIA	19
4. DISCUSIÓN	21
5. CONCLUSIONES	24
6. BIBLIOGRAFIA	25

1. INTRODUCCIÓN

A finales del pasado año 2019 se detectaron una serie de casos de neumonías de etiología desconocida en China, siendo identificado el causante el 11 de febrero de 2020 también en China, denominándolo SARS-CoV-2. El virus se extendió rápidamente por el mundo llegando a declararse el 13 de marzo de 2020 pandemia mundial. Para esa fecha se habían contabilizado en todo el mundo 143.247 casos de COVID-19, incluidas 5.407 muertes. La declaración de pandemia mundial por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó un estado de caos en todo el mundo y el aumento constante de casos y muertos llevó a muchos países a tomar la decisión de cerrar el país y confinar a sus ciudadanos en sus casas^{1,3}. Estas medidas, con el tiempo, hicieron que los datos de muerte y contagios diarios disminuyeran, pudiendo dar un respiro a los hospitales, que se habían visto totalmente desbordados ante la gran avalancha de ingresos tanto en planta como en la Unidad de Cuidados Críticos (llegando incluso a tener que habilitar nuevas zonas para el cuidado de los pacientes).

A día de hoy (ya en 2021), y muy lejos de esa mejoría inicial, seguimos totalmente sumergidos en una pandemia mundial a la que no se le consigue ganar la partida con 98.925.221 casos confirmados y 2.127.294 muertes en todo el mundo (datos confirmados por la OMS a día 26 de enero de 2021). A la cabeza de contagios y muertes se encuentra Estados Unidos con 24.775.208 casos y 414.083 muertos seguido por la India. España se encontraría en el octavo puesto a nivel mundial con 2.456.275 casos confirmados y 55.041 muertos¹⁴.

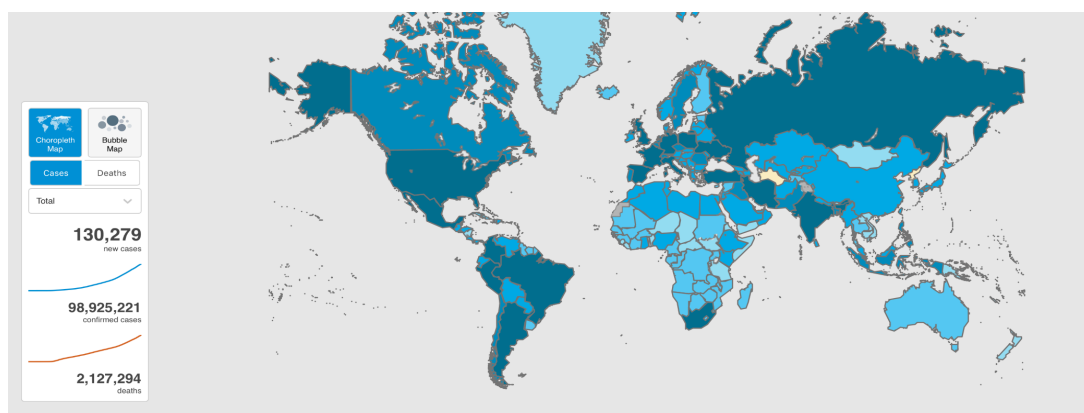


Ilustración 1. Casos confirmados y muertes en el mundo por Covid-19. Publicado por la OMS el 26 de enero de 2021

Como los datos bien reflejan este virus ha supuesto y supone un reto continuo para todo el mundo, y a la espera del desarrollo de una vacuna y un tratamiento efectivo el mundo se adapta para poder ponerle freno a la avalancha de muertos que esta provocando el coronavirus.

1.1. SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de virus *Coronaviridae* que pueden ser causantes de varios síntomas, sobre todo del tracto respiratorio, como neumonía, fiebre, dificultad respiratoria, pneumonitis... Esta familia esta a su vez dividida en 4 grupos:

*Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus*⁵.

Todos los coronavirus son virus de ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El SARS-CoV-2, específicamente, codifica 4 proteínas: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N se encuentra en el interior de la célula junto con el genoma, las otras tres, en cambio, se asocian a la estructura del virus. La proteína S es la más importante en cuanto a la virología del virus se refiere, ya que es la encargada del tropismo del virus y de permitir la liberación del ARN viral mediante la fusión del virus con la célula a infectar⁵.

Esta última pandemia no es el único evento producido por virus de la familia de coronavirus. En las últimas dos décadas se han descrito 2 eventos significativos. El primero tiene lugar en la provincia China de Guangdong en 2002-2003 cuando un nuevo coronavirus del género β con origen en los murciélagos pasa a los humanos usando de vector a los gatos. Este virus fue identificado como “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus” (SARS-CoV) e infectó a 8422 personas causando la muerte de 916 (mortalidad 11%) sobre todo en la zona de China y Hong Kong. Unos 10 años después, en 2012, emerge en Arabia Saudí otro coronavirus, procedente también de los murciélagos, denominado “Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus” (MERS-CoV). En este caso el vector fue el camello e infectó a 2494 personas y causó la muerte de 858 (mortalidad 34%)².

Como podemos ver varias epidemias han sido causadas a causa del coronavirus. ¿Pero qué ha hecho que este coronavirus se haya comportado tan diferente y haya resultado tan complicado de contener, llegando a causar una pandemia mundial?

A día de hoy sigue siendo una gran incógnita, pero se cree que el SARS-CoV-2 tiene una gran afinidad con los receptores de las células humanas produciendo una mayor cantidad de contagios en humanos. También se cree que tiene un nivel de transmisión y de riesgo pandémico más elevado que SARS-CoV previos, así como un número de reproductividad mayor.

1.2. TRANSMISIÓN

Al inicio de la pandemia se observó un incremento exponencial de los contagios; sin embargo, muchas de las personas contagiadas no tuvieron una exposición directa con el mercado de Wuhan, por lo que se vio que había habido una transmisión de humano a humano. El SARS-CoV-2 se trasmite principalmente mediante gotas que se expulsan en la respiración. La principal fuente de transmisión son los pacientes enfermos y las personas asintomáticas. Una de las causas de la alta tasa de contagios es precisamente el hecho de que las personas sin síntomas puedan contagiar mediante el periodo de incubación, sugiriendo la transmisión en pacientes asintomáticos. También hay que tener en cuenta la transmisión de personas con sintomatología rara, conocida como “silent transmission”⁴.

En un estudio realizado en el hospital de Wuhan durante la pandemia se midieron los niveles de RNA viral en los aerosoles, confirmando la teoría de que el virus se transmitía también mediante aerosoles. Esto conlleva que en el ámbito hospitalario pueda haber una mayor transmisión debido a los aerosoles producidos por los métodos terapéuticos utilizados⁷.

Se ha visto también que la transmisión indirecta es posible, es decir, mediante fómites. El virus se puede transmitir de piel a piel, mediante el contacto con objetos contaminados llevándonos después la mano que ha tocado el objeto contaminado a la boca, ojos o nariz. Se ha comprobado que el virus puede sobrevivir horas en materiales metálicos. En el ámbito hospitalario, el inadecuado uso de los guantes de látex puede aumentar considerablemente el contagio mediante contacto³.

Diferentes tipos de transmisión han sido también descritas. La transmisión oro-fecal es una de ellas. En estudios con niños infectados por el virus se apreció que, aunque las muestras nasofaríngeas eran negativas las muestras rectales seguían siendo positivas tomando fuerza la posibilidad de transmisión oro-fecal⁷. En otro estudio, Zhang et al. analizan la presencia de RNA viral en una muestra anal y en otra de la sangre. En esta se vió que en el estadio más tardío de la infección los niveles de RNA eran mayores en la muestra anal, sugiriendo la vía anal como otra vía de transmisión del virus⁴.

Un sanitario del hospital de Wuhan se contagió de coronavirus mientras usaba la mascarilla N95, pero sin usar una adecuada protección ocular. De esta manera se sugirió la transmisión mediante la mucosa ocular. Deng et al. confirmaron que el SARS-CoV-2 puede transmitirse mediante la conjuntiva ocular, volviéndose la protección ocular imprescindible para una correcta prevención contra el SARS-CoV-2⁴.

En cuanto a la transmisión vertical en pacientes embarazadas sigue sin haber evidencias claras. En un estudio realizado por Chen et al. se estudió a un pequeño grupo de madres embarazadas con diagnóstico de Covid-19 confirmado. No se obtuvo ninguna evidencia clara en cuanto a la transmisión vertical, pero este es un estudio importante ya que las mujeres embarazadas son más susceptibles a sufrir patología de patógenos respiratorios y neumonías severas. Todas las mujeres incluidas en este estudio tuvieron cesárea por lo que no se pudo comprobar la posible transmisión mediante parto vaginal⁴. Comparando el SARS-CoV-2 con mujeres infectadas por SARS y MERS, estas últimas mostraron sintomatología más severa, incluso llegando al aborto⁷.

1.3. PATOGENIA

El primer paso para el desarrollo de la infección es la unión entre el virus y la célula. En este caso la principal puerta de entrada del virus es el aparato respiratorio y una vez allí el virus se une a la proteína convertidora de angiotensina (ACE 2), gracias a la proteína S del virus, activando la respuesta inmunitaria.

La respuesta inmunitaria se divide en 2 fases (**Figura 2**):

1. Fase de respuesta viral: en esta fase se activa la respuesta inmunitaria innata, activando neutrófilos, macrófagos y monocitos. Estos a su vez activan los linfocitos T y B encargados de eliminar el virus. Normalmente, en la mayoría de casos (pacientes asintomáticos o con sintomatología leve-moderada) con esto es suficiente para eliminar al virus. En caso de que eso no suceda y el virus fuese capaz de superar la respuesta inmune pasaríamos a la siguiente fase⁴.
2. Fase de respuesta inflamatoria: llegados a este punto, el virus ha conseguido superar la primera barrera defensiva y propagarse por el organismo. Las células del aparato respiratorio infectadas activan el proceso inflamatorio (mediada por los macrófagos y granulocitos pro-inflamatorios) provocando una tormenta de citoquinas que induce una situación de inflamación pulmonar que puede llegar a ser mortal para el paciente⁴.

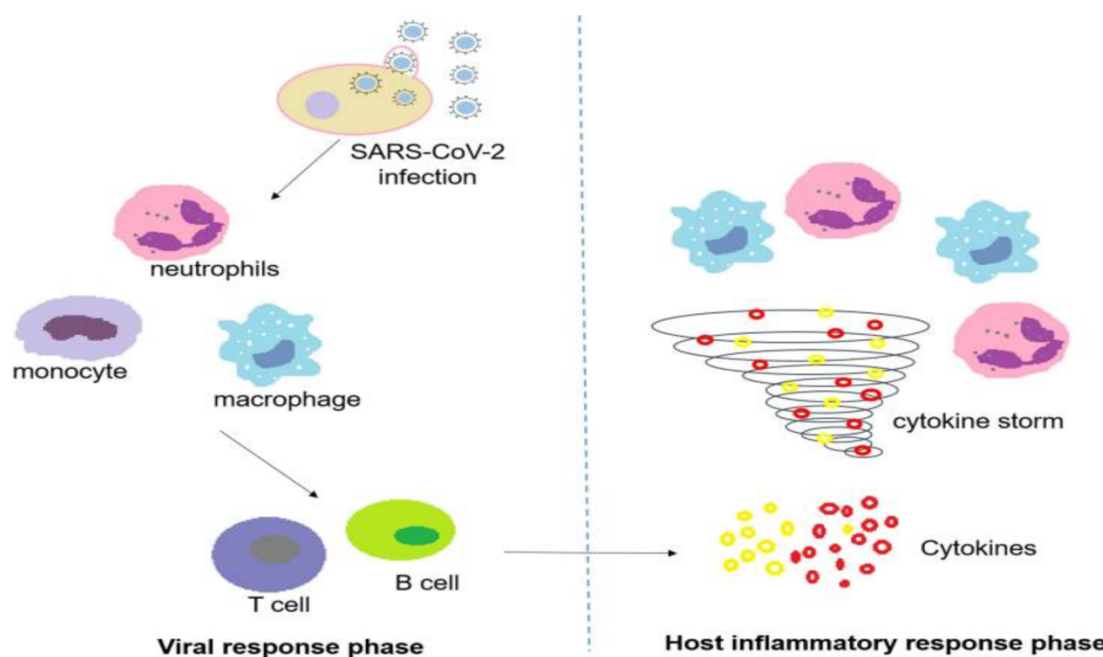


Ilustración 2. Respuesta inmunitaria inducida por infección SARS-CoV-2. Minhua Peng. Outbrake of Covid-19: An emerging global pandemic threat. 2020. Science direct.

1.4. CLÍNICA

La clínica del Covid-19 es bastante variada. La gran mayoría de los pacientes desarrollan una sintomatología prácticamente indistinguible con otras infecciones respiratorias. Los síntomas principales son fiebre, tos seca, dolor de cabeza, fatiga,

mialgia, anosmia y ageusia. Síntomas gastrointestinales también han sido descritos, sobre todo en pacientes pediátricos. En los casos más graves, los pacientes pueden llegar a desarrollar neumonía, insuficiencia respiratoria e incluso muerte.

Basado en estudios epidemiológicos, el virus tiene un tiempo de incubación estimado de 1-14 días, con una media de 3-7 días. La transmisión del virus puede ocurrir 2-3 días antes del inicio de los síntomas.

Hoy en día todavía se desconoce el motivo de la amplia variedad de síntomas que puede producir este virus. Se cree que esta relacionado con las comorbilidades y el estado inmunitario de cada persona^{1,2,4}.

1.5. COMPLICACIONES

El SARS-CoV-2 puede provocar complicaciones a muchos niveles, no solo a nivel del aparato respiratorio, siendo el síndrome de distrés respiratorio agudo la complicación más frecuente entre los pacientes ingresados en la UCI. Estas complicaciones suelen ser más frecuentes entre los pacientes no supervivientes ya que están relacionados con un peor pronóstico de la enfermedad (**Tabla 1**).

Sistemas involucrados	Complicaciones
Sistema inmune	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de liberación de citocinas • Síndrome de activación del macrófago • Tormenta de citocinas • Infarto ganglionar y/o del bazo • Linfopenia severa
Sistema respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de distrés respiratorio agudo • Insuficiencia respiratoria aguda • Neumonitis • Neumonías o bronconeumonías bacterianas
Otros sistemas	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión cardíaca aguda • Acidosis metabólica • Alteraciones de la coagulación • Insuficiencia renal aguda • Fallo multiorgánico • Choque séptico

Tabla 1. Principales complicaciones encontradas en la Covid-19. A. Suárez Reyes, C. A. Villegas Valverde. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Vol. 63, nº 4, Julio-Agosto 2020

1.6. FACTORES DE RIESGO Y DE MAL PRONÓSTICO

Se cree que una edad superior a los 60 años y el sexo masculino son factores de riesgo para desarrollar la enfermedad (sobre todo mayor probabilidad de desarrollar alguna complicación)^{1,8}. Pacientes con enfermedades previas también tendrían mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Enfermedades como las siguientes serían las de mayor riesgo⁸:

- Enfermedades pulmonares: asma, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Enfermedades cardiovasculares
- Cáncer
- Inmunodeficiencias

En cuanto a marcadores de mal pronóstico tendríamos por una parte los marcadores de laboratorio: una PCR, ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH)... elevados serían sugestivos de mala evolución de la enfermedad. Se cree que una alta carga viral podría hacer que los pacientes desarrollen mayor sintomatología por lo que sería también un marcador de peor pronóstico⁸.

Estos marcadores nos sirven de ayuda para evaluar la mejor opción de tratamiento en cada enfermo y para valorar su evolución. Esto lo podríamos englobar en dos clasificaciones: las clasificaciones APACHE II y SOFA. Mediante estas se puede evaluar la severidad o gravedad de diferentes enfermedades, siendo APACHE II usada en el momento de la admisión del paciente en la UCI y SOFA, en cambio, para evaluar a los pacientes durante el ingreso.

1.6.1. APACHE II

Esta clasificación se basa en la suma de 34 variables fisiológicas que permiten evaluar la intensidad/gravedad de la enfermedad. Se suma la puntuación A, B y C y se obtiene un predictor de gravedad (**Tablas 2,3,4,5**).

PUNTUACIÓN A → APS total (Acute Physiology Score) : suma de las 12 variables									
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Frecuencia cardíaca	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
TA media	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Tª rectal (axial +0.5°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Frecuencia respiratoria	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Escala de Glasgow : puntuar 15- Glasgow actual									
Oxigenación...elegir a) Si FIO2≥0.5 anotar PA-aO2 b) Si FIO2<0.5 anotar PaO2	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
pH arterial (mejor)	≥7.7	7.6-7.59		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.1
HCO3 sérico	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	5 <15
Hematocrito (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos/mm³ (miles)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Creatinina (ptos x2 si agudo)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Na sérico	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K sérico	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5

Tabla 2. Puntuación A. Héctor M. Mejjide Míguez. APACHE II, Predictores de gravedad en pancreatitis aguda. Medicina Interna. CHU Juan Canalejo. A coruña.

PUNTUACIÓN B → Edad: ≤ 44 (0), 45-54 (2), 55-54 (3), 65-74 (5), >75 (6)

Tabla 3. Puntuación B. Héctor M. Mejjide Míguez. APACHE II, Predictores de gravedad en pancreatitis aguda. Medicina Interna. CHU Juan Canalejo. A coruña.

PUNTUACIÓN C → ENFERMEDAD CRÓNICA	
Postcirugía urgente o no quirúrgicos: 5 puntos	
Postcirugía electiva: 2 puntos	
Cardiovascular	• NYHA IV
Renal	• Hemodiálisis
Respiratorio	• EPOC, enfermedad restrictiva o vascular que limite actividad funcional • Hipoxia crónica y/o hipercapnia; dependencia respiratoria • Policitemia o hipertensión pulmonar severa (>40mmHg)
Hepático	• Cirrosis (por biopsia) • Encefalopatía previa • Hipertensión portal documentada • Historia de hemorragia digestiva debida a hipertensión portal
Inmunosupresión	• Farmacológico: quimioterapia, radioterapia, esteroides... • SIDA, linfoma, leucemias...

Tabla 4. Puntuación C. Héctor M. Mejjide Míguez. APACHE II, Predictores de gravedad en pancreatitis aguda. Medicina Interna. CHU Juan Canalejo. A coruña.

PUNTUACIÓN APACHE II (A+B+C)								
Puntuación	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Mortalidad (%)	4	8	15	25	40	55	75	85

Tabla 5. Puntuación APACHE II. Héctor M. Meijide Míguez. APACHE II, Predictores de gravedad en pancreatitis aguda. Medicina Interna. CHU Juan Canalejo. A coruña.

Esta clasificación cuenta con una alta sensibilidad y especificidad, siendo unos de los mejores predictores. Otra las ventajas es que se puede usar en las primeras 24h del ingreso. Como desventaja podríamos decir que es un método complejo en el uso clínico diario⁸.

1.6.2. SOFA

La clasificación SOFA, es una clasificación de uso diario que mide la función de seis aparatos diferentes. Esta clasificación a diferencia de APACHE II es de uso más simple, por lo que esta recomendada en la practica clínica diaria y sirve sobre todo para ver la evolución de los pacientes ingresados en la UCI. Se ha visto que un incremento de la puntuación SOFA en las primeras 48h del ingreso en la UCI predice una mortalidad de al menos un 50%⁹.

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiración^a					
PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg)	>400	<400	<300	<200	<100
SaO ₂ /FIO ₂		221-301	142-220	67-141	<67
Coagulación					
Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado					
Bilirubina (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular^b					
Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina </=5 o dobutamina	Dopamina >5 o norepinefrina </=0.1	Dopamina >15 o norepinefrina >0.1
SNC					
Score Glasgow de Coma	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

PAM, presión arterial media; SNC, sistema nervioso central; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico. ^aPaO₂/FIO₂ relación utilizada preferentemente. Si no es disponible, la SaO₂/FIO₂ es usada; ^bmedicamentos vasoactivos administrados por al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina ug/kg/min).

Tabla 6. Score SOFA. Guillermo Firman, Score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA). 2009

1.7. DIAGNÓSTICO

Los síntomas de alarma para realizar cualquier prueba diagnóstica suelen ser la fiebre, el dolor de garganta y la tos seca¹, pero hay que tener en cuenta que hay muchos pacientes que son asintomáticos, por lo que es conveniente realizar la prueba a todos aquellos que han mantenido un contacto estrecho con pacientes sospechosos.

1.7.1. Detección RNA viral

Es la prueba “gold standard” para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. La muestra que se suele utilizar en este método suele ser una muestra de vía aérea superior (nasofaringe/garganta). La prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad, pero en ocasiones puede llevar a falsos negativos. Hay ocasiones en las que la carga viral en la vía aérea superior es insuficiente para su detección y otras ocasiones en las que los pacientes, aunque desarrollen síntomas tienen una carga viral tan baja que es indetectable. En estos casos podríamos tener falsos negativos en esta prueba. Hay que tener en cuenta también que el posible desarrollo de complicaciones como la neumonía no está correlacionado con el resultado en ese momento de la PCR⁴.

1.7.2. Pruebas de imagen

La Rx suele mostrar infiltrados bilaterales, pero puede ser normal en estadios tempranos de la enfermedad. El TAC es una prueba más sensible y específica. En esta se suelen ver opacidades en vidrio esmerilado e infiltrados bilaterales inespecíficos. En cuanto la enfermedad va progresando estas lesiones también van aumentando involucrando mayor parénquima pulmonar^{2,4}.

1.7.3. Detección de anticuerpos

Mediante esta prueba se pueden detectar a las personas que en algún momento se han infectado, incluso aquellos que pasaron la enfermedad asintomáticos. Los anticuerpos IgM y IgG contra SARS-CoV-2 se suelen positivizar al de 1-3 semanas del inicio de la enfermedad⁴.

1.8. TRATAMIENTO

La aparición de este nuevo coronavirus de una manera tan repentina ha supuesto un desafío en lo que al tratamiento se refiere. El tratamiento es principalmente sintomático y de soporte.

1.8.1. Tratamiento médico

Los tratamientos de elección han sufrido varias modificaciones en función al avance de las investigaciones. El 15 de octubre de 2020 la OMS publicó los resultados de un estudio provisional en el que concluía que el remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferón tenían efectos escasos o nulos en la mortalidad general, la iniciación de la ventilación mecánica y la duración de la hospitalización en pacientes ingresados, concluyendo que el único tratamiento médico eficaz en pacientes graves y críticos son los corticoesteroides¹¹.

Los pacientes infectos por el nuevo coronavirus desarrollan complicaciones como síndrome de distrés respiratorio agudo, debido principalmente a una hiperactividad inmunitaria. En este punto es donde actúan los corticoesteroides como la dexametasona, es decir, inhibiendo y reduciendo la respuesta inmunitaria del paciente⁴.

1.8.2. Soporte ventilatorio

A la hora de usar soporte mecánico ventilatorio podríamos tener en mente una escalera terapéutica que iríamos ascendiendo a medida que el paciente va empeorando: en la base de la pirámide tendríamos la oxigenoterapia convencional (administración de oxígeno a diferentes concentraciones); en el siguiente escalón tendríamos la terapia de alto flujo mediante cánulas nasales. Consiste en la administración de una mezcla de gases con concentraciones variables de oxígeno y aire a alta presión (hasta 60 lpm); el siguiente sería la ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Se basa en una respiración espontánea por lo que no sería necesaria la sedación del paciente (o sedación nula); en la penúltima posición tendríamos la ventilación mecánica invasiva (VMI) que precisa de intubación traqueal; y por último, la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)¹².

En una serie de 99 casos de pacientes infectados e ingresados en el hospital de Wuhan, el 76% recibieron oxígeno, el 13% ventilación mecánica no invasiva, el 4% ventilación mecánica invasiva y el 3% membrana de oxigenación extracorpórea².

Teniendo en cuenta la escalera previamente mencionada, los siguientes serían los criterios para iniciar el soporte respiratorio en el caso de los pacientes que han desarrollado insuficiencia respiratoria aguda secundaria al COVID-19¹²:

- Criterios clínicos:
 - Disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio y uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico
 - Taquipnea mayor de 30 rpm.
- Criterios gasométricos:
 - $PaO_2/FiO_2 < 200$ (o la necesidad de administrar una FiO_2 superior a 0,4 para conseguir una SpO_2 de al menos 92%).
 - Fallo ventilatorio agudo ($pH < 7,35$ con $PaCO_2 > 45$ mm Hg).

El uso de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), en general, es un hecho que envuelve bastante controversia. Pese a que en ocasiones se ha estado utilizando, las guías previas a la aparición de esta pandemia contenían información poco precisa en cuanto a la utilización de VMNI en caso de SDRA. En el caso específico de esta pandemia el riesgo de esta metodología se basa en la producción de aerosoles durante la utilización de la misma que puede aumentar el riesgo de contagio del personal sanitario.

Estudios retrospectivos provenientes de China describen que de un 3-20% de los pacientes que requieren ingreso por COVID 19 tienen riesgo de desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) llegando hasta un 60% en los casos en los que cuya condición era crítica en el momento del diagnóstico. En el 5-15% de los pacientes se usó ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y hasta el 71% en los pacientes con un estado más crítico¹³.

2. PACIENTES Y METODOLOGIA

Se realiza un análisis de los pacientes ingresados en el servicio de Reanimación del Hospital Universitario de Cruces durante los meses de marzo a mayo de 2020 con diagnóstico de insuficiencia respiratoria por Covid-19.

2.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

En este estudio describimos la muestra de pacientes ingresados en la Reanimación por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía por Covid-19. Se realiza análisis descriptivo de los pacientes dados de alta de la Reanimación por mejoría o éxitus.

2.1.1. Criterios de inclusión

Pacientes sometidos a cuidados críticos y hospitalización como tratamiento de Covid-19 y que deseen participar en el registro.

El diagnóstico de Covid-19 se realizará según el test correspondiente (PCR de ARN de SARS-CoV-2 o test de anticuerpos basados en inmunocromatografía). Se solicita consentimiento informado telefónico.

2.1.2. Criterios de exclusión

Pacientes que expresen ellos o sus familiares el deseo de no participar en el registro. Se excluyen del estudio los pacientes no diagnosticados de infección SARS-CoV-2, los pacientes que continúan ingresados en la Reanimación y los pacientes que no reúnan el conjunto mínimo de datos preestablecido para su análisis estadístico.

2.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio prospectivo y retrospectivo descriptivo. El trabajo fue aprobado por el comité Ética de Euskadi para estudios multicéntricos. Los datos de los pacientes son pseudonimizados previo al registro de los datos de la historia clínica. Se solicita consentimiento informado para la utilización de datos clínicos, analíticos y radiológicos.

Las variables expuestas se expresan en porcentaje, media y derivación estándar (DE) o mediana y rango intercuartilico (RIQ). Para la comparación de variables numéricas entre grupos se utiliza T-student o Test-Mann-Whitney y para las variables categóricas Test Chi cuadrado o Test Fisher. Los análisis se realizan a partir de una base de datos completa. Se considera significativo estadísticamente valor $p < 0.05$. Realizado con programa STATA versión 16.

3. RESULTADOS

3.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y COMORBILIDADES

Tabla 7. Datos demográficos y comorbilidades de los pacientes

	Todos (n=63)	Supervivientes (n=44)	No Supervivientes (n=19)	Valor p
Edad, años	64.00[56.00-71.00]	62.00 [53.00-70.00]	69.00 [62.50-73.00]	<0.001
IMC	28.00[25.00-32.00]	28.00 [25.00-32.00]	28.00 [25.00-32.00]	<0.05
HTA	48.81%	46.05%	55.32%	>0.05
DM	22.66%	19.41%	30.32%	<0.05
ICC	1.27%	0.45%	3.19%	<0.05
IRC	5.71%	4.51%	8.51%	<0.05
Obesidad	41.67%	41.30%	42.64%	>0.05
Dislipemia	13.79%	12.19%	17.55%	>0.05

IMC: Índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; IRC: insuficiencia renal crónica

La edad media de los pacientes es de 64 años, 62 años en el grupo de supervivientes [53.00-73.00] y 69 años [62.50-73.00] en el grupo de fallecidos. Un 48.81% de los pacientes presenta HTA (un 46.05% de los supervivientes vs un 55.32% de los fallecidos), mientras un 41.67% son obesos, un 22.66% diabéticos y un 13.79% dislipémicos. (Tabla 7).

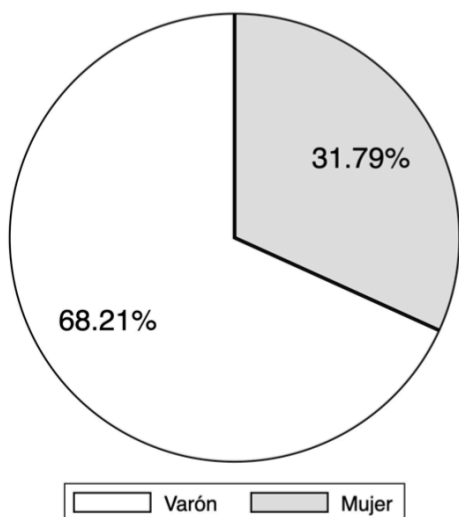


Figura 1. Distribución de pacientes por sexo

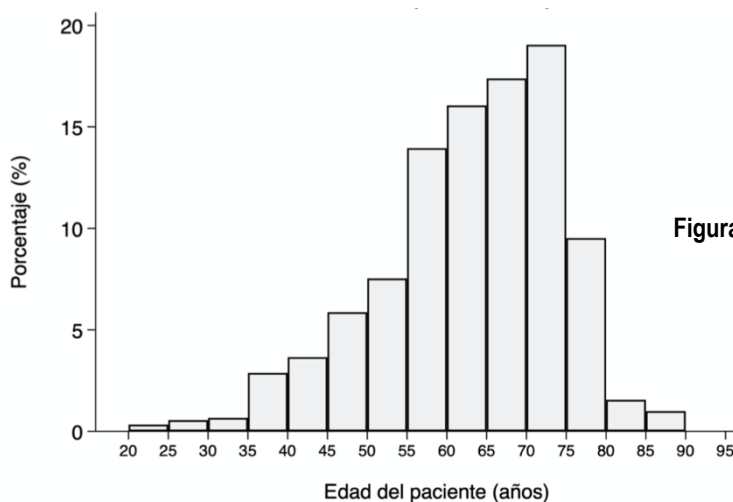


Figura 2. Distribución de pacientes por edad

3.2. GASOMETRÍA ARTERIAL

En nuestro estudio se ha tenido en cuenta el valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ como característica de SDRA según los criterios de Berlín, clasificando en SDRA severa <100 , moderado

100-200 y leve >200. La mediana global de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es de 128 [91.00-184.00], siendo la mediana de 133.00 [96.00-192.50] en los supervivientes y de 112.50 [82.00-163.50] en los no supervivientes. Los no supervivientes presentan también un valor más elevado de PaCO_2 (mediana de 36.70 en supervivientes y de 38.30 en los fallecidos). Datos estadísticamente significativos. **(Tabla 8)**.

Tabla 8. Datos de gasometría arterial de pacientes ingresados en la Reanimación.

	Todos (n=63)	Supervivientes (n=44)	No Supervivientes (n=19)	Valor p
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	128.00[91.00-184.00]	133.00[96.00-192.50]	112.50[82.00-163.50]	<0.001
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mínimo	90.00[69.50-121.50]	99.00[77.00-132.00]	72.50[60.00-91.00]	<0.05
PaCO_2, mmHg	37.15[32.00-45.00]	36.70[32.00-43.00]	38.30[31.00-53.80]	<0.05
PaCO_2 máximo, mmHg	55.00[44.30-67.00]	51.00[42.00-61.60]	66.00[57.10-80.00]	<0.05

PaO_2 : presión parcial arterial de oxígeno; FiO_2 : fracción inspiratoria de oxígeno; PaCO_2 : presión parcial arterial de CO_2

3.3. ESCALAS DE GRAVEDAD

Los pacientes supervivientes presentan una mediana de 11 [RIQ 8-15] en la clasificación APACHE II y una mediana de 4 [RIQ 3-7] en la clasificación SOFA.

Los pacientes no supervivientes, en cambio, presentan una mediana de 17 en la clasificación [RIQ 13-21] APACHE II y mediana de 7 [RIQ 5-9] en a clasificación SOFA (datos estadísticamente significativos). **(Tabla 9)**

Tabla 9. Datos sobre escala de gravedad en pacientes ingresados en la Reanimación.

	Todos (n=63)	Supervivientes (n=44)	No Supervivientes (n=19)	Valor p
APACHE II	12.00[9.00-17.00]	11.00[8.00-15.00]	17.00[13.00-21.00]	<0.001
SOFA	5.00[3.00-7.00]	4.00[3.00-7.00]	7.00[5.00-9.00]	<0.001
SOFA máximo	8.00[5.00-11.00]	7.00[4.00-9.00]	11.00[9.00-13.00]	<0.001

APACHE II=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment.

3.4. DÍAS DE INGRESO EN LA UCI

En nuestro estudio se realiza un estudio de los pacientes ingresados en la Reanimación durante los meses de marzo a mayo de 2020. En nuestra serie, la mayoría de pacientes ingresaron las dos últimas semanas de marzo (**Figura 3**) y no se aprecia un aumento de la mortalidad significativo a pesar de la sobrecarga de ingresos durante estas fechas (**Tabla 10**).

Tabla 10. Fechas de ingreso en la Reanimación

Regresión logística	OR (IC 95%)	Valor p
≤15 marzo	1.08 (0.42, 2.73)	0.877
16-31 marzo	1 (ref)	
1-15 abril	0.75 (0.51, 1.11)	0.152
>15 abril	0.80 (0.37, 1.70)	0.558

Figura 3. Fechas de ingreso en la Reanimación. Cantidad de pacientes ingresados.

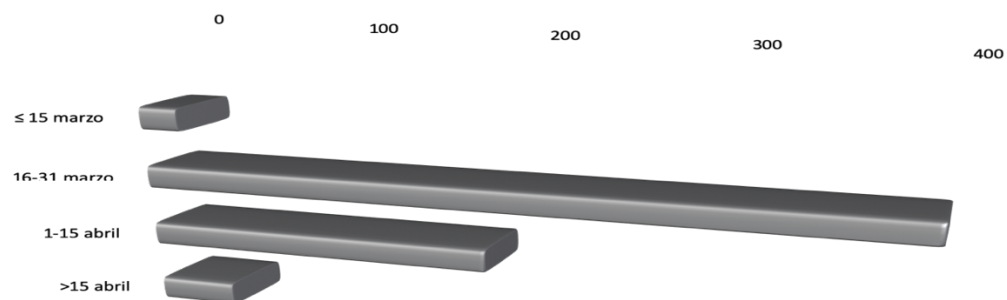


Fig. 7

La media de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en el hospital es de 6.74 días (DE: 5.24) no se observan diferencias significativas entre los pacientes supervivientes y no supervivientes. La mediana de ingreso en el hospital desde el inicio de síntomas es de 7 días y desde el inicio de los síntomas al ingreso en Reanimación de 9 días en supervivientes y 10 días en no supervivientes. Esta es una diferencia estadísticamente no significativa (**Tabla 11**).

Tabla 11. Cronología. Tiempo desde inicio de los síntomas a ingreso en el hospital y en la Reanimación.

	Todos (n=63)	Supervivientes (n=44)	No Supervivientes (n=19)	Valor p
Tiempo desde inicio de síntomas a ingreso en el hospital	7.00 [5.00-9.00]	7.00 [5.00-9.00]	7.00 [4.00-9.00]	p>0.05
Tiempo desde inicio de síntomas a ingreso en la Reanimación	9.00 [7.00-13.00]	9.00 [7.00-12.00]	10.00 [7.00-13.00]	p>0.05

La media de estancia en la Reanimación de nuestros pacientes es de 15.54 días (DE: 12.26 días). Los pacientes que fallecen tienen un ingreso más prolongado, media: 18.35 (DE: 12.00 días), mediana 14 [6.00-20.00] frente a los pacientes que sobreviven media: 14,79 (DE: 10.60), mediana 12 [6.00-21.00] (**Tabla 12**).

Tabla 12. Tiempo de ingreso en la Reanimación.

	Todos (n=63)	Supervivientes (n=44)	No Supervivientes (n=19)	Valor p
Días de ingreso en la Reanimación	13.00 [6.00-21.00]	12.00 [6.00-21.00]	14.00 [6.00-20.00]	P<0.05

3.5. ESTRATEGIA VENTILATORIA

El 25.52% de los pacientes de la muestra se trató con OAF como primera opción terapéutica ventilatoria (31.38% de los supervivientes y 11.70 % de los pacientes no supervivientes). En el 27.09% de los pacientes la OAF se usó tras la extubación del paciente. En el 62.60% de los pacientes de la muestra se eligió ventilación mecánica como primera estrategia ventilatoria (55.53% de los supervivientes y 79.26% de los no supervivientes). Finalmente, tras fracaso de otras terapias, el 73.85% de los pacientes estudiados reciben tratamiento con VMI (67.04% de los supervivientes y 89.89% de los no supervivientes). No se observan diferencias significativas en mortalidad en ambos grupos de pacientes. En esta muestra no se observa aumento de mortalidad en los pacientes en los que la intubación se realiza de segunda intención. (**Tabla 13**).

Tabla 13. Descripción de estrategia ventilatoria de primera intención

	Todos (n=63)	Supervivientes (n=44)	No Supervivientes (n=19)	Valor p
Ventilación mecánica como 1ra opción	39 (62.60%)	25 (55.53%)	15 (79.26%)	p<0.01
Tiempo desde inicio de los síntomas hasta inicio de ventilación mecánica	10.00[7.50-14.00]	10.00 [7.00-14.00]	10.00 [8.00-15.00]	p>0.05
Tiempo desde ingreso hospitalario hasta inicio de ventilación mecánica	3.00[1.00-6.00]	3.00 [1.00-6.00]	4.00 [1.00-7.00]	p>0.05
Ventilación mecánica	47 (73.85%)	30 (67.04%)	17 (89.89%)	p>0.01
OAF como 1ra opción	16 (25.52%)	14 (31.38%)	2 (11.70%)	p<0.01
OAF tras extubación	11 (27.09%)	10 (40.65%)	1 (4.70%)	p<0.01

OAF: Oxígeno Alto Flujo

4. DISCUSIÓN

El perfil de paciente de nuestra muestra es un paciente de edad avanzada (media de 64 años, encontrándose la mayoría entre los 55-75 años de edad), varón (66% hombres), obeso (IMC mediana de 28) e hipertenso (el 48.81% de los pacientes tienen HTA siendo esta la comorbilidad más común).

Los pacientes al ingreso, en nuestro estudio, presentan principalmente fallo hipoxémico primario. Teniendo en cuenta la clasificación de SDRA utilizada (SDRA severa <100 , moderado $100-200$ y leve >200), la mayoría de nuestros pacientes han desarrollado un SDRA moderado siendo la mediana global de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 128. Tanto nuestro estudio como estudios previos¹⁷ muestran que los pacientes no supervivientes ingresaron en la Reanimación con un SDRA más severo ya que los valores obtenidos para estos fueron mayores que los obtenidos en el caso de los pacientes supervivientes (en nuestro estudio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mediana de 112.50 en los no supervivientes frente a 133 en los supervivientes; en un estudio realizado en el hospital de Wuhan, China mediana en los supervivientes de 109 contra el 82.4 en los no supervivientes¹⁷). Como vemos el valor obtenido en nuestro estudio es mayor que el del hospital de Wuhan en ambos grupos, por lo que nuestros pacientes presentaron de media un SDRA menos severo.

En otro estudio de la región de Lombardía en Italia¹⁶, se clasifica el valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ según la edad. En este estudio se refleja que según va aumentando la edad el valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es menor, por lo que los pacientes han desarrollado un SDRA más severo (mediana de 201.5 en pacientes entre 21 y 40 años vs 150 en la franja de edad de 81-90)¹⁶.

Por lo tanto, la diferencia en el valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre los supervivientes y los no supervivientes indica que este ratio está relacionado con la gravedad de la enfermedad y el pronóstico de la misma y por lo tanto con la mortalidad de la enfermedad.

La clínica respiratoria es uno de los principales signos en la enfermedad por coronavirus. A pesar de que la taquipnea es un signo clínico de gravedad, en el estudio, no observamos diferencias entre los pacientes supervivientes y no supervivientes. Los pacientes fallecidos al ingreso presentaron una saturación de oxígeno menor con un valor medio de SaO_2 de 86.53%.

Para evaluar la gravedad de los pacientes en el momento del ingreso se utilizan las escalas APACHE II y SOFA. Con la suma de diferentes valores conseguimos un valor que nos permite evaluar la severidad o gravedad de la enfermedad.

En el caso de nuestro estudio, los pacientes supervivientes tienen una media de escalas de gravedad asociadas menos elevadas frente a los pacientes fallecidos. Siguiendo la tabla expuesta en la introducción (**Tabla 5**), observamos que un valor de 11 (supervivientes) en la escala APACHE II está relacionado con una probabilidad de mortalidad del 15%, mientras que un valor de 17 (no supervivientes) supondría una probabilidad del 25%.

El valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ también está relacionado con estas escalas de gravedad. En ambas escalas, un menor valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ indica un valor mayor en las escalas (**Tabla 6**), es decir, mayor gravedad y peor pronóstico. Teniendo en cuenta los datos del punto anterior, los pacientes no supervivientes ingresaron más hipoxémicos en el Servicio de Reanimación y por lo tanto con una mayor puntuación en ambas escalas.

En varios estudios los datos obtenidos son muy similares, confirmando que los no supervivientes ingresaron en cuidados intensivos con valores en las escalas mayores y por lo tanto en peor estado: APACHE II mediana 14 supervivientes vs 18 fallecidos¹⁷, SOFA mediana 4 supervivientes vs 6 fallecidos¹⁷; APACHE II mediana 13 supervivientes vs 15 no supervivientes¹⁸, SOFA mediana 5 supervivientes vs 6 no supervivientes¹⁸.

En otro estudio, Rello et al.¹⁹ realizan una comparación entre la neumonía provocada por el SARS-CoV-2 (2020) y la gripe provocada por el influenzavirus A (H1N1 en 2009). En este caso, los pacientes diagnosticados de neumonía Covid-19 ingresaron de media con un puntaje en las escalas de gravedad mayor que los pacientes con gripe (media de 16.7 vs media 13.8 respectivamente)¹⁹.

En nuestra serie la mayor cantidad de pacientes ingresados en Reanimación fueron las dos últimas semanas de marzo y no se aprecia un aumento de la mortalidad significativo a pesar de la sobrecarga de ingresos durante esas fechas.

La mediana de ingreso en el hospital desde el inicio de síntomas es de 7 días. La mayoría de los pacientes ingresaron en Reanimación a los dos días de su ingreso en el

hospital. Esta es una diferencia que no es significativa, pero es posible que un soporte precoz mejore las posibilidades vitales de estos pacientes.

Los pacientes supervivientes tardaron 9 días en ingresar en el servicio de Reanimación del hospital de Wuhan desde el inicio de los síntomas, los no supervivientes, en cambio, 11¹⁷. Pese a que este dato es similar, se observa que los pacientes de este estudio ingresaron en peor estado que nuestros pacientes, ya que tenían tanto valores de PaO₂/FiO₂ inferiores como mayor valor en las escalas APACHE II y SOFA, siendo la estancia media de los pacientes fallecidos de 7 días¹⁷.

La media de estancia en Reanimación de nuestros pacientes es de 15.54 días. Los pacientes que fallecen tienen ingreso más prolongado frente a los pacientes que sobreviven. En un estudio de Wuhan¹⁸, en cambio, los pacientes que sobreviven tienen una media de estancia mucho mayor que los pacientes fallecidos, siendo la media de ingreso en la UCI para los pacientes supervivientes de 26.5 días frente a los 12 días en los pacientes fallecidos¹⁸.

Considerado el fracaso de oxigenación como la característica principal de los pacientes ingresados, es la estrategia ventilatoria la maniobra más relevante del cuidado de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. En nuestra muestra se describe la primera intención de tratamiento ventilatorio de los pacientes.

La necesidad de intubación endotraqueal en nuestros pacientes ingresados ha sido mayor que la de pacientes reportados en otros estudios. El 73.85% de nuestros pacientes estudiados reciben tratamiento con VMI (ventilación mecánica invasiva), ya sea como primera opción terapéutica o tras fracaso de otras terapias y solo un 25.52% es tratado con OAF como primera opción terapéutica. En esta muestra no se observa aumento de mortalidad en los pacientes en los que la intubación se realiza de segunda intención, ya que, una parte de esta población se ha beneficiado de tratamiento con oxigenoterapia de alto flujo precoz. El uso de VMI en Washington fue de 71%²¹, 42% en Wuhan¹⁷, 17.6% en Wuhan¹⁸ y 88% en Lombardia, Italia¹⁶.

Contrariamente, los pacientes de estos estudios fueron tratados más frecuentemente con OAF y con VMNI. Respectivamente el uso de estas terapias en esos pacientes fue de: 4.8% OAF y 19% VMNI en Washington²¹, 63.5% OAF y 56% VMNI Wuhan¹⁷, 52% VMNI en Wuhan¹⁸ y 11% VMNI en Lombardia, Italia.

Una de las causas para esa tasa elevada de intubación puede ser la severidad de la hipoxia con la que ingresaron los pacientes en el servicio (mediana $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 128 en el caso de nuestros pacientes). Sin embargo, en dos de los estudios previamente mencionados estos valores son incluso menores (mediana $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 91.3¹⁸ y mediana $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100 en pacientes supervivientes¹⁷).

Otra causa, en este caso para la baja tasa del uso de mecanismos de oxigenación no invasivos, es que las recomendaciones iniciales para el manejo de los pacientes que ingresaban en cuidados intensivos por neumonía Covid 19 no incluían terapia con OAF por la posibilidad de aerosolización de las secreciones respiratorias y contagio masivo del personal sanitario. Posteriormente se observó la posibilidad de utilización de esta terapia en pacientes seleccionados con resultados en disminución de mortalidad y éxito. Se ha demostrado que la terapia con OAF puede disminuir en un 45% la necesidad de intubación en pacientes con neumonía por el virus influenza, incluso en pacientes más graves que han llegado a desarrollar shock o SDRA severo¹⁹.

Por lo tanto, es evidente que sigue habiendo la necesidad de indagar más en los beneficios y riesgos de estas dos terapias en el manejo de los pacientes Covid 19 positivos, ya que hay estudios que aseguran que ambas modalidades reducen la necesidad de intubación en los pacientes y reducirían la tasa de intubaciones no necesarias y hay otros estudios que recalcan el riesgo de contagio de los profesionales sanitarios en el uso de estas terapias además de una alta tasa de fallo terapéutico en el caso de la VNI en pacientes con SDRA²⁰.

5. CONCLUSIONES

Los datos de este estudio confirman que los pacientes no supervivientes ingresaron en peor estado en la Reanimación, ya que presentaron peores datos tanto en las dos escalas de gravedad (APACHE II y SOFA) como en niveles de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, lo que los llevo a una estancia hospitalaria más larga que los pacientes supervivientes. Por lo tanto, vemos que tanto las clasificaciones de gravedad como el nivel de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ son indicadores de la gravedad y del pronostico del paciente.

A diferencia de otros hospitales, la mayoría de nuestros pacientes recibieron como primera estrategia ventilatoria la ventilación mecánica. Hay que tener en cuenta que nuestros pacientes son pacientes de la primera ola de Covid-19, momento en el que las guías de tratamiento de neumonía por Covid-19 no incluían la terapia con OAF por la posibilidad de aerosolización de las secreciones respiratorias y contagio masivo. A día de hoy, la VMNI es una terapia que ha ido ganando fuerza en el manejo de estos pacientes, pero sigue siendo un aspecto controvertido por lo que se requieren más estudios para conocer bien sus ventajas y desventajas en cuanto al manejo de este tipo de pacientes.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250(4):271–8.
2. Singhal T. A review of Coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281–6.
3. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106054.
4. Peng M. Outbreak of COVID-19: An emerging global pandemic threat. *Biomed Pharmacother.* 2020;129(110499):110499.
5. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):549–56.
6. World Health Organization (WHO) (2020) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [acceso el 26 de enero de 2021] Disponible en: <https://covid19.who.int/table>
7. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:587269.
8. Suárez Reyes A, Villegas Valverde CA. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex.* 2020;63(4):7–18.

9. Meijide Míguez HM. APACHE II. Predictores de gravedad en Pancreatitis aguda [Internet]. Meiga.info. [acceso el 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://meiga.info/escalas/apacheii.pdf>
10. Firman G. Score para Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial (SOFA) [Internet]. Medicalcriteria.com. [acceso el 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://medicalcriteria.com/web/es/utisofa/>
11. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19 [Internet]. Who.int. [acceso el 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
12. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné ML, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2020;67(5):261–70.
13. Asistencia respiratoria no invasiva en pacientes con COVID-19 [Internet]. Empendium.com. [acceso el 20 de enero de 2021]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/covid19/238288,asistencia-respiratoria-no-invasiva-en-pacientes-con-covid-19>
14. World Health Organization (WHO) (2020) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [acceso el 10 de marzo de 2021] Disponible en: <https://covid19.who.int/table>
15. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323(16); 1574-81.
16. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–81.

17. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):394.
18. Rello J, Tejada S, Userovici C, Arvaniti K, Pugin J, Waterer G. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A critical care perspective beyond China. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020; 39(2): 167-9.
19. Anesi G, et al. COVID-19: Critical care and airway management issues. Uptodate.com. recuperado el 26 de marzo de 2021, Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-critical-care-and-airway-management-issues?search=covid-19%20admission%20uci&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
20. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020;323(16):1612–4.