



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

EVOLUCIÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID- 19 QUE DESARROLLAN SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE REGISTRO BASADO EN LA POBLACIÓN DE CASTILLA Y LEÓN.

Nuria Velasco de Cos

Tutores: Eduardo Gutiérrez-Abejón, F. Javier Álvarez

Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

ÍNDICE

RESUMEN	2
Palabras clave	2
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. Características clínicas del COVID-19:.....	3
1.2. Tratamiento farmacológico y protocolos de actuación:	3
2. OBJETIVOS	4
2.1. Objetivo general:.....	4
2.2. Objetivos específicos:	4
3. MATERIAL Y MÉTODOS	5
3.1. Características del estudio.....	5
3.2. Variables	5
3.3. Análisis estadístico.....	6
4. RESULTADOS	8
4.1 Características Clínicas.....	8
4.2 Tratamiento Farmacológico	9
4.3 Consecuencias clínicas del COVID-19	9
4.4 Predictores de muerte hospitalaria.....	13
5. DISCUSIÓN	14
6. CONCLUSIONES	16
7. FINANCIACIÓN	16
8. BIBLIOGRAFÍA	17

Evolución clínico-terapéutica de los pacientes hospitalizados por COVID-19 que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo: estudio epidemiológico de registro basado en la población de Castilla y León.

RESUMEN

La enfermedad por COVID-19 ha supuesto una importante carga asistencial desde el mes de marzo de 2020. Castilla y León ha sido una de las regiones más afectadas, donde uno de cada diez pacientes hospitalizados desarrolla síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) como complicación más prevalente y de mayor gravedad. La mortalidad se sitúa en torno al 42,53% y se han encontrado como principales factores de riesgo el género masculino junto a la edad mayor de 65 años, la hipertensión, enfermedad cardiovascular previa y la diabetes. En el curso de la pandemia, se han producido importantes modificaciones en el manejo farmacoterapéutico, que a su vez han influido en la probabilidad de muerte y en la duración de la estancia hospitalaria. Como predictores de mortalidad destaca la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) (OR=13,87), seguido de tener una edad de 65 o más años (OR=7,35), la necesidad de ventilación, el daño renal agudo (OR=3,5) y presentar cardiomiopatía previa (OR=1,6). Tanto los corticoides como el Tocilizumab, se han asociado con una menor probabilidad de muerte, sin embargo, los anti SIRS y antivirales con un aumento de esta. En este estudio se ha realizado un seguimiento de estos pacientes durante la primera ola de la pandemia, la evolución de los distintos tratamientos farmacológicos, y las características clínicas que influyeron en la tasa de mortalidad.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Síndrome de distrés respiratorio agudo, ventilación, tratamiento, mortalidad.

1. INTRODUCCIÓN

El 8 de diciembre de 2019 fueron notificados 27 casos de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan, China [1]. El agente responsable resultó ser un nuevo beta coronavirus ARN monocatenario (+ssRNA9) [1,2] denominado como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2), el cual, a partir de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) pasó a llamar COVID-19 (del inglés, enfermedad por coronavirus 2019) (3). Rápidamente, el COVID-19 sobrepasó las fronteras de China originando una emergencia sanitaria a nivel global, siendo declarada la pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020 [3]. Desde el inicio de la pandemia, han sido confirmados más de 150 millones de casos y más de tres

millones de muertes en todo el mundo. Entre los países de mayor incidencia de casos se encuentran los Estados Unidos, seguidos por la India, Brasil, Francia, Turquía, Rusia, Reino Unido, Italia y España, que se sitúa en el noveno lugar [3] con más de 70.000 fallecidos.

1.1. Características clínicas del COVID-19:

La evolución clínica de los pacientes con COVID-19 va, desde la ausencia de síntomas (40-45%) [4], hasta la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), fallo renal agudo, cardiomiopatía, shock, sepsis y, finalmente fallo multiorgánico. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de síntomas tales como la fiebre, fatiga y tos seca, seguidos de dolor de cabeza, congestión nasal, mialgias y artralgias [2,5]. En casos muy graves, el paciente puede desarrollar neumonía intersticial bilateral y requerir de ventilación mecánica, así como ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [6,7]. En España se observa un alto índice de comorbilidad, destacando la hipertensión arterial (51,2%), la enfermedad cardiovascular (23,3%) y la diabetes mellitus (21,8%) [8].

En un porcentaje considerable de pacientes con enfermedad severa (10-20%) (2), el daño en las vías respiratorias puede derivar en SDRA. En España, es la complicación más grave tras el inicio de la disnea, desarrollándose en un 33,1% de los casos [9], y causando una elevada mortalidad (59,3%) [8]. A nivel fisiopatológico, el daño alveolar y epitelial debido al exceso de inflamación causada por la infección altera la permeabilidad de los tejidos dificultando el intercambio gaseoso [10]. Esta situación estará definida por una fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FIO_2) menor de 300 mmHg, la ausencia de edema de pulmón de causa cardiogénica, opacidades bilaterales consistentes con edema pulmonar y la necesidad de ventilación mecánica [11].

1.2. Tratamiento farmacológico y protocolos de actuación:

La no existencia de una fuerte evidencia científica para el tratamiento farmacológico del COVID-19, provocó que en cada país se establecieran diferentes protocolos de actuación.

En cuanto a las guías españolas, el Ministerio de Sanidad ha editado un documento técnico para el manejo del paciente hospitalizado por COVID-19 [12], mientras que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) se encargó

desde el inicio de recopilar toda la información acerca de los tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por COVID-19 [13].

Según lo contenido en las guías nacionales de referencia [12,13] y las recomendaciones de las autoridades sanitarias regionales, durante la primera ola del COVID-19, entre el 1 de marzo y 31 de mayo de 2020, los tipos de medicamentos utilizados fueron los siguientes: 1) antibióticos, como Azitromicina o Ceftriaxona, 2) antivirales, como Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) o Remdesivir, 3) antimaláricos, como Cloroquina o Hidroxicloroquina, 4) esteroides, como Metilprednisolona o Prednisona 5) fármacos anti SRIS, como los inhibidores de interleukinas (IL) 1 y 6 (Anakinra y Tocilizumab), inhibidores selectivos de quinasas asociadas a Janus (JAK) (Ruxolitinib y Baricitinib), y varios tipos de interferón (IFN), como IFN β -1b e IFN α -2b. El único fármaco autorizado para el tratamiento del COVID-19 era el Remdesivir (Veklury®) [14], mientras que el resto de fármacos se utilizó fuera de indicación y su uso dependió de la disponibilidad existente en cada momento.

La red de hospitales públicos del sistema de Salud de Castilla y León (Sacyl) está formada por 14 centros sanitarios (3 comarcales, 6 generales y 5 de primer nivel), con una capacidad total de 7.141 camas para cubrir una población de 2.323.770 habitantes. Cada uno de estos 14 hospitales estableció su estrategia de tratamiento basándose en las guías nacionales [12,13], las cuales se resumen en la Tabla 1.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general:

El objetivo principal de este estudio es describir el patrón del tratamiento farmacológico en pacientes hospitalizados que desarrollaron SDRA durante la primera ola de COVID-19, entre el 1 de marzo y el 31 de mayo de 2020.

2.2. Objetivos específicos:

1. Evaluar la incidencia de SDRA en los pacientes ingresados por COVID 19 en los hospitales de Castilla y León.
2. Analizar y comparar la mortalidad en el caso de pacientes con SDRA respecto a la mortalidad global de pacientes hospitalizados por COVID-19.
3. Analizar los principales predictores de mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 con SDRA.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Características del estudio

Se trata de un estudio epidemiológico de registro basado en la población, para el que se han utilizado datos del mundo real. Los resultados se presentan siguiendo las recomendaciones del “Reporting of Studies Conducted using Observational Routinely Collected Data (RECORD)” [15].

El período de investigación abarca la primera ola de COVID-19 en España, desde el 1 de marzo hasta el 31 de mayo de 2020. Se han considerado todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 con SDRA en los hospitales de Castilla y León. Además, para observar la evolución de los resultados, se han establecido períodos quincenales dentro del período de estudio.

Para la recopilación de datos clínicos se ha tenido acceso al sistema de historia electrónica hospitalaria (JIMENA), de atención primaria (MEDORA), y a las descargas hospitalarias del Conjunto Mínimo de Básico de Datos (CMBD). Para la obtención de datos referentes a la medicación hospitalaria se ha tenido acceso sistema de información CONCYLIA^a.

3.2. Variables

Se ha recopilado información de diferentes variables de estancia hospitalaria, como el período de ingreso (días) y la duración del ingreso en UCI (días). Además, se han obtenido datos acerca del tipo de ventilación utilizada: suministro de oxígeno mediante sistemas de bajo flujo (cánula nasal y mascarilla facial simple) o sistemas de alto flujo (cánula nasal de alto flujo, mascarilla venturi y mascarilla de re-respiración), ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI) y ventilación mecánica invasiva (VMI).

Se han extraído datos acerca de las principales comorbilidades: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria crónica, neoplasias, enfermedad autoinmune, trastorno neurológico, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, e inmunodepresión. Por otra parte, se han tenido en cuenta las siguientes complicaciones clínicas: Daño renal agudo, cardiomiopatía, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), coinfección bacteriana y/o fúngica y coagulación intravascular diseminada (CID). Finalmente se han recogido datos acerca de la mortalidad hospitalaria.

^a CONCYLIA. Sistema de Información de Farmacia. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León

Para la extracción de los datos de dispensación hospitalaria de medicamentos se ha tenido en cuenta la clasificación anatómico terapéutica química (ATC, disponible en https://www.whooc.no/atc_ddd_index/) y se han agrupado en categorías para la mejor comprensión de los resultados (Tabla 2) en los siguientes grupos: 1) antibióticos 2) antipalúdicos, 3) esteroides, 4) antivirales, 5) Tocilizumab y 6) fármacos anti-SRIS. La razón por la que se ha separado el Tocilizumab de los otros fármacos anti-SRIS, es que fue uno de los medicamentos de elección y su uso fue generalizado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Valladolid Este con fecha 4 de septiembre de 2020 (número de referencia PI 20-1938).

3.3. Análisis estadístico

Todos los análisis se han realizado teniendo en cuenta la distribución por edad y sexo. En relación con la edad de los pacientes, se han definido dos grupos, estableciendo el corte en los 65 años.

Los resultados se han expresado mediante porcentajes con su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95% o como medias con su desviación estándar (DE). En el caso de variables de distribución asimétrica (comprobadas mediante la prueba de Kolmogorvo-Smirnov y Shapiro-Wilk) se han utilizado medianas con su rango intercuartílico (RIQ).

Las diferencias entre las variables continuas se han calculado mediante la prueba de T-Student o la prueba U de Mann-Whitney, y las diferencias entre variables categóricas mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher.

Se ha elaborado un modelo multivariante de regresión logística utilizando el método "*Condición hacia delante*" para identificar predictores de muerte hospitalaria en pacientes con SDRA. Las variables introducidas en el modelo fueron las siguientes: edad (> 65), sexo, obesidad, tabaquismo, enfermedades previas (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad respiratoria crónica), duración de la estancia hospitalaria (días), necesidad de ventilación, variables relacionadas con la medicación utilizada (antibióticos, antimaláricos, corticoides, antivirales (Lopinavir-Ritonavir), Tocilizumab y fármacos anti-SRIS), y las principales complicaciones clínicas; síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), coagulación intravascular diseminada (CID), Daño renal agudo, miocardiopatía, sobreinfección bacteriana y fúngica).

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del COVID-19 según las guías españolas. [12,13].

	Estadio I Infección temprana	Estadio II (Fase pulmonar)		Estadio III (Fase inflamatoria)
		Ila	Ilb	
Síntomas clínicos	Síntomas constitucionales leves Fiebre > 37, 5° Tos seca, diarrea, dolor de cabeza	Dificultad respiratoria Hipoxia (PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg)		SDRA SIRS/Shock Fallo cardíaco
Signos clínicos	Linfopenia, aumento del tiempo de protrombina/ aumento del Dímero-D y LDH (leve)	Imagen de tórax alterada Transaminasas elevadas Valores de procalcitonina N/ bajos		Aumento de marcadores inflamatorios (PCR, LDH, IL-6, Dímero-D, ferritina) Troponina, NT-proBNP
Posible tratamiento	Lopinavir/Ritonavir 250/50 mg VO cada 12 horas solo si la clínica es <12 días	Lopinavir/ritonavir 250/50 mg VO cada 12 horas solo si la clínica es <12 días + Fármacos inmunomoduladores si deterioro clínico-laboratorio en 24-48 horas	Lopinavir/ritonavir 250/50 mg VO cada 12 horas solo si la clínica es <12 días + Acetilcisteína y fármaco inmunomodulador.	<ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir si intubación (solo en algunos hospitales) • Dejar Lopinavir/Ritonavir cuando se empieza con Remdesivir. • <u>Corticoides</u>: 3 dosis de 250 mg de metilprednisolona IV o equivalencia en 3 días consecutivos. Si el paciente no mejora valorar posible cambio a prednisona
Agentes inmunomoduladores	<p>Considerar fármacos antipalúdicos (preferiblemente Hidroxicloroquina)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Día 1: Hidroxicloroquina 400 mg/12h VO • Día 2 a 5: Hidroxicloroquina 200 mg/12h VO <p><u>Opción 1:</u> PCR > 100 mg/l y ferritina > 1500 mcg/ml, FIO₂ > 35% y procalcitonina < 0.5 ng/ml aumento de IL-1, IL-8 y IL-6 y sin sobreinfección bacteriana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 400 mg IV. Recomendar una segunda dosis a las 12 horas o Baricitinib 4 mg VO cada 24 horas si el Tocilizumab no puede ser usado de nuevo • Anakinra 100 mg IV cada 6 horas. Considerar añadir corticoides (metilprednisolona 125 mg IV cada 24 horas durante 3 días consecutivos). <p><u>Opción 2:</u> PCR > 100 mg/l ferritina < 1500 mcg/ml y procalcitonina < 0.5 ng/ml. aumento de IL-6 y sin infección bacteriana: → Tocilizumab 400 mg IV. Recomendar una segunda dosis a las 12 horas o Baricitinib 4 mg VO cada 24 horas si el Tocilizumab no puede ser usado de nuevo</p> <p><u>Opción 3:</u> PCR < 100 mg/l, ferritina > 1500 mcg/ml, linfopenia, y procalcitonina < 0.5 ng / ml. aumento de IL-1 o IL-8 y sin infección bacteriana: → Anakinra 100 mg IV cada 6 horas. Considerar añadir corticoides (metilprednisolona 125 mg IV cada 24 horas durante 3 días consecutivos).</p>			
Terapia antibiótica	Ceftriaxona +/- Teicoplanina (si se sospecha sobreinfección por gram+)	+ Azitromicina o Claritromicina Cefditoren o Levofloxacino/Moxifloxacino (si alergia a β-lactámicos)		Alternativa Ceftarolina + Azitromicina o Claritromicina

SRDA, Síndrome de distrés respiratorio agudo, SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, LDH, lactato deshidrogenasa, PCR, proteína C reactiva, IL, interleuquina, NT-proBNP, péptido natriurético cerebral N-terminal, VO, vía oral VI, vía intravenosa

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando la $p \leq 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v 24.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Tabla 2. Fármacos usados en el tratamiento del COVID-19 según las guías españolas [12,13]

Grupo farmacológico	Código ATC	Fármaco	Grupo farmacológico	Código ATC	Fármaco
	J01DD01	Cefotaxima		L01XE18	Ruxolitinib
	J01DD04	Ceftriaxona		L03AB05	Interferon alfa 2b
	J01DD16	Cefditoren		L03AB08	Interferon beta 1b
	J01DI02	Ceftarolina		L04AA37	Baricitinib
Antibióticos	J01FA09	Claritromicina	Anti SIRS	L04AC03	Anakinra
	J01FA10	Azitromicina		L04AC07	Tocilizumab
	J01MA12	Levofloxacino		L04AC11	Siltuximab
	J01MA14	Moxifloxacino		L04AC14	Sarilumab
	J01XA02	Teicoplanina	Antivirales	J05AR10	Lopinavir/Ritonavir
Antipalúdicos	P01BA01	Cloroquina		J05AX95*	Remdesivir
	P01BA02	Hidroxicloroquina	Corticoides	H02AB04	Metilprednisolona
				H02AB07	Prednisona

(SIRS) síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. * Código ATC provisional

4. RESULTADOS

4.1 Características Clínicas

De los 7.307 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Castilla y León entre el 1 de marzo y el 31 de mayo de 2020, 1.025 desarrollaron SDRA (14,03%), siendo la prevalencia en hombres casi el doble que en mujeres ($p=0,004$), además 4 de cada 5 pacientes pertenecían al grupo de edad de más de 65 años. La mortalidad dentro del grupo de pacientes COVID-19 fue del 24,42% mientras que en el grupo de pacientes que presentaron SDRA fue del 42,53% (Tabla 3).

La mitad de los pacientes presentaban antecedentes de hipertensión y el 39,61% padecía alguna enfermedad cardiovascular previa, con mayor prevalencia en hombres que en mujeres ($p=0,02$). Los pacientes hospitalizados también presentaban otras comorbilidades como la diabetes mellitus (21,56%), enfermedades respiratorias crónicas (16,49%) y diferentes tipos de neoplasias (10,73%) (Tabla 3).

La VMI fue utilizada 4 veces más que la oxigenoterapia y que la VPPNI, utilizándose en el doble de hombres que a mujeres ($p=0,001$) (Tabla 3).

Los hombres también precisaron más días de estancia hospitalaria (12) en comparación con las mujeres (9) ($p=0,002$). Respecto a las consecuencias clínicas destaca en primer lugar el daño renal agudo (18,73%), seguido de las infecciones fúngicas (5,37%) y bacterianas (4,39%). La aparición de miocardiopatía fue el doble en hombres que en mujeres ($p=0,017$) (Tabla 3).

4.2 Tratamiento Farmacológico

Los fármacos más empleados fueron los antibióticos (89,27%), seguidos de antipalúdicos (68,1%), corticoides (55,9%) y antivirales (43,51%) sin apreciar diferencias relevantes entre ambos sexos, a excepción de los antivirales que fueron más utilizados en los hombres ($p=0,002$) (Tabla 3).

El uso de antibióticos y corticoides se mantuvo constante durante todo el periodo de estudio. En cuanto al uso de antipalúdicos y antivirales, después de presentar un pico de consumo en la segunda quincena de marzo, desciende progresivamente en los periodos siguientes. Finalmente, tanto el uso de Tocilizumab y otros anti-SIRS fueron cayendo en desuso (Figura 1, Tabla 4).

No se encontraron diferencias en el consumo de medicamentos entre los pacientes fallecidos y no fallecidos, a excepción de los corticoides ($p=0,024$) y del Tocilizumab ($p=0,001$) que fue superior en los pacientes que no fallecieron, y otros medicamentos anti-SIRS ($p=0,03$) que fue superior entre los pacientes que fallecieron (Tabla 5).

4.3 Consecuencias clínicas del COVID-19

Durante la primera quincena de marzo la mortalidad fue del 76,92%, reduciéndose a la cuarta parte en la segunda quincena de mayo. Entre las consecuencias clínicas más importantes, destacó en primer lugar el daño renal agudo, con una prevalencia constante desde la segunda quincena de marzo. Las infecciones fúngicas tienden desaparecer, mientras que las sobreinfecciones bacterianas aumentan en el último mes de estudio. Por otra parte, la prevalencia de cardiomiopatía y de CID aumenta, mientras que la del SIRS permanece constante, observándose un incremento en la segunda quincena de mayo.

En la primera quincena de marzo los pacientes permanecían una mediana de 23 días en UCI y 18 días hospitalizados, reduciéndose estos valores a lo largo del tiempo hasta disminuir una tercera parte en la última quincena de mayo (Tabla 4, Figura 2).

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 con Síndrome respiratorio agudo severo (SDRA) en Castilla y León durante la primera ola (1 de marzo - 31 de mayo de 2020).

	TOTAL	HOMBRE	MUJER	p
N	1025	650	375	0,004
Edad (mediana e RIQ)	78(66-86)	76(66-85)	81(68-88)	0,004
Edad <65 (% 95 IC)	21,46 (18,95 - 23,98)	22,46 (19,25 - 25,67)	19,73 (15,71 - 23,76)	0,305
Edad >= 65 (% 95 IC)	78,54 (76,02 - 81,05)	77,54 (74,33 - 80,75)	80,27 (76,24 - 84,29)	0,305
Enfermedades crónicas (% 95 IC)				
Hipertensión	48,98 (45,92 - 52,04)	46,92 (43,09 - 50,76)	52,53 (47,48 - 57,59)	0,084
Enfermedad cardiovascular	39,61 (36,62 - 42,6)	43,23 (39,42 - 47,04)	33,33 (28,56 - 38,1)	0,002
Diabetes Mellitus	21,56 (19,04 - 24,08)	21,23 (18,09 - 24,37)	22,13 (17,93 - 26,34)	0,735
Enfermedad respiratoria crónica	16,49 (14,22 - 18,76)	18,15 (15,19 - 21,12)	13,6 (10,13 - 17,07)	0,058
neoplasia	10,73 (8,84 - 12,63)	12,15 (9,64 - 14,67)	8,27 (5,48 - 11,05)	0,053
Enfermedad autoinmune	7,9 (6,25 - 9,55)	9,08 (6,87 - 11,29)	5,87 (3,49 - 8,25)	0,066
Trastorno neurológico	7,71 (6,07 - 9,34)	6,92 (4,97 - 8,87)	9,07 (6,16 - 11,97)	0,215
Enfermedad renal crónica	7,12 (5,55 - 8,7)	7,85 (5,78 - 9,91)	5,87 (3,49 - 8,25)	0,235
Enfermedad hepática crónica	3,02 (1,98 - 4,07)	3,69 (2,24 - 5,14)	1,87 (0,5 - 3,24)	0,1
Inmunodepresión	0,2 (0,08 - 0,27)	0,15 (0,1 - 0,3)	0,27 (0,02 - 0,55)	0,693
Tratamiento				
<i>Oxigenoterapia y ventilación (% 95 IC)</i>				
VMI	16,68 (14,4 - 18,97)	20,15 (17,07 - 23,24)	10,67 (7,54 - 13,79)	0,001
Oxigenoterapia	4,78 (3,47 - 6,09)	5,54 (3,78 - 7,3)	3,47 (1,62 - 5,32)	0,134
VPPNI	3,41 (2,3 - 4,53)	3,38 (1,99 - 4,77)	3,47 (1,62 - 5,32)	0,994
<i>Fármacos (% 95 IC)</i>				
Antibióticos	89,27 (87,37 - 91,16)	88,31 (85,84 - 90,78)	90,93 (88,03 - 93,84)	0,191
Antipalúdico	68,1 (65,24 - 70,95)	69,69 (66,16 - 73,23)	65,33 (60,52 - 70,15)	0,149
Esteroides	55,9 (52,86 - 58,94)	58,31 (54,52 - 62,1)	51,73 (46,68 - 56,79)	0,041
Antivirales	43,51 (40,48 - 46,55)	47,08 (43,24 - 50,91)	37,33 (32,44 - 42,23)	0,002
Tocilizumab	17,95 (15,6 - 20,3)	21,23 (18,09 - 24,37)	12,27 (8,95 - 15,59)	0,001
Otros anti SIRS *	11,9 (9,92 - 13,88)	15,23 (12,47 - 17,99)	6,13 (3,7 - 8,56)	0,001
Resultados clínicos				
Días hospitalización (mediana, RIQ)	11(6-19)	12(6-21)	9(5-16)	0,002
Días UCI (mediana, RIQ)	15(9-25)	15(9-27)	15(8-24)	0,403
N	99	79	20	
Muerte (% 95 IC)	42,54 (39,51 - 45,56)	44,62 (40,79 - 48,44)	38,93 (34 - 43,87)	0,076
Daño renal agudo (% 95 IC)	18,73 (16,34 - 21,12)	19,38 (16,35 - 22,42)	17,6 (13,75 - 21,45)	0,481
Sobreinfección fúngica (% 95 IC)	5,37 (3,99 - 6,75)	6 (4,17 - 7,83)	4,27 (2,22 - 6,31)	0,236
Sobreinfección bacteriana (% 95 IC)	4,39 (3,14 - 5,64)	5,23 (3,52 - 6,94)	2,93 (1,23 - 4,64)	0,084
SIRS (% 95 IC)	3,9 (2,72 - 5,09)	4,62 (3 - 6,23)	2,67 (1,04 - 4,3)	0,121
Miocardopatía (% 95 IC)	1,85 (1,03 - 2,68)	2,62 (1,39 - 3,84)	0,53 (-0,2 - 1,27)	0,017
CID (%95 IC)	0,68 (0,18 - 1,19)	0,92 (0,19 - 1,66)	0,27 (-0,26 - 0,79)	0,219

* Anakinra, baricitinib, interferón, ruxolitinib, siltuximab

Acrónimos: IC 95, intervalo de confianza, RIQ, rango intercuartílico, VI, ventilación invasiva. VPPNI, ventilación con presión positiva no invasiva, SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, UCI, unidad de cuidados intensivos, SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo, CID, coagulación intravascular diseminada.

Tabla 4. Evolución de parámetros clínicos y tratamiento farmacológico en pacientes hospitalizados por COVID-19 Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en Castilla y León durante la primera ola (1 de marzo - 31 de mayo de 2020).

	1-14 marzo	15-31 marzo	1-14 abril	15-30 abril	1-14 mayo	15-31 mayo
	26	529	265	123	56	26
Antibióticos	80,77 (65,62 - 95,92)	89,41 (86,79 - 92,04)	89,81 (86,17 - 93,45)	89,43 (84 - 94,86)	89,29 (81,18 - 97,39)	88,46 (76,18 - 100,74)
Ceftriaxona	46,15 (26,99 - 65,32)	67,67 (63,69 - 71,66)	68,3 (62,7 - 73,9)	65,04 (56,61 - 73,47)	78,57 (67,82 - 89,32)	65,38 (47,1 - 83,67)
Azitromicina	26,92 (9,87 - 43,97)	65,6 (61,55 - 69,64)	70,57 (65,08 - 76,05)	66,67 (58,34 - 75)	60,71 (47,92 - 73,51)	50 (30,78 - 69,22)
Levofloxacino	50 (30,78 - 69,22)	23,06 (19,47 - 26,65)	18,87 (14,16 - 23,58)	21,95 (14,64 - 29,27)	17,86 (7,83 - 27,89)	26,92 (9,87 - 43,97)
Cefditoren	-	5,48 (3,54 - 7,42)	3,77 (1,48 - 6,07)	4,88 (1,07 - 8,68)	3,57 (0,29 - 5,43)	3,85 (0,55 - 8,24)
Clarithromicina	3,85 (0,55 - 8,24)	0,57 (0,07 - 1,03)	0,38 (0,06 - 0,94)	1,63 (0,61 - 2,86)	1,79 (0,68 - 3,25)	-
Teicoplanina	3,85 (0,55 - 8,24)	1,13 (0,23 - 2,04)	2,26 (0,47 - 4,06)	-	-	-
Cefotaxima	-	0,19 (0,08 - 0,36)	0,38 (0,06 - 0,94)	-	-	-
Moxifloxacino	-	-	0,75 (0,29 - 1,62)	-	-	-
Ceftarolina	-	-	-	-	-	-
Corticoides	50 (30,78 - 69,22)	49,15 (44,89 - 53,41)	63,77 (57,99 - 69,56)	65,85 (57,47 - 74,23)	64,29 (51,74 - 76,84)	53,85 (34,68 - 73,01)
Metilprednisolona	46,15 (26,99 - 65,32)	47,64 (43,38 - 51,89)	61,51 (55,65 - 67,37)	63,41 (54,9 - 71,93)	64,29 (51,74 - 76,84)	50 (30,78 - 69,22)
Prednisona	11,54 (0,74 - 22,82)	10,02 (7,46 - 12,58)	12,45 (8,48 - 16,43)	13,01 (7,06 - 18,95)	5,36 (0,54 - 10,25)	11,54 (0,74 - 22,82)
Antimalaricos	57,69 (38,7 - 76,68)	76,94 (73,35 - 80,53)	70,19 (64,68 - 75,7)	56,91 (48,16 - 65,66)	28,57 (16,74 - 40,4)	15,38 (1,52 - 29,25)
Hidroxicloroquina	46,15 (26,99 - 65,32)	70,7 (66,82 - 74,58)	68,3 (62,7 - 73,9)	56,1 (47,33 - 64,87)	26,79 (15,19 - 38,38)	11,54 (0,74 - 22,82)
Cloroquina	11,54 (0,74 - 22,82)	8,13 (5,8 - 10,46)	1,89 (0,25 - 3,52)	0,81 (0,07 - 2,24)	1,79 (0,68 - 3,25)	3,85 (0,55 - 8,24)
Antivirales	53,85 (34,68 - 73,01)	58,03 (53,83 - 62,24)	38,49 (32,63 - 44,35)	15,45 (9,06 - 21,83)	5,36 (0,54 - 10,25)	3,85 (0,55 - 8,24)
Lopinavir-Ritonavir	53,85 (34,68 - 73,01)	58,03 (53,83 - 62,24)	38,11 (32,27 - 43,96)	15,45 (9,06 - 21,83)	5,36 (0,54 - 10,25)	3,85 (0,55 - 8,24)
Remdesevir	0 (0 - 0)	0,38 (0,14 - 0,76)	0,38 (0,06 - 0,94)	-	-	-
Tocilizumab	19,23 (4,08 - 34,38)	20,6 (17,16 - 24,05)	20,75 (17,18 - 25,64)	11,38 (5,77 - 16,99)	-	3,85 (0,55 - 8,24)
Otros anti SIRS	19,23 (4,08 - 34,38)	15,12 (12,07 - 18,18)	10,94 (7,18 - 14,7)	5,69 (1,6 - 9,79)	-	3,85 (0,55 - 8,24)
Interferon Beta	19,23 (4,08 - 34,38)	13,61 (10,69 - 16,53)	5,28 (2,59 - 7,98)	-	-	3,85 (0,55 - 8,24)
Anakinra	-	1,51 (0,47 - 2,55)	4,53 (2,02 - 7,03)	4,07 (0,58 - 7,55)	-	3,85 (0,55 - 8,24)
Baricitinib	-	0,19 (0,08 - 0,36)	1,13 (0,14 - 2,16)	1,63 (0,61 - 2,86)	-	-
Ruxolitinib	-	0,19 (0,08 - 0,36)	-	-	-	-
Días de hospitalización (mediana, RIQ)	18,50(8,00-42,00)	11,00(6,00-21,00)	12,00(5,00-19,00)	10,00(6,00-16,00)	8,00(5,00-13,50)	5,50(4,00-10,00)
Días estancia en UCI (mediana, RIQ)	23,00(17,00-33,00)	15,50(9,00-26,50)	13,00(8,00-22,00)	18,00(8,00-22,50)	5,50(1,00-10,00)	-
	N=1	N=71	N=19	N=4	N=4	N=0
Muerte (%95 IC)	76,92 (60,73 - 93,12)	48,58 (44,32 - 52,84)	38,49 (32,63 - 44,35)	30,08 (21,98 - 38,19)	26,79 (15,19 - 38,38)	19,23 (4,08 - 34,38)
Daño renal agudo (%95 IC)	3,85 (0,55 - 8,24)	18,34 (15,04 - 21,63)	20,38 (15,53 - 25,23)	19,51 (12,51 - 26,52)	19,64 (9,24 - 30,05)	19,23 (4,08 - 34,38)
Infección fúngica (%95 IC)	15,38 (1,52 - 29,25)	5,48 (3,54 - 7,42)	3,77 (1,48 - 6,07)	8,94 (3,9 - 13,99)	1,79 (0,68 - 3,25)	-
Infección bacteriana (%95 IC)	3,85 (0,55 - 8,24)	3,21 (1,71 - 4,72)	6,04 (3,17 - 8,91)	2,44 (0,29 - 4,17)	10,71 (2,61 - 18,82)	7,69 (2,55 - 13,93)
SIRS (%95 IC)	3,85 (0,55 - 8,24)	2,84 (1,42 - 4,25)	5,66 (2,88 - 8,44)	3,25 (0,12 - 6,39)	5,36 (0,54 - 10,25)	7,69 (2,55 - 13,93)
Cardiomiopatía (%95 IC)	-	1,51 (0,47 - 2,55)	1,13 (0,14 - 2,16)	4,88 (1,07 - 8,68)	1,79 (0,68 - 3,25)	3,85 (0,55 - 8,24)
CID (% 95 IC)	-	0,57 (0,07 - 1,03)	0,75 (0,29 - 1,62)	-	1,79 (0,68 - 3,25)	3,85 (0,55 - 8,24)

Acronimos: IC 95, intervalo de confianza, RIQ, rango intercuartílico, SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, UCI, unidad de cuidados intensivos, SDRA, síndrome respiratorio agudo severo, CID, coagulación intravascular diseminada

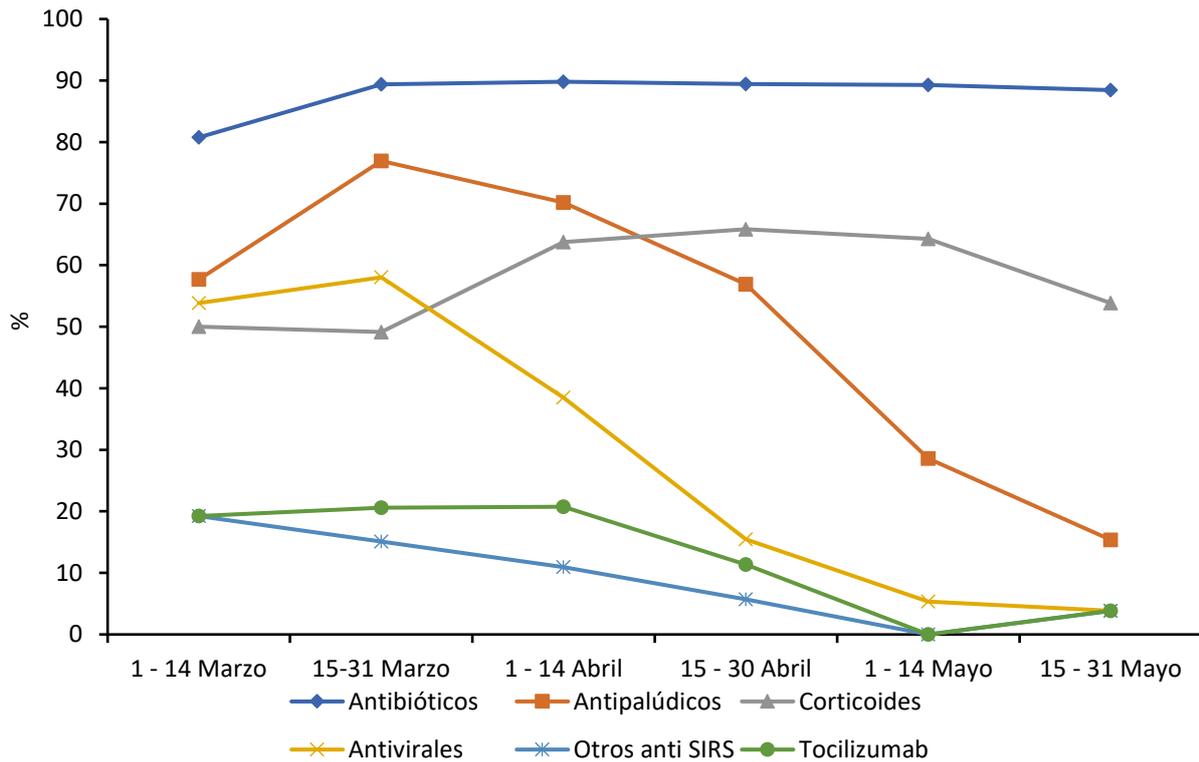


Figura 1. Registro de tratamiento farmacológico por periodos quincenales en pacientes hospitalizados por COVID-19 con Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en Castilla y León durante la primera ola (1 de marzo - 31 de mayo de 2020).

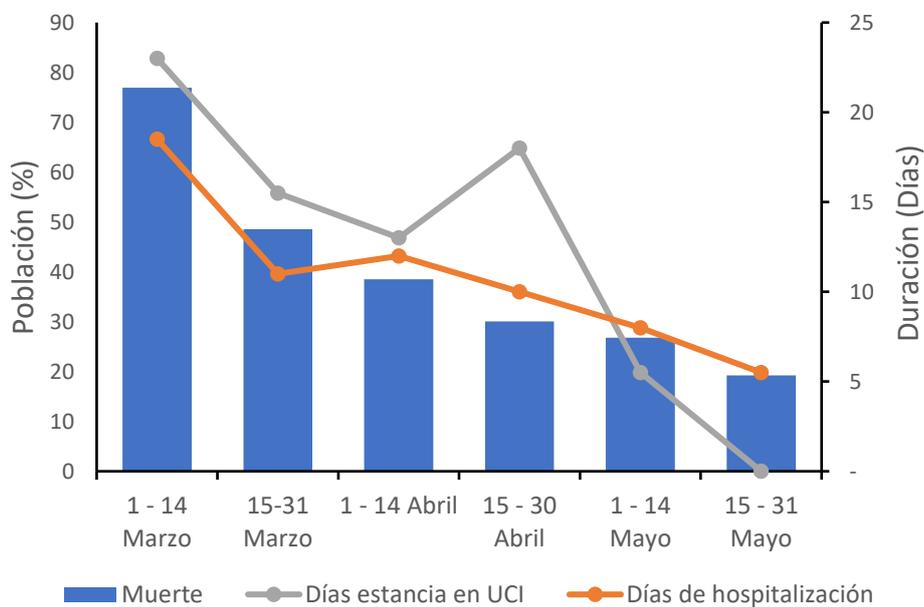


Figura 2. Porcentaje de fallecidos, días de estancia en UCI y días de hospitalización agrupados por periodos quincenales en pacientes hospitalizados por COVID-19 con Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en Castilla y León durante la primera ola (1 de marzo - 31 de mayo de 2020).

Tabla 5. Mortalidad asociada a los tratamientos farmacológicos en pacientes COVID-19 con Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en Castilla y León durante la primera ola (1 de marzo - 31 de mayo de 2020).

Medicamentos	TOTAL N = 1025	No muerte N = 589	Muerte N = 436	p
Antibióticos	89,27 (87,37 - 91,16)	88,62 (86,06 - 91,19)	90,14 (87,34 - 92,94)	0,439
Ceftriaxona	67,51 (64,65 - 70,38)	66,38 (62,57 - 70,2)	69,04 (64,7 - 73,38)	0,37
Azitromicina	65,37 (62,45 - 68,28)	69,61 (65,9 - 73,32)	59,63 (55,03 - 64,24)	0,001
Levofloxacina	22,34 (19,79 - 24,89)	19,19 (16,01 - 22,36)	26,61 (22,46 - 30,75)	0,005
Teicoplanina	1,27 (0,58 - 1,95)	1,19 (0,31 - 2,06)	1,38 (0,28 - 2,47)	0,791
Cefditoren	4,68 (3,39 - 5,98)	5,77 (3,89 - 7,66)	3,21 (1,56 - 4,87)	0,055
Claritromicina	0,78 (0,24 - 1,32)	0,68 (0,02 - 1,34)	0,92 (0,02 - 1,81)	0,668
Moxifloxacino	0,2 (0,08 - 0,39)	0 (0 - 0)	0,46 (0,18 - 0,85)	0,1
Cefotaxima	0,2 (0,08 - 0,39)	0,17 (0,06 - 0,41)	0,23 (0,02 - 0,56)	0,831
Ceftarolina	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	-
Antimaláricos	68,1 (65,24 - 70,95)	66,55 (62,74 - 70,36)	70,18 (65,89 - 74,48)	0,218
Hidroxicloroquina	63,8 (60,86 - 66,75)	63,5 (59,61 - 67,39)	64,22 (59,72 - 68,72)	0,812
Cloroquina	5,27 (3,9 - 6,64)	3,74 (2,2 - 5,27)	7,34 (4,89 - 9,79)	0,011
Corticoides	55,9 (52,86 - 58,94)	58,91 (54,94 - 62,89)	51,83 (47,14 - 56,52)	0,024
Metilprednisolona	54,05 (51 - 57,1)	56,54 (52,53 - 60,54)	50,69 (46 - 55,38)	0,063
Prednisona	10,83 (8,93 - 12,73)	13,58 (10,82 - 16,35)	7,11 (4,7 - 9,52)	0,001
Antivirales	43,51 (40,48 - 46,55)	41,94 (37,95 - 45,92)	45,64 (40,97 - 50,32)	0,237
Lopinavir-Ritonavir	43,41 (40,38 - 46,45)	41,94 (37,95 - 45,92)	45,41 (40,74 - 50,09)	0,267
Remdesevir	0,29 (0,04 - 0,54)	0,17 (0,06 - 0,41)	0,46 (0,18 - 0,85)	0,397
Otros anti SIRS	11,9 (9,92 - 13,88)	10,02 (7,59 - 12,44)	14,45 (11,15 - 17,75)	0,03
Interferencia Beta	8,98 (7,23 - 10,73)	7,3 (5,2 - 9,4)	11,24 (8,27 - 14,2)	0,029
Anakinra	2,54 (1,57 - 3,5)	2,72 (1,4 - 4,03)	2,29 (0,89 - 3,7)	0,67
Ruxolitinib	0,1 (0,09 - 0,12)	0 (0 - 0)	0,23 (0,02 - 0,56)	0,245
Baricitinib	0,59 (0,12 - 1,05)	0,51 (0,07 - 0,92)	0,69 (0,09 - 1,35)	0,711
Tocilizumab	17,95 (15,6 - 20,3)	23,26 (19,85 - 26,67)	10,78 (7,87 - 13,69)	0,001

Abreviaturas: IC 95, intervalo de confianza, SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

4.4 Predictores de muerte hospitalaria

El principal predictor de muerte hospitalaria fue la presencia de CID (OR=13,87), seguido de tener una edad de 65 o más años (OR=7,35), la necesidad de ventilación, el daño renal agudo (OR=3,5) y presentar cardiomiopatía previa (OR=1,6). En cuanto al tratamiento farmacológico, el uso de anti SIRS se asoció con una mayor probabilidad de muerte (OR=2,08), del mismo modo que el tratamiento con antivirales (OR=1,8).

5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio reflejan que el SDRA se desarrolló en uno de cada diez pacientes hospitalizados por COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en Castilla y León. Es destacable que la tasa de mortalidad en los pacientes con SDRA es el doble que en pacientes sin SDRA. Los varones de edad avanzada son el grupo que desarrolla SDRA con más frecuencia, y se ha relacionado con un incremento de la estancia hospitalaria y una mayor necesidad de ventilación.

La incidencia de SDRA observada en nuestro estudio fue inferior a la de otras cohortes nacionales [8,9], mientras que la edad de los pacientes que desarrollaron SDRA se situó por encima de los 65 años, siendo superior que en otros estudios nacionales [16,17] e internacionales (34-59 años) [18]. Este hecho podría ser parcialmente explicado por el envejecimiento de la población de Castilla y León. La tasa de mortalidad observada fue superior al 40% siendo similar a la de otros estudios internacionales [19] y algo inferior a los resultados de otros estudios nacionales [8,9].

El SDRA, que se ha definido por los criterios de Berlín [20], es la principal complicación en los pacientes hospitalizados por COVID-19 que han requerido ingreso en UCI [21]. Resultados de otros estudios confirman que, entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 aproximadamente la tercera parte desarrollan SDRA y la cuarta parte requieren ingreso en UCI, de los cuales desarrollarán SDRA las tres cuartas partes [19]. Según la definición realizada del SDRA [20], sería plausible presuponer una semejanza entre el SDRA por COVID-19 y el causado por etiologías diferentes, estableciendo una pauta de tratamiento similar, como el empleo de volúmenes corrientes bajos asociados a un modo de ventilación en decúbito prono, o la opción de utilizar una membrana extracorpórea [22]. En este sentido, en nuestro estudio, la ventilación mecánica fue utilizada cuatro veces más que la oxigenoterapia, lo que podría explicar que la inflamación causada por la infección altera la permeabilidad de los tejidos dificultando el intercambio gaseoso [10].

En cuanto a las comorbilidades en pacientes con SDRA, la mitad de los pacientes presentaban hipertensión y la tercera parte padecía alguna enfermedad cardiovascular previa, mientras que la quinta parte presentaban diabetes mellitus. Estos resultados están en consonancia con lo observado en otros estudios nacionales e internacionales, donde la edad mayor de 70 años, el sexo masculino, la hipertensión y la diabetes parecen ser importantes factores de riesgo para el desarrollarlo de SDRA [8,23]. Además, la hipertensión, seguida de la diabetes y la enfermedad cardiovascular previa, se pueden considerar como importantes predictores de riesgo [24].

El análisis realizado revela que la presencia de CID, seguida de la edad mayor o igual a 65 años, las necesidades de ventilación mecánica, el daño renal agudo y la miocardiopatía previa, se asocian con un incremento de riesgo de muerte hospitalaria. Resultados similares se han obtenido en otros estudios nacionales [8] e internacionales [25]. La aparición de predictores de muerte hospitalaria como la CID y la necesidad de ventilación, es consistente ya que se trata de una enfermedad que cursa con inflamación sistémica asociada a alteraciones, tanto hematológicas como del cociente ventilación/ perfusión [10,26].

Uno de los objetivos principales del estudio era describir el patrón de tratamiento farmacológico en los pacientes COVID-19 que desarrollaron SDRA. Entre el 1 de marzo y el 31 de mayo de 2020, la mayoría de los fármacos se utilizaron fuera de indicación, ya que, incluso actualmente el único fármaco autorizado para el tratamiento de COVID-19 es el Remdesivir. Se ha observado que los fármacos anti-SIRS (Anakinra, Baricitinib, Ruxolitinib) y los antivirales están asociados con una mayor probabilidad de muerte hospitalaria (OR=1,8 y OR=2,08), sin embargo, esta probabilidad disminuye con el uso de fármacos como el Tocilizumab y los corticoides, cuyo patrón de uso se mantuvo estable a lo largo del intervalo de estudio. Hay estudios que demuestran la eficacia del empleo de antivirales y corticoides, no así el uso de antibióticos [24,27,28] Por otra parte, sería deseable la realización de nuevos ensayos clínicos en relación a la eficacia y seguridad de fármacos anti-SIRS o el uso de antivirales en casos graves de enfermedad COVID-19 [29].

La cascada de citocinas proinflamatorias, característica del COVID-19 está mediada por la IL-6 [30]. De esta forma, antagonistas del receptor de IL-6, como el Tocilizumab se han empleado en pacientes COVID-19 en estado crítico mostrando un efecto beneficioso [31], al igual que en nuestro estudio, donde se han asociado a una menor probabilidad de muerte hospitalaria.

En relación a la utilización de corticoides, como la metilprednisolona, dado el potencial de actuación en la tormenta de citocinas y una aceleración de la resolución pulmonar y la inflamación sistémica, existe evidencia que respalda su utilización en estos pacientes [32]. El uso de corticoides se puede considerar uno de los principales eslabones en el tratamiento, especialmente en los pacientes que desarrollan SDRA, pudiéndose añadir en casos resistentes al tratamiento de base [33].

En cuanto a las limitaciones del estudio, en primer lugar, los criterios diagnósticos de SDRA pudieron variar entre los 14 hospitales de Castilla y León, por lo que podría existir un sesgo de selección. Por otra parte, durante los primeros meses de la

pandemia, en ocasiones, el diagnóstico de COVID-19 se realizó en base a criterios clínicos y radiológicos sin poder contar con la correspondiente confirmación microbiológica. En cuanto al análisis farmacológico que se ha llevado a cabo, es importante citar que solo se han tenido en cuenta las indicaciones de las guías españolas (12,13), pudiendo pasar por alto otros posibles tratamientos utilizados en la primera ola de la pandemia. Finalmente, debido a que en los primeros meses se produjo una situación de colapso asistencial, es importante destacar las modificaciones que pudieron surgir en el registro de datos clínicos y farmacológicos, y los errores que ello pudo ocasionar.

6. CONCLUSIONES

Tanto la edad avanzada como el sexo masculino constituyen importantes factores de riesgo para el desarrollo de SDRA en pacientes COVID-19. Por otra parte, la necesidad de ventilación y el desarrollo de coagulación intravascular diseminada constituyen los principales predictores de mortalidad en estos pacientes, además de la presencia de cardiomiopatía previa y daño renal agudo. Finalmente, fármacos como los corticoides y el Tocilizumab están asociados a una menor probabilidad de muerte hospitalaria, por lo que podrían establecerse como principales eslabones terapéuticos en el manejo del SDRA en pacientes con COVID-19.

En este estudio se han presentado datos del mundo real, teniendo en cuenta a todos los pacientes COVID-19 con SDRA hospitalizados en Castilla y León. El SDRA es una consecuencia clínica que se asocia a una elevada morbimortalidad, por lo que resulta crucial identificar precozmente a los pacientes de riesgo, conocer cuáles son los principales predictores de mortalidad y consensuar un protocolo de manejo clínico y farmacológico común.

7. FINANCIACIÓN

Este TFG está incluido en un proyecto de investigación que ha sido financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (beca número GRS COVID 10/A/20).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020;63:119-24.
2. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front. Med.* 2020;14:126-35.
3. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 2021 ene 7];Available from: <https://covid19.who.int>
4. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* 2020;173:362-7.
5. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020;395:7.
6. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020;50:e13378.
7. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020;288:192-206.
8. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1525-36.
9. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp* 2020;220:480-94.
10. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:31-9.
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020;382:1708-20.
12. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria [Internet]. [citado 2021 ene 8];Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 2021 ene 8];Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

14. Lamb YN. Remdesivir: First Approval. *Drugs* 2020;80:1355-63.
15. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med* 2015;12:e1001885.
16. Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, et al. Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. *Med Intensiva* 2020;44:525-33.
17. Gallego PR, Sahuquillo MG, Martín-Cerezuela M, Tello EV, Sancho E, Padrós M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Medicina intensiva* 2021;45:27-34.
18. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health* 2020;13:667-73.
19. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit Care [Internet]* 2020 [citado 2021 mar 8];24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441837/>
20. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1560-4.
21. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623.
22. Acosta MAT, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an aging population. *European Respiratory Journal [Internet]* 2020 [citado 2021 mar 8]; Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/07/23/13993003.02049-2020>
23. Xu W, Sun N-N, Gao H-N, Chen Z-Y, Yang Y, Ju B, et al. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning. *Sci Rep* 2021;11:2933.
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
25. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020;55.
26. Taboada M, Rama P, Pita-Romero R, Moreno E, Leal S, Varela M, et al. Pacientes críticos COVID-19 atendidos por anestesiólogos en el Noroeste de España: estudio multicéntrico, prospectivo, observacional. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2021;68:10-20.

27. Huang Q, Deng X, Li Y, Sun X, Chen Q, Xie M, et al. Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China. *Int J Clin Pharm* 2020;42:837-45.
28. Lim J, Jeon S, Shin H-Y, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci [Internet]* 2020 [citado 2021 abr 14];35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/>
29. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs* 2020;1-26.
30. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res* 2020;286:198070.
31. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig* 2020;1-8.
32. Wu R, Wang L, Kuo H-CD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep* 2020;1-15.
33. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis [Internet]* 2020 [citado 2021 abr 14];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197612/>



Evolución clínico-terapéutica de los pacientes hospitalizados por COVID-19 que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo: estudio epidemiológico de registro basado en la población de Castilla y León.



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de grado: NURIA VELASCO DE COS
nuria0101@gmail.com
Universidad de Valladolid- Facultad de Medicina

DIRIGIDO POR: Eduardo Gutiérrez-Abejón, F. Javier Álvarez
Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología

INTRODUCCIÓN

- El 8 de diciembre de 2019 fueron notificados 27 casos de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan, China. El agente responsable resultó ser un nuevo beta coronavirus ARN monocatenario (+ssRNA9) (SARS-CoV-2).
- El 11 de marzo de 2020 la OMS declara la pandemia por COVID-19.
- Desde el inicio de la pandemia, han sido confirmados más de 150 millones de casos y más de tres millones de muertes en todo el mundo.
- En España, el SDRA es la complicación más grave tras el inicio de la disnea desarrollándose en un 33,1% de los casos y causando una elevada mortalidad 59,3%.
- En la primera ola, la mayoría de fármacos se utilizó fuera de indicación y su uso dependió de la disponibilidad de cada momento.
- El único fármaco autorizado para el tratamiento del COVID-19 era el Remdesivir. (Veklury®)

OBJETIVOS

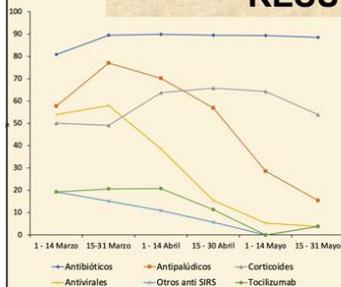
- Describir el patrón del tratamiento farmacológico en pacientes hospitalizados que desarrollaron SDRA durante la primera ola de COVID-19, entre el 1 de marzo y el 31 de mayo de 2020.
- Evaluar la incidencia de SDRA en los pacientes ingresados por COVID 19 en los hospitales de Castilla y León.
- Analizar y comparar la mortalidad en el caso de pacientes con SDRA respecto a la mortalidad global de pacientes hospitalizados por COVID-19.
- Analizar los principales predictores de mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 con SDRA

MATERIAL Y MÉTODOS

- Obtención de datos → sistema de historia electrónica hospitalaria (JIMENA), de atención primaria (MEDORA), Conjunto Mínimo de Básico de Datos (CMBD), sistema de información para la prestación farmacéutica de Castilla y León (CONCYLIA).
- Resultados: en periodos quincenales y expresados mediante porcentajes con su intervalo de confianza (IC 95%), o medianas con su rango intercuartílico (RIQ).
- Cálculos: → Diferencias entre variables continuas - prueba U de Mann-Whitney / Variables categóricas la prueba Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher
- Predictores de muerte hospitalaria → modelo multivariante de regresión logística ("Condicional hacia delante").

Los resultados se consideraron significativos cuando la $p \leq 0,05$.
Todos los análisis estadísticos realizados con el programa SPSS v 24.0.

RESULTADOS



Medicamentos	TOTAL N = 1025	No muerte N = 589	Muerte N = 436	p
Amoxicilina	89,27 (87,37 - 91,16)	66,63 (65,06 - 91,19)	20,64 (87,34 - 92,94)	0,439
Ceftriaxona	67,51 (64,65 - 70,38)	66,38 (62,57 - 70,2)	69,04 (64,7 - 73,38)	0,317
Aztromicina	65,37 (62,45 - 68,28)	69,61 (65,9 - 73,32)	59,63 (55,03 - 64,24)	0,001
Levofloxacina	22,24 (19,79 - 24,69)	19,19 (16,01 - 22,36)	26,61 (22,46 - 30,75)	0,005
Tecoplanina	1,27 (0,58 - 1,95)	1,19 (0,31 - 2,06)	1,08 (0,28 - 2,47)	0,791
Cefixima	4,68 (3,39 - 5,98)	5,77 (3,89 - 7,66)	3,21 (1,56 - 4,87)	0,055
Clarithromicina	0,29 (0,24 - 1,32)	0,68 (0,02 - 1,34)	0,92 (0,02 - 1,81)	0,668
Moxifloxacina	0,2 (0,08 - 0,39)	0 (0 - 0)	0,46 (0,18 - 0,85)	0,1
Cefotaxima	0,2 (0,08 - 0,39)	0,17 (0,06 - 0,41)	0,23 (0,02 - 0,56)	0,831
Cefazolina	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	
Antimicrobianos	68,1 (65,24 - 70,95)	66,53 (62,74 - 70,36)	70,18 (65,79 - 74,48)	0,218
Hidrocortisona	63,8 (60,86 - 66,75)	63,5 (59,61 - 67,39)	64,22 (59,72 - 68,72)	0,812
Clozapina	5,27 (3,9 - 6,64)	3,94 (2,5 - 5,27)	7,24 (4,89 - 9,79)	0,011
Corticoides	55,9 (52,86 - 58,94)	58,1 (54,94 - 62,89)	51,83 (47,14 - 56,52)	0,024
Metilprednisolona	54,05 (51 - 57,1)	56,54 (52,53 - 60,54)	50,69 (46 - 55,38)	0,063
Prednisona	10,89 (8,93 - 12,73)	13,58 (10,82 - 16,35)	7,14 (4,7 - 9,52)	0,001
Anakinra	43,51 (40,48 - 46,55)	41,94 (37,95 - 45,92)	45,64 (40,97 - 50,32)	0,237
Lopinavir-Rosavir	43,41 (40,38 - 46,45)	41,94 (37,95 - 45,92)	45,41 (40,74 - 50,09)	0,267
Remdesivir	0,29 (0,04 - 0,54)	0,17 (0,06 - 0,41)	0,46 (0,18 - 0,85)	0,397
Otros anti SIRS	11,9 (9,92 - 13,88)	10,02 (7,59 - 12,44)	14,45 (11,15 - 17,75)	0,03
Interferencia Beta	8,96 (7,23 - 10,73)	7,3 (5,2 - 9,4)	11,24 (8,27 - 14,2)	0,029
Anakinra	2,54 (1,57 - 3,5)	2,72 (1,4 - 4,03)	2,29 (0,89 - 3,7)	0,67
Ruxolitinib	0,1 (0,09 - 0,12)	0 (0 - 0)	0,23 (0,02 - 0,56)	0,245
Baricitinib	0,59 (0,12 - 1,05)	0,51 (0,07 - 0,92)	0,69 (0,09 - 1,35)	0,711
Tocilizumab	17,95 (15,6 - 20,3)	23,26 (19,85 - 26,67)	10,79 (7,87 - 13,69)	0,001

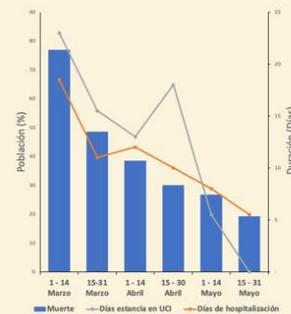
	TOTAL	HOMBRE	MUJER	p
N	1025	600	375	0,004
Edad (mediana + RIQ)	70(64-76)	70(64-76)	71(66-80)	0,004
Edad >= 65 (% IC)	21,46 (18,95 - 23,98)	22,46 (20,33 - 24,67)	19,73 (17,71 - 21,76)	0,005
Edad >= 85 (% IC)	70,6 (70,61 - 81,08)	70,6 (70,61 - 81,08)	80,7 (81,31 - 80,29)	0,001

Enfermedades crónicas (% IC)	HIPERTENSION	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	DIABETES MELLITUS	ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA
Hipertensión	46,98 (45,92 - 48,04)	46,92 (45,89 - 47,96)	52,53 (49,48 - 55,59)	0,084
Enfermedad cardiovascular	39,41 (38,42 - 40,4)	41,33 (39,42 - 43,24)	33,33 (28,56 - 38,1)	0,002
Diabetes Mellitus	21,46 (19,81 - 23,11)	21,21 (18,99 - 23,43)	21,31 (19,91 - 22,71)	0,776
Enfermedad respiratoria crónica	16,49 (14,22 - 18,74)	18,15 (15,19 - 21,12)	13,6 (10,19 - 17,02)	0,058

Tratamiento	Oligoneutrólitos y ventilación (% IC)	YMN	Oligoneutrólitos	PPN1
Oligoneutrólitos y ventilación (% IC)	4,78 (4,47 - 5,09)	3,5 (3,78 - 3,2)	3,47 (4,02 - 3,12)	0,134
YMN	14,88 (14,4 - 15,37)	20,13 (17,07 - 23,2)	10,67 (10,14 - 11,2)	0,001
Oligoneutrólitos	3,41 (2,3 - 4,53)	3,38 (1,99 - 4,77)	3,47 (4,02 - 3,12)	0,994

Fármacos (% IC)	Antibióticos	Antipalúdicos	Corticoides	Antivirales	Otros anti SIRS	Tocilizumab
Antibióticos	89,27 (87,37 - 91,16)	88,31 (85,84 - 90,78)	90,93 (88,03 - 93,84)	0,191		
Antipalúdicos	48,1 (46,24 - 50,06)	49,89 (46,16 - 53,62)	45,33 (40,02 - 50,64)	0,149		
Corticoides	55,9 (52,86 - 58,94)	58,1 (54,94 - 62,89)	51,83 (47,14 - 56,52)	0,061		
Antivirales	43,51 (40,48 - 46,55)	41,94 (37,95 - 45,92)	45,64 (40,97 - 50,32)	0,002		
Otros anti SIRS	11,9 (9,92 - 13,88)	10,02 (7,59 - 12,44)	14,45 (11,15 - 17,75)	0,001		
Tocilizumab	17,95 (15,6 - 20,3)	23,26 (19,85 - 26,67)	10,79 (7,87 - 13,69)	0,001		

Resultados clínicos	Muerte (% IC)	Días estancia en UCI (% IC)	Días de hospitalización (% IC)
Muerte (% IC)	42,56 (40,16 - 45,06)	44,42 (40,79 - 48,05)	38,93 (34 - 44,87)
Días estancia en UCI (% IC)	18,71 (16,34 - 21,12)	19,38 (16,35 - 22,42)	17,4 (15,75 - 21,05)
Días de hospitalización (% IC)	5,97 (5,89 - 6,05)	6,16 (7 - 7,83)	4,27 (3,33 - 5,3)
Substitución hemodinámica (% IC)	4,26 (3,1 - 5,48)	3,3 (3,02 - 3,56)	3,91 (3,1 - 4,68)
SIRS (% IC)	3,9 (2,72 - 5,09)	4,62 (4 - 5,23)	2,67 (1,94 - 3,4)
Pleocitosis (% IC)	1,89 (1,02 - 2,69)	2,62 (1,39 - 3,84)	0,93 (0,52 - 1,37)
CRP (% IC)	6,88 (6,04 - 7,72)	9,02 (6,91 - 11,14)	6,07 (5,26 - 6,79)



DISCUSIÓN

1 de cada 10 pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrolla SDRA en CyL
La tasa de mortalidad se duplica cuando aparece el SDRA

1/2 con hipertensión
1/3 con enfermedad cardiovascular
1/5 eran diabéticos

Principales predictores de muerte: CID y Edad >=65

- La incidencia de SDRA observada fue inferior a otros estudios nacionales.
- La edad de los pacientes se situó por encima de 65 años siendo superior que en otros estudios nacionales e internacionales (34-59).
- La tasa de mortalidad superior al 40% es similar a otros estudios.

Se puede establecer la semejanza entre el SDRA por COVID-19 y el causado por etiologías diferentes, estableciendo una pauta de tratamiento similar.

Los fármacos anti-SIRS (Anakinra, Baricitinib, Ruxolitinib) y los antivirales están asociados con una mayor probabilidad de muerte hospitalaria (OR=1,8 y OR=2,08)

- Importante implicación del Tocilizumab como antagonista del receptor de IL-6
- El uso de corticoides puede ser uno de los principales eslabones de tratamiento

CONCLUSIONES

La edad avanzada y el sexo masculino constituyen importantes factores de riesgo para el desarrollo de SDRA en pacientes COVID-19.

La edad mayor o igual a 65 (OR=7,35) y el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (OR=13,87) constituyen los principales predictores de mortalidad, además de la presencia de cardiomiopatía previa y daño renal agudo

Fármacos como los corticoides y el Tocilizumab están asociados a una menor probabilidad de muerte hospitalaria, por lo que podrían establecerse como principales eslabones terapéuticos en el manejo del SDRA en pacientes con COVID-19.

El SDRA es una consecuencia clínica que se asocia a una elevada morbimortalidad. Resulta crucial llevar a cabo un diagnóstico precoz, consensuar un protocolo de manejo clínico y farmacológico común y establecer los principales predictores de mortalidad

BIBLIOGRAFÍA

- Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. Front Med. 1 de abril de 2020;14(2):126-35
- Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19. Published May 18, 2020. Accessed November 16, 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
- Xu W, Sun N-N, Gao H-N, Chen Z-Y, Yang Y, Ju B, et al. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning. Sci Rep. diciembre de 2021;11(1):2933
- Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. Virus Res. septiembre de 2020;286:198070

Presentación locutada en la siguiente dirección:

https://drive.google.com/file/d/1qIFl_jm4uldfU9ODxY_9ozilSamMXfpf/view?usp=sharing