

NUTRICIÓN EN PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19

ESTUDIO PSEUDO-EXPERIMENTAL
JAVIER GUILLEM FERNÁNDEZ

TUTOR: JOSÉ ÁNGEL BEREZO GARCÍA
COTUTOR: LUIS MARIANO TAMAYO LOMAS

1. INTRODUCCIÓN:

Tras los primeros casos detectados en China de lo que en su momento era una neumonía de origen desconocido, y que más tarde se comprobó se trataba de enfermedad por el virus SARS-CoV-2, a finales del pasado año 2019, y su rápida extensión por todas las regiones del globo, la OMS declaró el 30 de enero de 2020 la existencia de un riesgo para la salud pública de interés internacional, y poco tiempo después, el 11 de marzo de 2020, catalogó la COVID-19 como pandemia al notificar más de 118000 casos, 4291 muertos y 114 países con casos diagnosticado (1).

El patógeno es un virus de la familia *Coronaviridae*, del género de los betacoronavirus (CoV-2), denominado inicialmente como 2019-nCoV, posteriormente renombrado como SARS-CoV-2 por las siglas en inglés de síndrome respiratorio agudo severo. Los coronavirus son virus envueltos, con ARN monocatenario positivo, de origen zoonótico al infectar fundamentalmente a aves y mamíferos (2). El virus afecta fundamentalmente al sistema respiratorio, y se contagia a través de pequeñas gotas que emite el portador, sintomático o en periodo de incubación, y que, o bien son directamente inhaladas o bien se depositan en superficies que posteriormente entran en contacto con las manos y estas a su vez con las mucosas de los posibles nuevos contagios. Una vez el virus entra en contacto con el huésped, comienza el periodo de incubación y posteriormente la clínica.

Cabe destacar la existencia de episodios similares, si bien con menor impacto a nivel mundial, protagonizados por otros virus del mismo género en el pasado, como ocurrió con la epidemia del SARS que afectó fundamentalmente al sudeste asiático entre 2002 y 2004, dejando un total de 765 muertes en todo el mundo, y el MERS (síndrome respiratorio de oriente medio), descrito en 2012 y catalogado posteriormente por la OMS como posible causa de epidemias futuras. Además de los ya nombrados, existen otros 4 tipos de coronavirus que provocan patología en humanos, que circulan globalmente entre la población humana a los que se les atribuye aproximadamente un tercio de los cuadros de resfriado común.

Centrándonos en la patología propia de la COVID-19, el espectro clínico de la enfermedad es amplio, y si bien la mayoría de los casos desarrollan una enfermedad leve o moderada, no es infrecuente que existan casos asintomáticos, o por el otro extremo, formas graves, potencialmente letales y que precisan soporte vital avanzado. Es frecuente que desde el momento de la infección hasta la aparición de los primeros síntomas se dé un periodo de incubación de alrededor de 10 días

La sintomatología es inespecífica, y debemos comprender que se trata de una enfermedad cambiante, dada la vacunación masiva de la población y la aparición de nuevas cepas, que

modifican el curso típico de la enfermedad. La sintomatología más frecuente por orden decreciente, según un estudio publicado en febrero de 2020 por la OMS (3), es fiebre, tos seca, fatiga, disnea, dolor muscular, de garganta o de cabeza, escalofríos, pérdida del olfato y/o del gusto, náuseas y vómitos, congestión nasal, diarrea, hemoptisis, congestión conjuntival, y en un porcentaje desconocido hipoxia silenciosa. Además de otra serie de manifestaciones, como las alteraciones cutáneas. Las formas graves de la enfermedad se caracterizan por presentar síndrome de dificultad respiratoria del adulto, sepsis y shock, una serie de complicaciones relacionadas con la tormenta de citocinas. Este estado proinflamatorio, junto a otros factores como la hipoxia y la inmovilización, predisponen a padecer enfermedad tromboembólica, fallo multiorgánico y daños a nivel del propio tejido pulmonar, con una reacción fibrosante que acaba reduciendo la capacidad pulmonar.

La gravedad del cuadro, y, por tanto, la mortalidad asociada va a estar fuertemente vinculada a una serie de factores de mal pronóstico, especialmente la edad avanzada, y la existencia de comorbilidad previa en forma de enfermedades crónicas que puedan condicionar una mayor respuesta inflamatoria o una predisposición a la descompensación. Podemos basarnos para describir estos factores pronósticos en el perfil de los pacientes que precisan ingreso hospitalario, destacando la edad mayor de 60 años, EPOC, patología cardiovascular, hipertensión arterial, y diabetes mellitus como factores que condicionan tanto un aumento en el riesgo de padecer enfermedad grave, como de precisar ingreso en UCI (4).

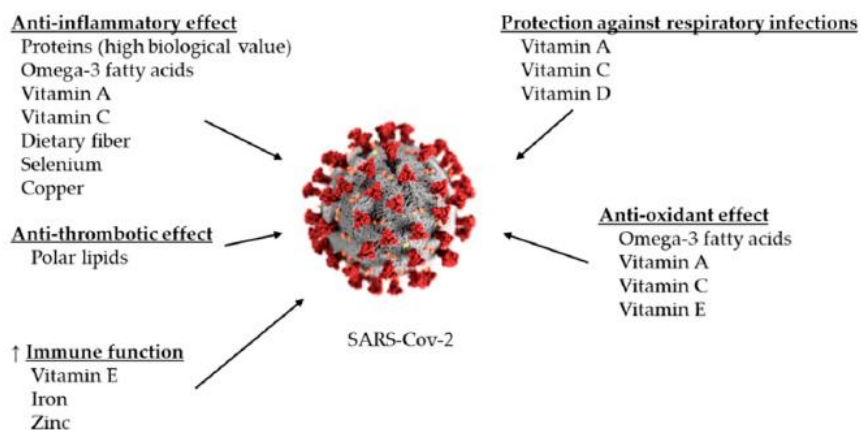
El manejo de los pacientes que padecen COVID-19 es complejo al tratarse de una enfermedad para la que no disponemos de tratamiento específico, reduciéndose a alivio sintomático en formas leves-moderadas, y medidas hospitalarias de soporte vital en casos graves que pueden precisar ingreso en UCI.

Dentro del manejo de estos pacientes, cabe destacar que la desnutrición es una de las causas más importantes de morbimortalidad en los pacientes hospitalizados, favorecido por la incapacidad para ingerir alimentos y el contexto de enfermedad (5). Se estima que la desnutrición afecta en torno al 20-50% de los pacientes hospitalizados (6), tanto por causa médica como quirúrgica, y que es un problema especialmente relevante conforme avanza la estancia hospitalaria. La nutrición juega un papel clave sobre el sistema inmune, y cualquier desequilibrio nutricional puede comprometer la adecuada respuesta de nuestro organismo frente a la enfermedad, especialmente la malnutrición proteica. La ingesta adecuada de proteínas de alto valor biológico y algunos aminoácidos en concreto, como el glutamato y la arginina tienen un efecto modulador sobre el sistema inmune. De igual modo, algunas vitaminas y minerales que forman parte de la dieta (las vitaminas A, C, D, E, B6, B12, ácido

fólico, hierro, magnesio además de otros elementos minoritarios como el zinc, el cobre o el selenio) condicionan la susceptibilidad a la enfermedad y el correcto funcionamiento del sistema inmune (7).

Algunos ácidos grasos juegan también un papel importante, especialmente los ácidos grasos omega 3, que proporcionan beneficios a distintos niveles, modificando precisamente la respuesta frente a virus envueltos además de modulando la actividad COX, con efecto antiinflamatorio y antioxidante. Otros lípidos, como esfingolípidos, fosfolípidos o glicolípidos actúan sobre el factor activador de plaquetas (PAF) bloqueando su acción, lo que podría jugar un papel importante como prevención de las alteraciones tromboembólicas en pacientes COVID-19.

En cuanto a los hidratos de carbono, se sabe que aquellos con mayor índice glucémico tienen un efecto proinflamatorio, al saturar el metabolismo mitocondrial y aumentar la síntesis de radicales libres, lo que se traduce en un aumento de marcadores inflamatorios en relación con el consumo de hidratos de carbono ultra procesados.

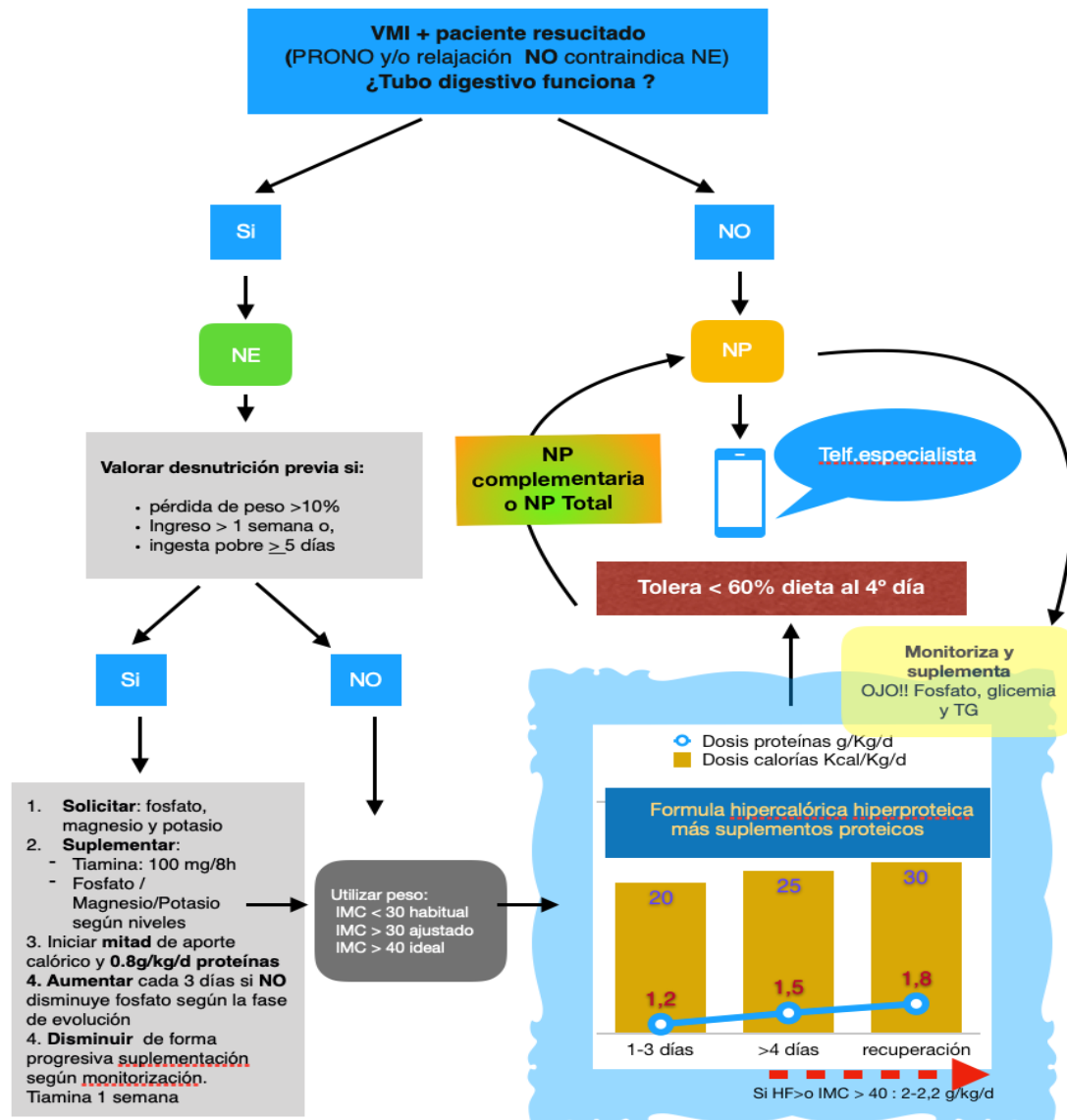


Key Aspects in Nutritional Management of COVID-19 Patients. Journal of Clinical Medicine. agosto de 2020;9(8):2589.

Dentro de los pacientes COVID-19 ingresados en la unidad de cuidados intensivos, cabe destacar la importancia de la nutrición al tratarse de pacientes que habitualmente se encuentran sedados, con medidas de soporte respiratorio invasivo, que precisan estancias largas y que por lo tanto son más propensos a sufrir estados de malnutrición con su comorbilidad consecuente además de infecciones nosocomiales por patógenos multirresistentes.

Inicialmente, al tratarse de una enfermedad de nueva aparición, el manejo de los pacientes COVID-19 era complejo e individualizado, cambiante, ante el constante aporte de evidencias conforme avanzaba la pandemia, dificultando la homogeneidad en el abordaje nutricional de estos pacientes por distintos equipos. Gracias a esta evidencia, ya existen

guías específicas que recogen de forma esquemática las pautas de manejo nutricional en estos pacientes, como es el caso de la guía de la SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias) para el manejo de los pacientes COVID-19 críticos con ventilación mecánica invasiva (8).



Documentos de la SEMICYUC sobre la COVID-19. Algoritmo del tratamiento nutricional en pacientes con COVID-19.

Esta misma Sociedad nos indica que en caso de que no precisen ventilación mecánica invasiva debemos prestar especial atención al aporte proteico de la dieta de los pacientes cuando tengan una ingesta oral pobre o nula.

En general, el abordaje no difiere en gran medida de lo que se establecería para cualquier otro paciente ingresado en una unidad de cuidados intensivos, con la particularidad de que la práctica mayoría de los pacientes COVID-19 en UCI precisan medidas de ventilación mecánica invasiva.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:

Conociendo esto, podemos asegurar que un abordaje nutricional óptimo es de vital importancia en los pacientes ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria por COVID-19, potencialmente reduciendo la severidad de la enfermedad y por lo tanto el tiempo de hospitalización. Y aquí es donde se ubica este trabajo, gracias a los datos recogidos en los pacientes que han ingresado en la UCI del Hospital Universitario Río Hortega por COVID-19 entre los meses de enero y octubre del pasado año 2021, conocer la situación nutricional al ingreso, y trabajar los datos nutricionales y analíticos de las dos primeras semanas de ingreso para valorar el impacto real de la nutrición en el pronóstico de los pacientes críticos con COVID-19.

Por tanto, los objetivos que planteamos en este estudio son:

- Realizar una descripción de la situación nutricional de los pacientes en el momento de ingreso en UCI.
- Relacionar la situación nutricional al ingreso con la mortalidad durante la estancia en UCI, para tratar de establecer aquellos factores que se asocian con mayor severidad.
- Relacionar la situación nutricional al ingreso con determinados desenlaces clínicos intermedios como la necesidad de ventilación mecánica, nutrición parenteral, depuración extrarrenal, desarrollo de delirio y debilidad muscular adquirida en UCI.

3. MÉTODO

El estudio se plantea desde un inicio como un estudio de investigación cuasi-experimental, lo que implica que medimos exposición y respuesta con el fin de contrastar una hipótesis, sin que exista grupo control o aleatorización al escoger la muestra, ya sea por razón logística o ética.

3.1. POBLACIÓN:

El criterio de inclusión para el estudio fue el motivo de ingreso en la UCI: "Insuficiencia respiratoria por COVID-19". Se decidió excluir a los pacientes con estancia menor o igual a 1 día, ya que la mayoría de ellos fueron trasladados a otros centros por colapso de los recursos del hospital. También se excluyeron los pacientes que ingresaron en la UCI siendo SARS-CoV-2 positivos pero cuyo motivo de ingreso fue otro de insuficiencia respiratoria aguda. El periodo de inclusión fue entre el 01 de enero y el 31 de octubre del pasado año 2021. En este trabajo nos centraremos en el aspecto descriptivo del estudio.

3.2. VARIABLES:

Los datos empleados en este estudio fueron extraídos fundamentalmente del sistema de información y gestión que emplean en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, IntelliSpace Critical Care and Anestesia, especialmente diseñado para registrar íntegramente la historia clínica de los pacientes. Estos datos se pasan manualmente, asegurando el anonimato de los mismos, a una hoja de datos de Excel diseñada de propio para este trabajo.

En la etapa de diseño del estudio se definieron las principales variables de interés a incluir en la hoja de datos de Excel. Dentro de las variables de estudio, se establecieron varios grupos o bloques con el fin de facilitar el procesamiento de los datos. Por un lado, las variables más importantes para nuestro estudio son aquellas que nos hablan del estado nutricional del paciente como el IMC, las proteínas totales, albúmina y prealbúmina, colesterol y triglicéridos, potasio, fosfato y magnesio en sangre, además de la presencia o no de sobrepeso u obesidad tratada como variable cualitativa. Los otros bloques de variables que se han recogido son: variables epidemiológicas, comorbilidades y factores de riesgo intrínseco y extrínseco; variables de gravedad/severidad; variables de respuesta inflamatoria; tratamientos recibidos por los pacientes durante el ingreso en UCI; y otro grupo de variables que podríamos llamar variables de respuesta o de resultado, que incluyen el estado al alta (vivo o muerto) UCI y hospitalaria, estancia en UCI y hospitalaria y el tiempo de ventilación mecánica invasiva.

Para poder valorar la evolución de estas variables, la mayoría de los valores analíticos se recogieron con un intervalo de una semana, de manera que se contemplan los valores el día del ingreso, los valores a los siete días de ingreso y a los catorce días. En caso de que alguno de estos valores no estuviese disponible para el día indicado, se tomó el valor más cercano, ya fuese del día anterior o del siguiente si estos estaban disponibles con el fin de evitar una pérdida de continuidad en la evolución de los pacientes, por esto mismo, si se producía el alta del paciente entre alguno de los intervalos descritos, el valor al alta se colocaba en la columna correspondiente al siguiente intervalo de tiempo: por ejemplo, si un paciente había sido dado de alta hospitalaria el día once desde el ingreso, el último valor disponible se introducía como valor del día catorce. Algunas variables se han tomado de manera diaria, como las glucemias, donde se recogieron valores máximos y mínimos de cada día desde el día uno hasta el día catorce, y otras como el peso que se tomaron el del día catorce y el peso al alta de la UCI.

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En cuanto al análisis de las variables, inicialmente se lleva a cabo un proceso propiamente descriptivo usando medidas de tendencia central para conocer la situación nutricional de los pacientes en el momento del ingreso, y posteriormente, buscamos la asociación de cada una de las distintas variables con la mortalidad en UCI. Las variables cualitativas se expresan como porcentaje y las cuantitativas como mediana con rango intercuartílico. Para el análisis de la asociación con la mortalidad en UCI utilizamos los siguientes tests estadísticos. Para las variables cuantitativas, inicialmente se hace la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar si los datos obtenidos provienen de una población normalmente distribuida, o, dicho de otro modo, si la distribución de la variable en nuestra muestra sigue una distribución normal. Esta prueba se realiza cuando se dispone de un número de observaciones comprendido entre 4 y 2000, y establece como hipótesis nula que la muestra proviene de una población normalmente distribuida. Salvo tres variables que obtuvieron un p-valor mayor de 0.05, la mayoría de los p-valores se encontraron por debajo de esta cifra, lo que nos obliga a rechazar la hipótesis nula de normalidad y trabajar con pruebas no paramétricas. Dentro de las pruebas no paramétricas para variables cuantitativas, se escogió la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon. Por otro lado, las variables cualitativas dicotómicas se recogieron en tablas de contingencia dos por dos para cada una de las variables enfrentándolo al estado al alta de UCI (supervivientes y fallecidos). Una vez tabuladas, la prueba que se realiza con estas variables para valorar si existe una diferencia significativa entre un grupo y otro es la prueba de la Chi cuadrado (χ^2) de Pearson, siempre y cuando se cumplan las condiciones necesarias para aplicar esta prueba: un número de observaciones mayor de 30, y que ninguno de los valores esperados para los distintos niveles sea igual o menor de 5. En los casos en los que estas condiciones no se cumplían se utilizó la prueba exacta de Fisher, de elección cuando se trabaja con tablas 2x2, muestras pequeñas o la distribución es muy desigual entre las celdas de la tabla, ya que, al tratarse de una prueba exacta, puede aplicarse independientemente de las características de la muestra.

En una segunda instancia, se llevó a cabo un análisis de correlación entre estado nutricional al ingreso en UCI de los pacientes críticos con COVID-19 con la severidad de la respuesta inflamatoria, duración de la ventilación mecánica invasiva, aparición de delirio, estancia y mortalidad UCI y hospitalaria. Para analizar algunas de estas categorías al dividirse en tres grupos como por ejemplo con la obesidad/sobrepeso (norma, sobrepeso y obesidad) se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, equivalente a la U de Mann-Whitney para 3 o más

grupos. En esta fase del análisis implementamos además el factor tiempo, correlacionando no solo la situación al ingreso si no la evolución en intervalos de una semana para distintos parámetros.

El p-valor es una medida de significación estadística para el que podemos establecer un punto de corte arbitrario, teniendo en cuenta que cuanto más bajo sea este punto de corte, más sólidas serán las conclusiones alcanzadas. Para todas las pruebas aplicadas se tomó como punto de corte un p-valor menor de 0.05, de manera que cuando hablemos de diferencias significativas desde un punto de vista estadístico, lo que estamos diciendo es que rechazamos la hipótesis nula, ya que la probabilidad de que esta sea cierta es inferior a 5%.

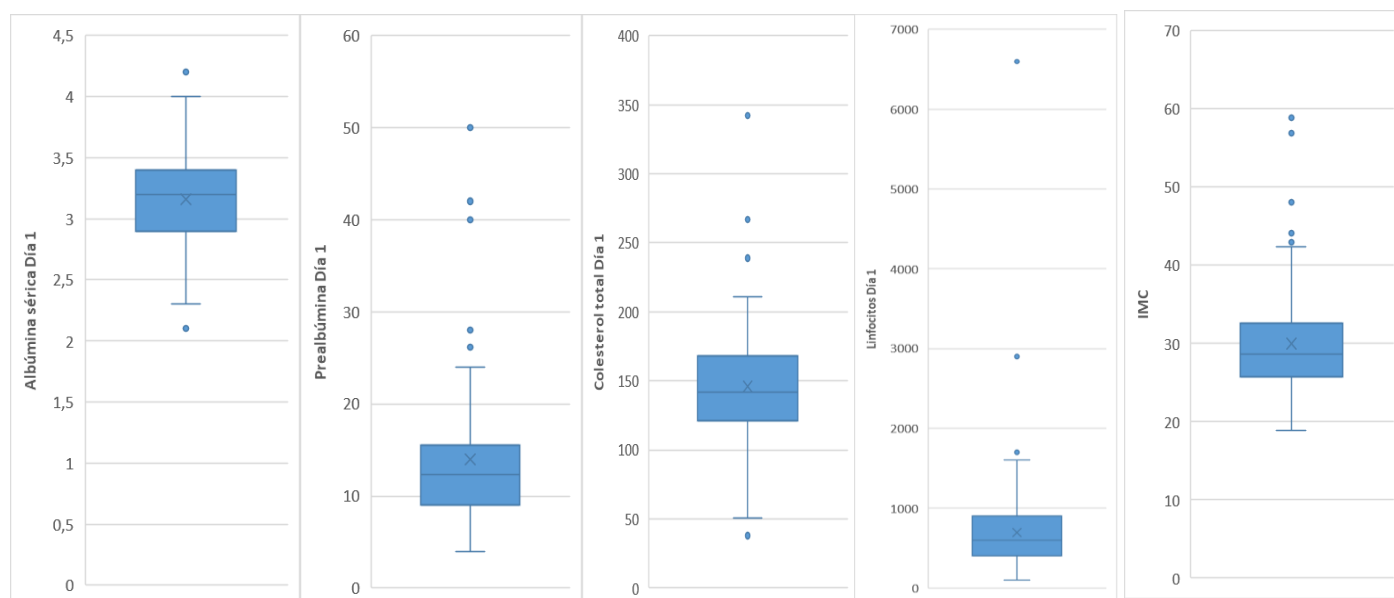
4. RESULTADOS

Siguiendo los criterios de inclusión y de exclusión mencionados en el anterior apartado, se obtuvo una muestra de 121 pacientes. La mediana de edad fue de 63 (RIC [53-70]) años y el 68.6% (83) eran hombres. Al ingreso presentan una mediana de gravedad medida por el APACHE-II de 14 (RIC [12-19]). La mediana de la estancia en UCI fue de 15,97 (RIC [7,22-29,66]) días y en hospital de 29,45 (RIC [19,61-55,77]) días. La mortalidad global en UCI fue del 12,40% (15) y hospitalaria del 13,22% (16).

Tomando como variable principal el estado al alta de la UCI se plantean las primeras etapas del análisis estadístico, centradas en establecer una asociación entre la situación de los pacientes en el momento del ingreso con la mortalidad durante la estancia.

Por sentar el punto de partida, vamos a empezar arrojando algunos datos que reflejen el estado nutricional de la población estudiada al momento del ingreso. Para ello, vamos a fijarnos en algunos de los principales marcadores de malnutrición. Si bien no existe ningún marcador perfecto que refleje la situación nutricional de nuestros pacientes, y dado que no contamos con datos de antropometría, vamos a apoyarnos en algunos de los marcadores bioquímicos más consolidados: proteínas plasmáticas, como la albúmina y la prealbúmina; colesterol total, útil especialmente para valorar el aspecto calórico de la malnutrición; aspectos inmunológicos como el recuento linfocitario, y el IMC.

	Albúmina D1	Prealbúmina D1	Colesterol total D1	Linfocitos D1	IMC
Mediana	3,20 [2,9-3,4]	12,35 [9,1-15,1]	142 [121-168]	600 [400-900]	28,69 [25,83-32-48]
V. Norm	3,4 a 5,4 g/dL	15 a 36 mg/dL	125 a 200 mg/dL	1000 a 4500 /mm ³	entre 18,5 y 25



El 75% de nuestra población presenta unos niveles de albúmina y prealbúmina al ingreso en la UCI por debajo de los valores de referencia. A su vez, el 75% de estos pacientes presentan un IMC por encima del rango de la normalidad, es decir, el 75% de la población presentan sobrepeso u obesidad. También, un porcentaje mayor del 75% de los pacientes presentan una linfopenia marcada al ingreso en la UCI. Para tratar de ver cómo se asocia la situación nutricional inicial de nuestros pacientes con la mortalidad, distinguimos una vez más entre variables cualitativas y cuantitativas al requerir diferentes herramientas de análisis estadístico. En las tablas 1 y 2, a continuación, se recogen las principales características de las distintas variables distinguiendo entre el grupo de supervivientes y fallecidos, con el p-valor obtenido de la prueba empleada en cada caso para medir la discrepancia dentro de cada variable en función del estado al alta de la UCI.

Característica	Supervivientes (%)	Fallecidos (%)	p-valor
Factores de riesgo INTRÍNSECOS			
Varón	71 (67%)	12 (80%)	0.385†
Hipertensión arterial	44 (41,5%)	7 (46,7%)	0.705‡
Diabetes mellitus	27 (25,5%)	6 (40%)	0.234†
Infarto Agudo Miocardio	7 (6,6%)	4 (26,7%)	0.030†
Insuficiencia Cardíaca	0 (0%)	1 (6,7%)	0.124†
Enf. Vasc. Periférica	2 (1,9 %)	1 (6,7%)	0.330†
Demencia	0 (0%)	0 (0%)	---
Enf. CV sin Hemiplejia	2 (1,9%)	1 (6,7%)	0.330†
Enf. CV con Hemiplejia	2 (1,9%)	0 (0%)	1.000†
EPOC	3 (2,8%)	2 (13,3%)	0.115†
Conectivopatía	3 (2,8%)	0 (0%)	1.000†
Diabetes sin Daño Orgán.	24 (22,6%)	6 (40%)	0.199†
Diabetes con Daño Orgán.	3 (2,8%)	0 (0%)	1.000†

Tabla 1: Continuación.			
Úlcera Péptica	1 (0,9%)	0 (0%)	1.000†
Enf. Hepática Leve	1 (0,9%)	0 (0%)	1.000†
Enf. Hepática mod/grave	0 (0%)	0 (0%)	---
Enf. Renal mod/grave	5 (4,7%)	1 (6,7%)	0.556†
Tumor Sól. no Metastásico	6 (5,7%)	0 (0%)	1.000†
Tumor Sól. Metastásico	1 (0,9%)	0 (0%)	1.000†
Leucemia	1 (0,9%)	1 (6,7%)	0.233†
Linfoma	3 (2,8%)	2 (13,3%)	0.115†
SIDA	1 (0,9%)	0 (0%)	1.000†
Inmunosupresión	12 (11,3%)	3 (20%)	0.397†
Factores de riesgo EXTRINSECOS			
Depuración extrarrenal	3 (2,8%)	3 (20%)	0.025‡
Nutr. Parenteral	3 (2,8%)	2 (13,3%)	0.115†
ECMO	2 (1,9%)	0 (0%)	1.000†
Uso de Cat Ven Central	87 (82,1%)	12 (80%)	0.735†
Uso de Cat. Arterial	105 (99,1%)	14 (93,3%)	0.233†
Uso de Sonda Urinaria	99 (93,4%)	15 (100%)	0.595†
Vía Aérea Artificial	87 (82,1%)	13 (86,7%)	1.000†
Traqueostomía	24 (22,6%)	7 (46,7%)	0.103†
LTSV al ingreso	0 (0%)	2 (13,3%)	0.014†
LTSV durante estancia	6 (5,7%)	12 (80%)	0.000†
Uso de pronó	59 (55,7%)	9 (60%)	0.618‡
Remdesivir	2 (1,9%)	1 (6,7%)	0.320†
Tocilizumab	8 (7,5%)	0 (0%)	0.593†
Anakinra	0 (0%)	0 (0%)	---
Corticoides	98 (92,5%)	14 (93,3%)	1.000†
†: Test exacto de Fisher; ‡: Prueba de la χ^2 de Pearson. LTSV = limitación de tratamiento de soporte vital			

Entre los factores de riesgo intrínsecos estudiados, encontramos que la presencia de antecedente de cardiopatía isquémica se asoció con una mayor mortalidad en nuestra población (6,6% vs 26,7%). Entre los factores de riesgo extrínsecos, la necesidad de realizar depuración extrarrenal durante la estancia en UCI se asoció con un incremento en la mortalidad (2,8% vs 20%). También, la decisión de limitación de tratamiento de soporte vital, tanto al ingreso como durante la estancia, se asociaron con una mayor mortalidad en UCI (0% vs 13,3% y 5,7% vs 80%, respectivamente).

Sin llegar a presentar significación estadística, algunas variables presentan una elevada prevalencia en el grupo de pacientes fallecidos durante su estancia en UCI en comparación con los supervivientes. Dentro de estas últimas, destacan la diabetes como comorbilidad, presente en un 40% de los fallecidos, frente a un 25% de los supervivientes, la necesidad de traqueostomía, dos veces más frecuente, y especialmente la nutrición parenteral, casi 5 veces más frecuente en términos relativos en el grupo de fallecidos.

Tabla 2: Comparación de variables cuantitativas entre supervivientes y fallecidos.

Variable	Supervivientes (106)	Fallecidos (15)	p-valor
	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	
Edad (años) (121)	61,50 (52-69)	69,00 (61-78)	0,016
APACHE (121)	14,00 (11-17)	21,00 (16-25)	0,001
IMC (116)	28,73 (25,95-33,39)	26,64 (23,88-29,72)	0,139
Estancia UCI (días) (121)	15,68 (7,5-29,25)	21,95 (3,15-61,68)	0,694
Estancia Hosp (días) (121)	31,97 (19,79-55,77)	25,76 (5,02-63,69)	0,264
Tiempo hasta UCI (días) (121)	2,38 (0,77-3,82)	3,58 (1,86-3,81)	0,323
Charlson (121)	0,00 (0-1)	2,00 (0-3)	0,037
Charlson-edad (121)	3,00 (2-4)	5,00 (3-6)	0,016
Días VM (100)	14,00 (9-25)	28,00 (10-56)	0,211
Parámetros analíticos Día 1			
Leucocitos/ μ l (121)	8550,00 (6800-12200)	8700,00 (4400-10000)	0,585
Linfocitos/ μ l (121)	600,00 (400-900)	400,00 (200-600)	0,044
Dímero D (121)	869,50 (606-1550)	1087,00 (607-2140)	0,524
Urea (mg/dl) (120)	47,00 (34-59,7)	60,80 (47,6-109,9)	0,003
Creatinina (mg/dl) (121)	0,80 (0,7-0,9)	0,90 (0,7-1,5)	0,050
Potasio (mEq/l) (121)	4,00 (3,7-4,2)	4,30 (3,9-4,8)	0,050
Fosfato (mg/dl) (121)	3,00 (2,4-3,65)	3,60 (3,2-3,9)	0,022
Magnesio (mEq/l) (120)	2,30 (2-2,4)	2,30 (2-2,6)	0,461
LDH (UI/l)(109)	434,00 (333-592,5)	428,00 (352-562)	0,896
Bilirrubina total (mg/dl) (121)	0,50 (0,4-0,7)	0,60 (0,5-0,7)	0,507
GOT (UI/ml) (120)	44,00 (33-65)	63,50 (36-102)	0,143
GPT (UI/ml) (120)	35,50 (24-58)	39,00 (22-67)	0,759
GGT (UI/ml) (108)	66,00 (43-98)	78,50 (21-192)	0,434
FA (UI/ml) (95)	60,00 (52-77)	78,50 (69-92)	0,033
Ferritina (ng/ml) (71)	824,60 (415,1-1441,8)	1542,50 (1092,7-4166)	0,028
Prot. Totales (g/l) (29)	6,30 (6,01-6,5)	5,65 (5-6,85)	0,327
PCR (μ g/dl) (121)	119,70 (54,5-163,7)	114,80 (34,8-222,6)	0,850
Prealbúmina (mg/dl) (89)	12,35 (9,1-15,05)	13,00 (9-18)	0,902
Albúmina (g/dl) (118)	3,20 (2,9-3,4)	3,00 (2,9-3,3)	0,217
Transferrina (mg/dl) (77)	162,00 (148-190)	166,00 (153-188)	0,739
Colesterol (mg/dl) (95)	142,00 (121-167)	147,00 (118-180)	0,952
Triglicéridos (mg/dl) (94)	169,00 (130-229)	173,00 (132-244)	0,616
Pa/FiO2 (121)	146,70 (104,3-206)	121,70 (75,6-197,5)	0,145

De los parámetros analíticos analizados, destaca que los pacientes que murieron presentaron mayor linfopenia y una cifra de ferritina más elevada que los supervivientes.

Entre las variables de situación nutricional al ingreso analizadas no encontramos diferencias significativas en cuanto a mortalidad. Los supervivientes presentaron unas cifras de urea y creatinina significativamente más bajas que los que fallecieron.

Cabe destacar en relación con la situación de malnutrición proteica de nuestra muestra, la presencia más acusada de linfopenia y algunos marcadores de fase aguda como la ferritina y la fosfatasa alcalina.

En la sección de anexos (ANEXO 1) añado algunos gráficos que complementan esta información y ofrecen una representación más visual de las diferencias entre los dos grupos.

En la tabla 3, lo que se muestra es la relación entre los principales marcadores nutricionales al ingreso y su asociación con la necesidad de ventilación mecánica, la aparición de delirio, la necesidad de pronó, de técnicas de reemplazo renal continuo (TRRC), de nutrición parenteral (NPT) y la aparición de debilidad muscular adquirida en UCI (DMAUCI).

Tabla 3: Asociación de variables de perfil nutricional al ingreso en la UCI con marcadores de severidad de la enfermedad.

Variables		Prealbúmina D1	Albúmina D1	Prot. Totales D1	Fosfato D1	Colest. Total D1	Triglicéridos D1
Uso de VM	Sí	12 [9-15]	3,2 [2,9-3,4]	6,2 [6-6,5]	3,1 [2,4-3,75]	141,5 [117,5-161,5]	165 [128-229]
	No	15 [10,8-20]	3,35 [3,1-3,6]	6,3 [6,02-6,8]	3 [2,6-3,5]	180 [129-209]	174 [132-267]
Delirio	Sí	11,5 [9-14]	3,2 [2,9-3,4]	6,4 [6,15-7]	2,9 [2,4-3,7]	140,5 [116,5-164,5]	157,5 [127-216,5]
	No	13,5 [10-17]	3,2 [2,9-3,4]	6,1 [5,84-6,45]	3,15 [2,5-3,7]	142 [121-174]	172,5 [135-249]
Necesidad de Prono	Sí	11 [9-15]	3,1 [2,9-3,4]	6,37 [6-6,6]	3,05 [2,4-3,7]	141,5 [120-162,5]	160,5 [131-210]
	No	13 [10,8-18]	3,2 [3-3,55]	6,2 [6,1-6,5]	3 [2,5-3,65]	146 [127-180]	174 [130-254,4]
TRRC	Sí	13 [9-18]	3,15 [2,4-3,6]	6,01 [6,01-6,01]	3,4 [3,3-3,8]	152 [143-160]	194 [179-218]
	No	12,35 [9,1-15,05]	3,2 [2,9-3,4]	6,25 [5,97-6,55]	3 [2,4-3,7]	141,5 [121-168]	166 [130-231]
NPT	Sí	14 [7-18]	3 [2,5-3,2]	6,67 [6,34-7]	3,6 [2,5-3,9]	142,5 [102-184,5]	136 [103,5-188]
	No	12,35 [9,05-15]	3,2 [2,9-3,4]	6,16 [5,94-6,5]	3 [2,4-3,7]	142 [121-166]	169 [131-231]
DMAUCI	Sí	10,75 [9-18]	3,2 [2,9-3,4]	6,45 [6,15-7]	2,9 [2,4-3,7]	141 [115-167]	154 [130-200]
	No	13 [10-15]	3,2 [2,9-3,4]	6,1 [5,9-6,5]	3,2 [2,45-3,7]	142 [121-168]	174 [132-251]

VM = Ventilación Mecánica; TRRC = Técnicas de Reemplazo Renal Continuas; NPT = Nutrición Parenteral Total; DMAUCI = Debilidad Muscular Adquirida en UCI

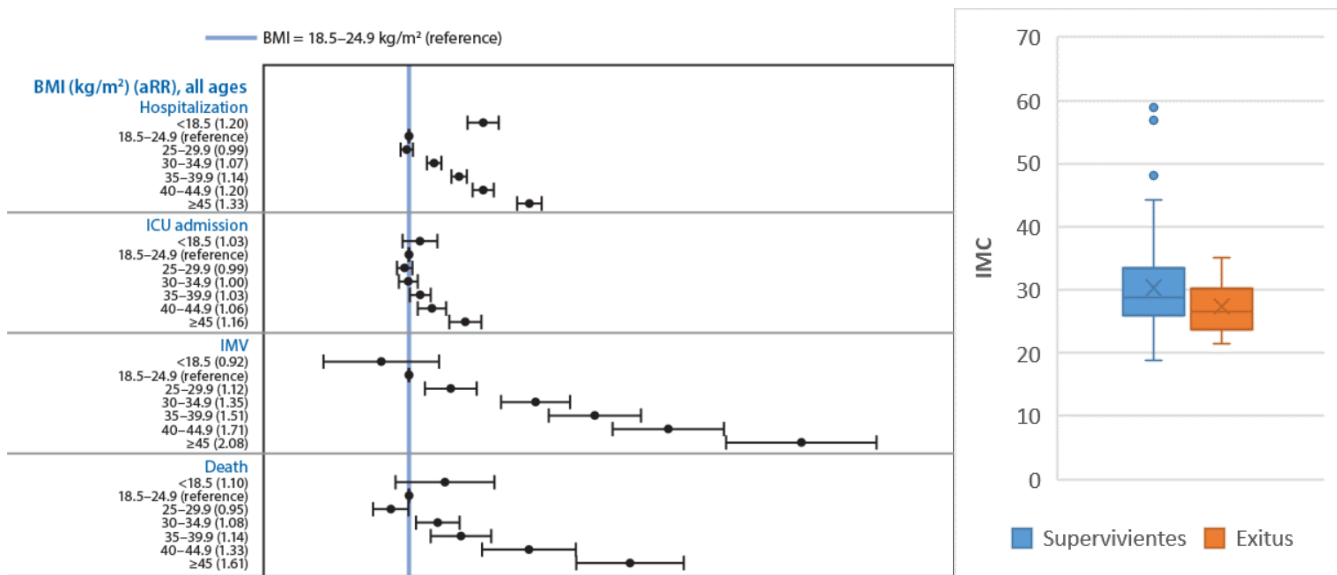
Los pacientes que necesitaron ventilación mecánica presentaron unos valores de albúmina y de colesterol al ingreso más bajos de forma significativa, las diferencias en la prealbúmina rozan la significación estadística. Los pacientes que precisaron la maniobra de pronó tenían cifras de albúmina y prealbúmina inferiores a aquellos que no precisaron de esta maniobra. Los pacientes que desarrollaron delirio durante su estancia presentaron unas proteínas totales al ingreso en UCI significativamente más altas que aquellos que no presentaron delirio.

De todas las relaciones observadas, destaca especialmente la asociación entre necesidad de ventilación mecánica con los niveles de albúmina y de colesterol, la necesidad de pronó con los niveles de albúmina y prealbúmina, y la relación entre las proteínas totales al ingreso con la aparición de delirio.

5. DISCUSIÓN

Sobre la descripción de la situación nutricional al ingreso en la UCI, en nuestra población de estudio, los pacientes COVID-19 presentaron un IMC elevado (sobrepeso/obesidad) con desnutrición proteica frecuente. No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la situación nutricional al ingreso en la UCI y la mortalidad en UCI.

De los resultados obtenidos, poniéndolo en contexto con otros estudios que apuntan en la misma línea, podemos destacar la concordancia en alguno de los hallazgos como el elevado porcentaje de obesidad dentro de los pacientes admitidos en la UCI, aunque al estudiar el IMC no se encontrasen diferencias significativas entre el grupo de supervivientes y los exitus, presente en casi un 36% de los pacientes que precisaron ingreso en UCI durante los meses que se realizó el estudio. Las cifras de obesidad encontradas en otros estudios (9) llevados a cabo en Estados Unidos son algo mayores llegando a representar el 50% de los ingresos UCI por COVID-19, donde también es mayor la prevalencia de obesidad entre la población general. En estos estudios a mayor escala, también se aprecia como los valores extremos del IMC conllevan un riesgo mayor de hospitalización UCI, así como un incremento en la mortalidad.



Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep

El gráfico de la derecha se corresponde a la distribución del IMC encontrada en nuestro estudio entre los dos grupos, donde vemos que en nuestra muestra no hubo una diferencia significativa en términos de mortalidad en relación con el IMC. En la población estudiada, existe cierta predisposición a la malnutrición proteica, con niveles medios de albúmina, prealbúmina y recuento linfocitario inferior a los valores normales considerados para la población adulta general. Esto concuerda con varias publicaciones en las que se observa

que, especialmente la presencia de hipoalbuminemia en combinación con valores anormales de GGT y/o transaminasas como factor de riesgo independiente para admisión en UCI y muerte relacionada por causa COVID (10). En nuestros datos, no se observó esa diferencia entre los dos grupos para la hipoalbuminemia, ni para las transaminasas o la GGT de forma aislada, si bien a la luz de los resultados de este estudio podría haber sido interesante incluir estas variables de manera combinada. También se ha relacionado la hipoalbuminemia con un mayor riesgo de ingreso en UCI y de necesidad de ventilación mecánica (11).

Otro aspecto destacable de nuestros resultados, que coincide con los resultados de otros estudios, es la existencia de linfopenia y el aumento de marcadores inflamatorios como la ferritina, que en nuestra muestra aparecieron como marcadores de gravedad al relacionarse con la mortalidad durante la estancia en UCI. En el estudio de Rhodes et al. (12), se encuentra la linfopenia y el aumento del dímero D como factor pronóstico.

Al analizar las variables cuantitativas aparecen algunas relaciones interesantes, obteniendo diferencias significativas entre los vivos y muertos para las variables de edad; APACHE-II; Charlson y Charlson ajustado por edad, linfocitos, urea y creatinina, potasio, fosfato, fosfatasa alcalina y Ferritina. Parece lógico que mayor puntuación de escalas de gravedad como la APACHE-II o de comorbilidad como los índices de Charlson se correlacionen con la mortalidad en la UCI, como se aprecia en nuestra muestra. En la misma línea, se aprecia una población más envejecida dentro de los exitus durante la estancia en UCI. Este resultado coincide con diferentes estudios, uno de ellos, a nivel nacional, publicado recientemente describen la edad, la gravedad al ingreso en UCI (APACHE-II) y fracaso orgánico junto con la necesidad de terapias de soporte como factores predictores de mortalidad a las seis semanas (13). En nuestros resultados, se encontraron diferencias notables entre ambos grupos en parámetros marcadores de función renal, como la creatinina y la urea, además de alteraciones iónicas del fósforo y el potasio y la necesidad de depuración extra renal. Si bien podría tratarse de un hallazgo casual, me parece un punto de partida interesante para otros estudios sobre la posible correlación existente entre la patología y alteraciones de la función renal con el curso de la COVID-19, especialmente interesante desde el punto de la fisiopatología de esta enfermedad en la que tiene un importante peso las alteraciones del endotelio de los vasos.

Se obtuvieron también resultados interesantes al relacionar los marcadores nutricionales al ingreso con algunos hitos de la evolución de estos pacientes asociados con peor pronóstico o mayor gravedad del cuadro respiratorio, como la necesidad de ventilación mecánica o la necesidad de decúbito prono para favorecer la dinámica respiratoria. En el caso de la

ventilación mecánica se observó relación con los niveles de albúmina y de colesterol totales, la diferencia en los valores de prealbúmina también roza la significación estadística; y en el caso del decúbito prono como maniobra terapéutica en estos pacientes, se observó la asociación con la albúmina y con la prealbúmina. Es llamativa la presencia de los niveles de albúmina, al asociarse tanto con mayor necesidad de ventilación mecánica como de pronación. Existen publicaciones que relacionan el uso de ventilación mecánica en pacientes críticos con COVID-19 con la cifra de linfocitos y otros marcadores inflamatorios (14), pero no hemos encontrado publicaciones que encuentren asociación entre estas variables de la situación nutricional al ingreso en la UCI con la necesidad de ventilación mecánica y el uso de prono.

En cuanto a las limitaciones del trabajo cabe destacar lo relativamente reducido del tamaño del grupo correspondiente a los exitus durante la estancia UCI, con solo 15 pacientes incluidos. Sería interesante contar con una muestra mayor para obtener resultados más significativos, ya sea ampliando el estudio en el tiempo, o reuniendo datos de múltiples centros. Otra limitación que se suma al reducido tamaño muestral es la pérdida de algunos datos potenciales por el carácter retrospectivo, por ejemplo, pacientes que ingresan en la UCI en situación terminal con estancias menores de 24 horas (2 pacientes dentro del grupo de exitus) de los cuales no se llegan a conocer el estado nutricional al ingreso, por otro lado, no se observan todas las variables de interés para el estudio de forma rutinaria y continuada, como por ejemplo la prealbúmina, de la que contamos con 89 observaciones del total de 121 pacientes en el momento del ingreso, esta diferencia se incrementa dentro del grupo de los fallecidos durante su estancia en UCI: solo 9 de los 15 pacientes tenían cifras de prealbúmina de día uno, lo que dificulta alcanzar conclusiones representativas sobre posibles diferencias entre un grupo y otro. Del mismo modo podría haber sido interesante contar con un grupo control de pacientes hospitalizados no UCI, relacionando en este caso la necesidad de ingreso UCI, como indicador de gravedad, con las distintas variables nutricionales, analíticas y epidemiológicas para conocer mejor los factores de enfermedad COVID-19 grave.

En este trabajo, se han utilizado solo los datos correspondientes al momento de ingreso en relación con la mortalidad y otras al, establece el punto de partida de un posible estudio más exhaustivo, al contar con datos de la evolución analítica de estos pacientes durante las dos primeras semanas y datos sobre el manejo nutricional en detalle, que no se han empleado para este trabajo pero podrían implementarse en fases más avanzadas del estudio para arrojar luz sobre la verdadera importancia del abordaje nutricional adecuado de los pacientes críticos y en concreto de los pacientes críticos con COVID-19.

6. CONCLUSIÓN

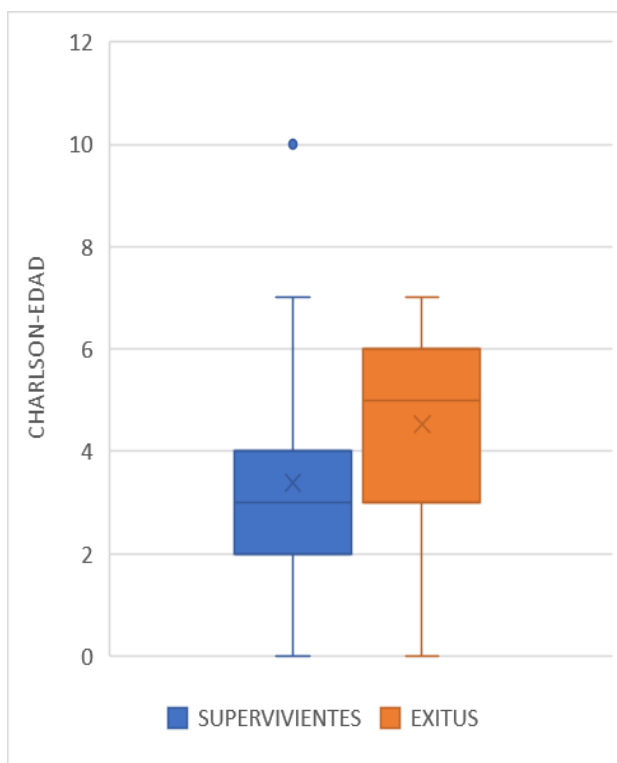
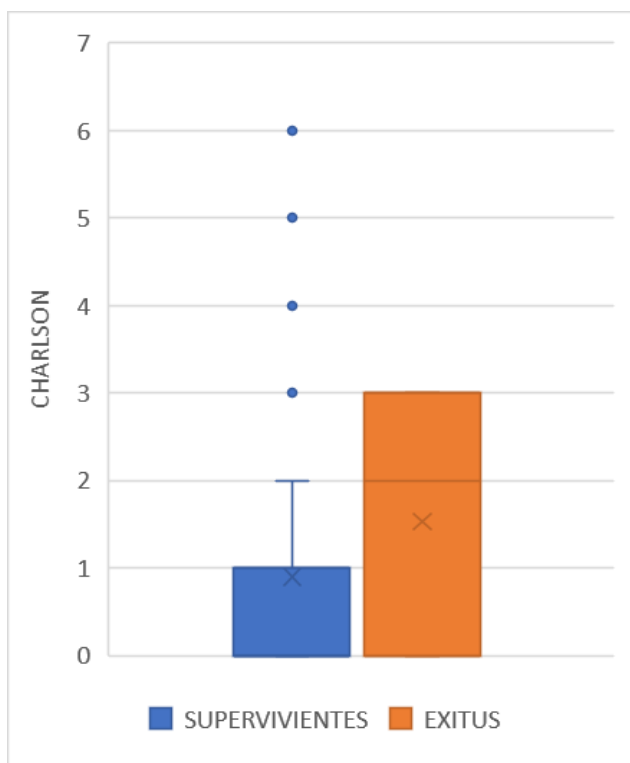
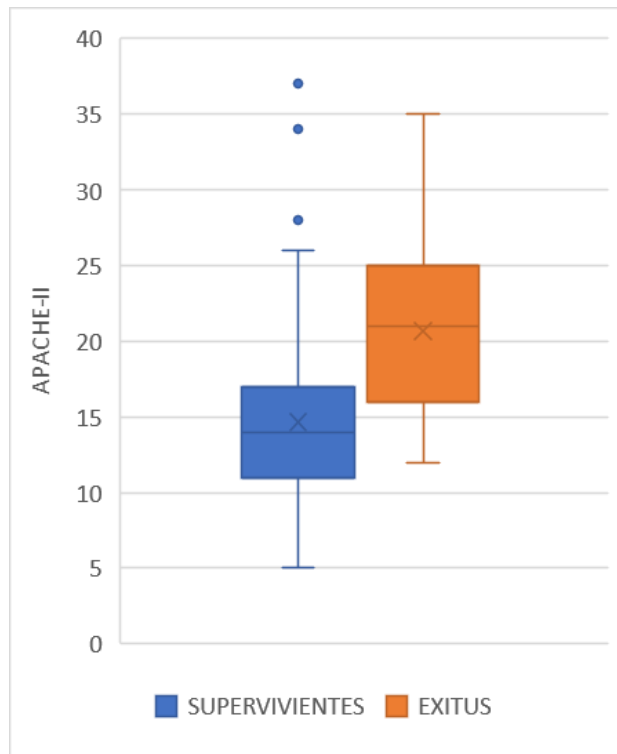
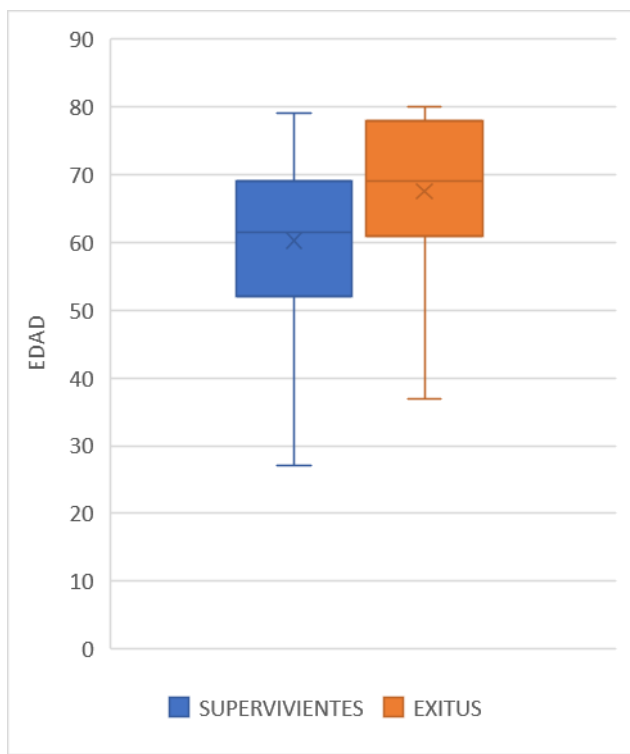
- Los pacientes críticos con COVID-19 presentaron, al ingreso en la UCI, un IMC elevado, con una tasa de sobrepeso y obesidad muy alta. Según los resultados analíticos, presentaban frecuentemente datos de desnutrición proteica.
- Ni el IMC ni los resultados del perfil analítico nutricional al ingreso en la UCI se asociaron con la mortalidad en UCI en nuestro estudio. La edad, la gravedad al ingreso (medida por la escala APACHE-II) y la presencia de comorbilidades (medida por Charlson) y el antecedente de cardiopatía isquémica se asociaron con un incremento de mortalidad.
- Marcadores inflamatorios como la ferritina y la presencia de linfopenia marcada también se asociaron con mortalidad en UCI aumentada.
- Encontramos diferencias significativas en la función renal al ingreso en la UCI entre los supervivientes y los fallecidos. Esto, junto con que la necesidad de realizar técnicas de depuración extrarrenal durante la estancia en la UCI también se asoció con un incremento de mortalidad nos hace pensar que la función renal al ingreso y durante la estancia es un marcador pronóstico interesante en estos pacientes.
- Los niveles de albúmina y colesterol total al ingreso se relacionaron con mayor necesidad de ventilación mecánica. Del mismo modo los niveles de albúmina y prealbúmina se asociaron con la necesidad de realizar decúbito prono durante el manejo de los pacientes, y las proteínas totales con la aparición de delirio. La situación nutricional al ingreso tiene, por tanto, un peso en la evolución de la enfermedad y condiciona el manejo de estos pacientes.
- Lo reducido de la muestra y el carácter retrospectivo del estudio limitan en gran medida la potencia del estudio.
- En el transcurso del estudio se recogieron otra serie de datos que no se han utilizado en este trabajo, relacionados con el manejo nutricional de estos pacientes, así como de la evolución durante su estancia UCI de distintos marcadores inflamatorios lo que permitiría en futuras fases del estudio, alcanzar resultados que arrojen luz sobre el verdadero peso que tiene el adecuado manejo nutricional en los pacientes críticos con COVID-19 y relacionarlo con la severidad del cuadro y pronóstico.

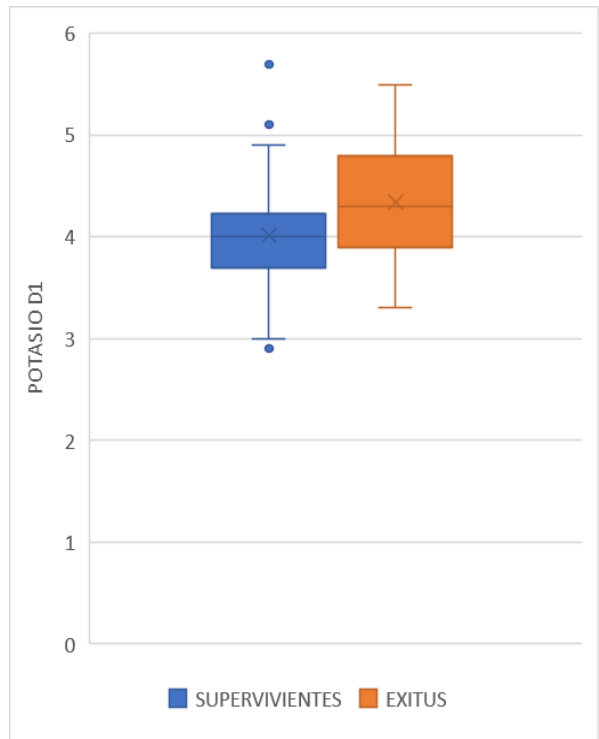
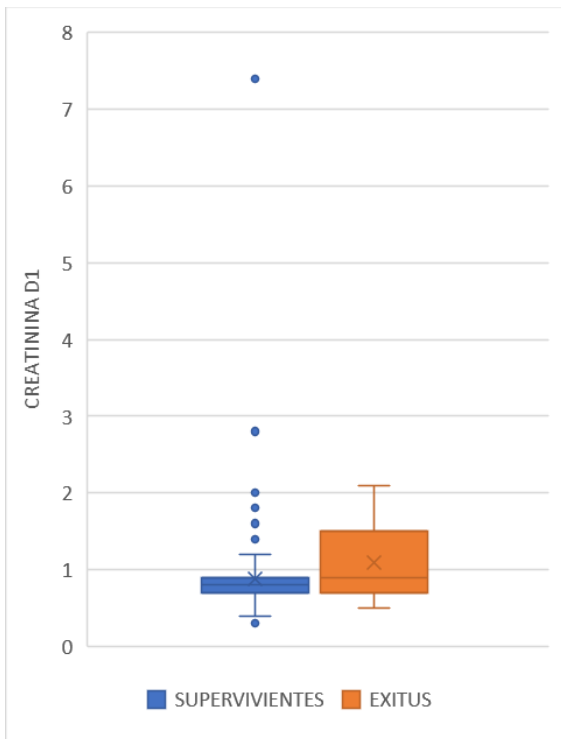
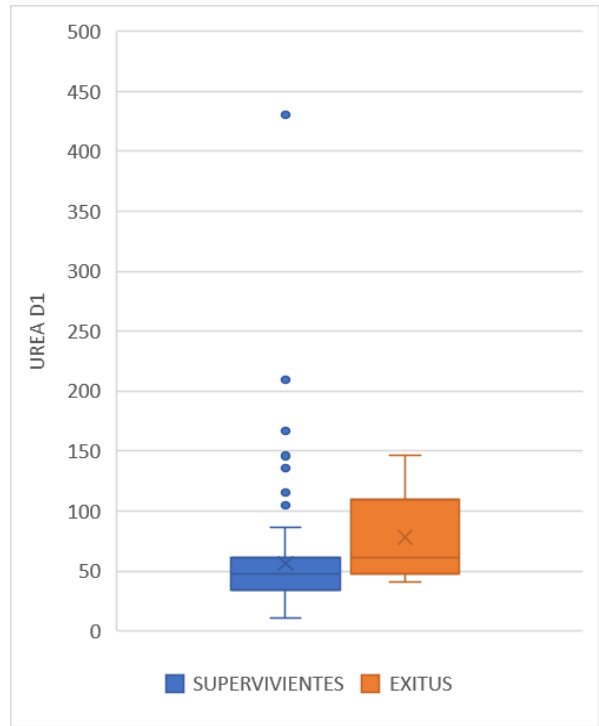
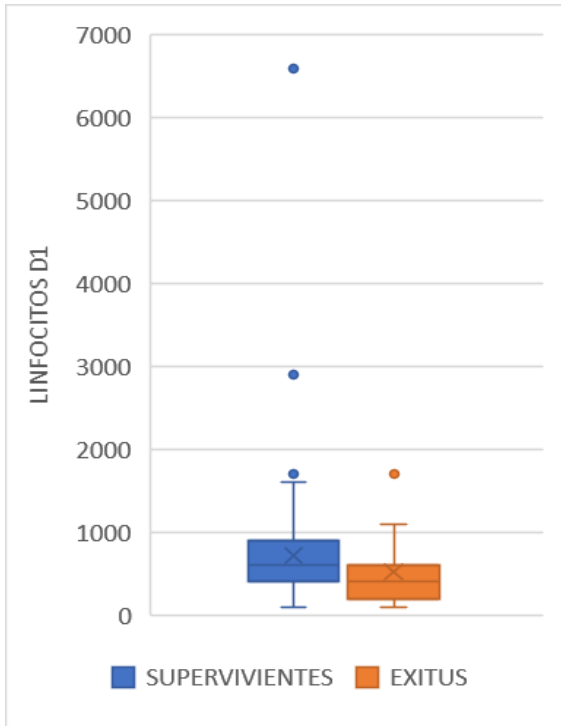
BIBLIOGRAFÍA

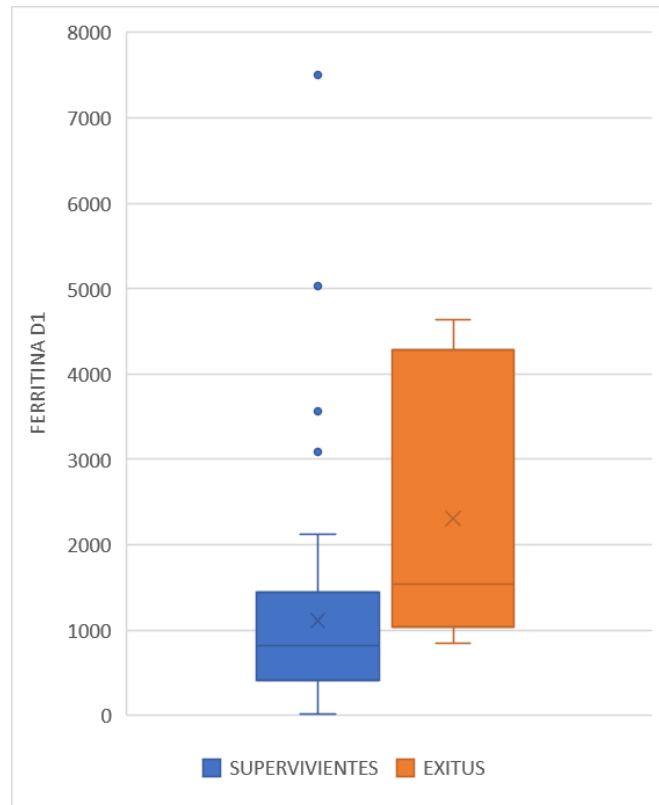
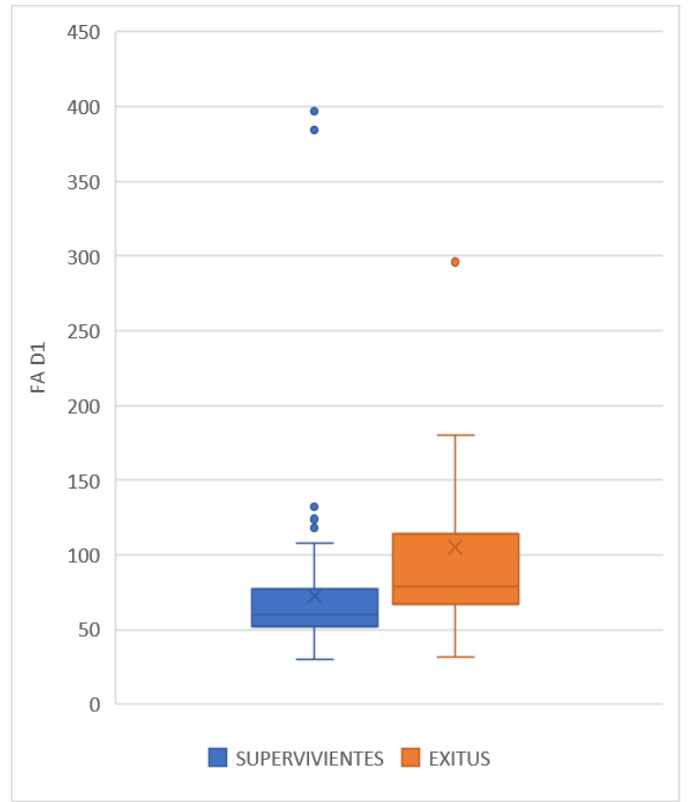
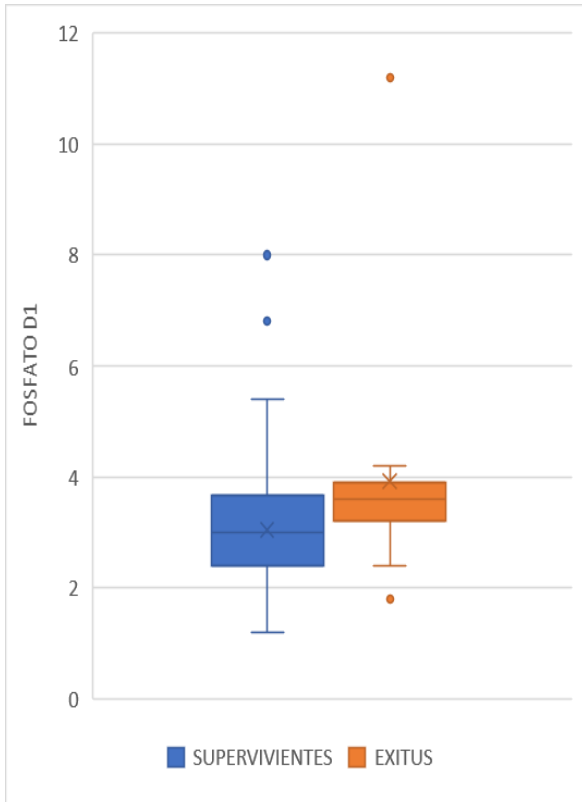
1. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. [citado 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Pandemia de COVID-19. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2022 [citado 21 de abril de 2022]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Pandemia_de_COVID-19&oldid=142998749
3. who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf [Internet]. [citado 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
4. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 1 de febrero de 2021;49(1):15-28.
5. Nicolau J, Ayala L, Sanchís P, Olivares J, Dotres K, Soler AG, et al. Influence of nutritional status on clinical outcomes among hospitalized patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. junio de 2021;43:223-9.
6. Fernández López MT, Fidalgo Baamil O, López Doldán C, Bardasco Alonso ML, Sas Prada MT de, Lagoa Labrador F, et al. Prevalencia de desnutrición en pacientes hospitalizados no críticos. *Nutr Hosp*. diciembre de 2014;30(6):1375-83.
7. Fernández-Quintela A, Milton-Laskibar I, Trepiana J, Gómez-Zorita S, Kajarabille N, Léniz A, et al. Key Aspects in Nutritional Management of COVID-19 Patients. *J Clin Med*. agosto de 2020;9(8):2589.
8. SEMICYUC-GTMYN-ALGORITMO-TRATAMIENTO-NUTRICIONAL-COVID19.pdf [Internet]. [citado 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/04/SEMICYUC-GTMYN-ALGORITMO-TRATAMIENTO-NUTRICIONAL-COVID19.pdf>
9. Kompaniyets L. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [citado 21 de mayo de 2022];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7010e4.htm>
10. Weber S, Hellmuth JC, Scherer C, Muenchhoff M, Mayerle J, Gerbes AL. Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *Gut*. octubre de 2021;70(10):1925-32.
11. Wu MA, Fossali T, Pandolfi L, Carsana L, Ottolina D, Frangipane V, et al. Hypoalbuminemia in COVID-19: assessing the hypothesis for underlying pulmonary capillary leakage. *J Intern Med*. junio de 2021;289(6):861-72.
12. Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 25 de agosto de 2020;324(8):782-93.
13. Predictive factors of six-week mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2: A multicenter prospective study | *Medicina Intensiva* [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-estadisticas-S0210569121000334>
14. Greco M, De Corte T, Ercole A, Antonelli M, Azoulay E, Citerio G, et al. Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first COVID-19 wave: the global UNITE-COVID study. *Intensive Care Med*. 21 de mayo de 2022;

ANEXOS

ANEXO 1









NUTRICIÓN EN PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19

ESTUDIO PSEUDO-EXPERIMENTAL



INTRODUCCIÓN

- La desnutrición es un problema frecuente en pacientes hospitalizados, y es una de las causas más importantes de morbimortalidad en estos pacientes.
- Al no existir un tratamiento específico, el manejo que se hace de los pacientes COVID-19 en estado crítico se centra en el soporte vital básico, especialmente el manejo de la vía aérea, con la dificultad que ello conlleva para alimentar a los pacientes.
- Dada la novedad de esta patología, las guías de manejo de estos pacientes han ido adaptándose a la evidencia conforme se iba conociendo más sobre esta enfermedad durante la pandemia.

OBJETIVOS

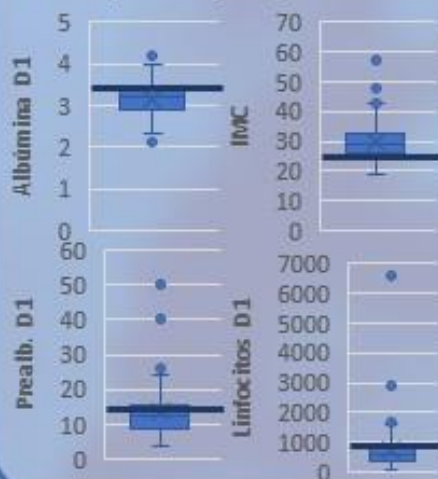
- Describir la situación nutricional al ingreso en UCI.
- Relacionar situación nutricional al ingreso con mortalidad durante la estancia en UCI.
- Relacionar la situación nutricional al ingreso con desenlaces clínicos intermedios (VM, NPT, TRRC, delirio, DMAUCI)

MÉTODOS

- **Población:** Ingreso UCI enero – octubre 2021
- **Variables:** Nutricionales, epidemiológicas, comorbilidad, FR intrínseco/extrínseco, marcadores de gravedad, respuesta inflamatoria, Tto. recibido, estado al alta, estancia UCI, tiempo VM.
- **Recogida de datos:** HC electrónica UCI → BBDD Excel.
- **Análisis:**
 - a) **Descriptivo:** medidas de tendencia central: mediana
 - b) **Asociación:** Pruebas No Paramétricas: Mann-Whitney-Wilcoxon, χ^2 de Pearson, Exacto de Fisher.

RESULTADOS

- 75% presentó unos niveles bajos de albúmina y prealbúmina al ingreso en la UCI. A su vez, el 75% de estos pacientes presentan un IMC por encima del rango de la normalidad.
- Un porcentaje mayor del 75% de los pacientes COVID-19 presentan una linfopenia marcada al ingreso en la UCI.



- Mayor prevalencia en Fallecidos vs. Supervivientes: diabetes (40% vs. 25%), traqueostomía (47% vs. 23%), NPT(13% vs. 3%).
- FR Intrínseco/Extrínseco: cardiopatía isquémica, necesidad de depuración extrarrenal durante la estancia y la decisión de limitación de tratamiento de soporte vital se asociaron con un incremento en la mortalidad (p-valor < 0,05).
- Entre las variables de situación nutricional al ingreso analizadas no encontramos diferencias significativas en cuanto a mortalidad.
- Asociación entre situación nutricional al ingreso y marcadores de severidad: destaca la asociación entre necesidad de ventilación mecánica con niveles de albúmina y colesterol, la necesidad de pronó con los niveles de albúmina y prealbúmina, y entre las proteínas totales al ingreso con la aparición de delirio.

CONCLUSIONES

- Al ingreso en la UCI los pacientes presentaron una tasa de sobrepeso y obesidad muy alta, además de datos de desnutrición proteica.
- Ni el IMC ni los resultados del perfil analítico nutricional al ingreso se asociaron con la mortalidad en UCI.
- Marcadores inflamatorios (ferritina y linfopenia) se asociaron con aumento de la mortalidad en UCI.
- La función renal al ingreso y la necesidad de técnicas de depuración extrarrenal se asociaron con mayor mortalidad, lo que nos hace pensar en la función renal como posible marcador pronóstico en estos pacientes.
- La situación nutricional al ingreso juega un papel en la evolución de la enfermedad y condiciona el manejo de estos pacientes (ventilación mecánica, pronó, delirio).