

TRABAJO FIN DE GRADO

FENOTIPOS DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO (SDRA) EN PACIENTES CON COVID-19 SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

AUTORA: Inés Domínguez de la Cruz

TUTORES: José Ángel Berezo García y Juan Bautista López Messa

CURSO 2020/2021

ÍNDICE

RESUMEN	2
Palabras clave:	2
INTRODUCCIÓN	2
Justificación	8
OBJETIVOS	9
HIPÓTESIS DE TRABAJO	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXO 1: Dictamen favorable del CEIm del Área de Salud de Palencia: Proyecto de Investigación	19
ANEXO 2: Dictamen favorable del CEIm del Área de Salud de Palencia: Trabajo Fin de Grado	21
ANEXO 3: Póster	22

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 ha puesto de manifiesto la heterogeneidad del SDRA, dato que ha contribuido al fracaso terapéutico de este síndrome durante décadas. Su caracterización en los fenotipos clásicos del SDRA y los recientemente propuestos por Gattinoni y Zhao se postula como guía para el manejo de estos pacientes.

Objetivos: agrupar los pacientes ingresados durante marzo-abril de 2020 en la UCI del CAUPA dentro de los fenotipos descritos, así como asociarlos a la variable mortalidad.

Metodología: Estudio de cohortes retrospectivo, que incluye 34 pacientes sometidos a ventilación mecánica por SDRA secundario a COVID-19. Se registraron datos demográficos, clínicos, de laboratorio y radiológicos, terapias de soporte recibidas y complicaciones médicas, entre otros. Se agruparon los pacientes en fenotipos y se evaluó su asociación con la evolución al alta de UCI.

Resultados: El 52,9 % fallecieron durante su estancia en UCI. La obesidad (50,0% vs 13,3%; $p < 0,02$) y complicaciones desarrolladas durante su ingreso: insuficiencia renal aguda (66,7% vs. 0,0%; $p < 0,001$); shock (88,9% vs. 20,0%; $p < 0,001$) y disfunción cardíaca (38,9% vs. 0,0%; $p < 0,008$) se observaron más frecuentemente en no supervivientes. También se encontraron diferencias en el fenotipo fisiológico de oxigenación ($p < 0,003$), los fenotipos 1, 2 propuestos por Gattinoni & Marini ($p < 0,02$ y $p < 0,001$) y el 3 propuesto por Zhao ($p < 0,001$).

Conclusiones: varias características diferenciales de los pacientes podrían servir como aproximación pronóstica y terapéutica más personalizada. Si bien, las evidencias existentes resultan insuficientes para la elaboración de nuevas guías de manejo del SDRA.

Palabras clave: COVID-19, SDRA, fenotipos.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus constituyen una amplia familia de virus RNA monocaterianos responsables de la aparición de enfermedades en humanos y animales.¹

En los humanos se ha descrito un amplio espectro de infecciones respiratorias causadas por siete de estos microorganismos, que abarcan desde el resfriado común hasta situaciones graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).²

Fue en 2002 cuando se detectó el primer brote de síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus en humanos (SARS-CoV). Su origen se sitúa en China, con

extensión a otros 26 países del mundo (8000 casos), incluido España con un único caso de enfermedad. Su letalidad se estimó en torno a un 10%, más de la mitad de las muertes en mayores de 65 años.³

Más recientemente, en diciembre 2019 las autoridades sanitarias informaron del gradual aumento de neumonías, inicialmente de origen desconocido en la ciudad china de Wuhan. Gran parte de los primeros casos se relacionaron con su exposición en el mercado Huanan Seafood Wholesale.

Esta enfermedad emergente fue posteriormente relacionada con un nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2, responsable a partir de entonces, de la denominada enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19).⁴

El 13 de enero de 2020 se registra oficialmente el primer caso de COVID-19 fuera de China, en Tailandia. El 22 de enero de ese mismo año, la OMS confirma el contagio entre seres humanos, sin conocer con exactitud la forma y magnitud de dicha transmisión. A finales de ese mes llega el SARS-CoV-2 a nuestro país, en la isla de la Gomera, importado por unos turistas alemanes.

El Director General de la OMS convoca por segunda vez, el 30 de enero, el Comité de Emergencias donde, miembros independientes al Comité procedentes de distintos lugares del mundo, llegan a un consenso para declarar el brote una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). Debido a la preocupante propagación y gravedad de los brotes en las semanas posteriores, el 11 de Marzo la OMS decreta el estado de pandemia.⁵

A fecha de 22 de febrero de 2021, los datos publicados en “Weekly Operation Update” por el departamento “Emergency Response” de la OMS, confirman 110.974.862 contagios y 2.460.792 muertes en el mundo.⁶

Este nuevo virus guarda cierta semejanza con coronavirus responsables del Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS-CoV) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) ya mencionados previamente, sin embargo se parece más a los coronavirus de origen animal.

A día de hoy no se ha desvelado aún el origen exacto del SARS-CoV-2, aunque sí se ha esclarecido la transmisión zoonótica, ya sea desde el huésped original o mediante la infección de una especie intermedia.⁷

Los síntomas de la COVID-19 no son específicos de esta enfermedad. Además, a lo largo de la pandemia se ha observado que se manifiesta con un amplio abanico de presentaciones clínicas, desde pacientes que padecen una infección asintomática (1-3%) hasta aquellos que desarrollan la enfermedad en diferentes estadios de gravedad e incluso la muerte.

De acuerdo con el informe de la misión de la OMS en China (16-24 Febrero, 2020), basado en el estudio de 55.924 casos confirmados por laboratorio, los síntomas y signos más frecuentes incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5 %), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%).⁸

Respecto a la evolución radiológica de los pacientes que desarrollan la enfermedad COVID-19, se pueden diferenciar varias fases, apreciándose el mayor grado de afectación pulmonar a los 10-12 días del inicio de los síntomas.^{9,10}

En el curso inicial de la enfermedad leve, pueden no encontrarse anomalías radiológicas significativas. En otros casos, el patrón radiológico se asemeja a una neumonía viral típica, siendo las opacidades en “vidrio esmerilado” de distribución periférica, subpleural, y de predominio posterior y en lóbulos inferiores, el hallazgo más común.

A medida que la enfermedad progresa, las opacidades, de mayor densidad radiológica, tienden a agruparse formando consolidaciones parcheadas, con márgenes lineales y afectación de múltiples lóbulos con un patrón mayoritariamente bilateral. Esta presentación radiológica podría corresponder al patrón de una neumonía organizada.^{9,11}

La evolución hacia un daño pulmonar severo se evidencia en la aparición de opacidades más difusas que pueden incluso, extenderse a ambos pulmones por completo, imitando al patrón radiológico del daño alveolar difuso.¹²

Aproximadamente el 80% de los pacientes confirmados sufren una enfermedad leve-moderada. Un porcentaje claramente menor, 13,8% y 6,1% respectivamente, son clasificados como enfermos graves o críticos, con criterios de hospitalización o ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos.⁸

Algunos de los hallazgos definitorios de enfermedad grave son disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, saturación de oxígeno $\leq 93\%$, PaFi < 300 y/o infiltrados pulmonares superiores al 50% en la imagen radiológica.

En ocasiones, la inevitable la progresión de la enfermedad en los pacientes críticos, favorece la aparición de insuficiencia respiratoria aguda, shock séptico, fallo multiorgánico o muerte.¹³

La insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica es una de las principales causas de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes SARS-CoV-2 positivo que, en un alto número de casos deriva en la aparición de un Síndrome del distress respiratorio agudo (SDRA).

Según un estudio realizado en 1591 pacientes, durante los meses de Febrero y Marzo de 2020 en la región italiana de Lombardía, el 88% de los ingresados en UCI precisaron intubación endotraqueal, y tan sólo el 11% se controlaron con ventilación no invasiva.¹⁴

En 1967, Ashbaugh et al.¹⁵ describieron por primera vez el Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) como un cuadro clínico de insuficiencia respiratoria aguda refractaria a la terapia con oxígeno, y con infiltrados difusos bilaterales en la radiografía de tórax no causados por sobrecarga de líquidos o disfunción cardiaca.

Años más tarde, en 1994, se formalizó la definición del SDRA según los criterios propuestos por la Conferencia de Consenso Americana-Europea. Desde entonces, aunque sencilla de aplicar en la práctica clínica, ha sido reevaluada en diversos estudios y finalmente reemplazada por la actual definición de Berlín (2011).^{16,17}

De acuerdo con los nuevos criterios definitorios, los expertos propusieron la clasificación del SDRA en 3 categorías de gravedad, basada en el grado de hipoxemia de estos pacientes: leve ($200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$), moderada ($100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$), y severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$), ésta última, subdividida a su vez en 4 variables en relación con hallazgos radiológicos, valores de compliance, necesidad de niveles elevados de presión positiva respiratoria final (PEEP) y volumen minuto.¹⁷

Si bien es cierto, que como otras muchas enfermedades, el SDRA se presenta con una amplia variabilidad clínica-radiológica interindividual. Es probable que la heterogeneidad de presentación de este síndrome, haya contribuido al fallo terapéutico en estos pacientes durante décadas.

A raíz de esta nueva hipótesis, surge la caracterización de diferentes endotipos y fenotipos que permiten clasificar a los pacientes en grupos más homogéneos, con el fin de predecir la evolución y pronóstico más probables así como desarrollar medidas terapéuticas personalizadas y dirigidas a cada paciente en función del tipo de alteración que sufra.^{18,19}

Se conoce como Endotipo, al conjunto de pacientes definidos por los diferentes mecanismos funcionales o patobiológicos, considerados marcadores con capacidad predictiva, pronóstica y de respuesta diferencial a diferentes estrategias terapéuticas. Fenotipos, haría referencia a entidades clínicas resultado de interacciones de la genética con el entorno, en base a variables clínicas o biológicas, historia evolutiva y tipo de respuesta a un tratamiento, sin implicaciones respecto al mecanismo que lo produce.²⁰

De esta forma los Endotipos o Fenotipos del SDRA podrían dividirse en los siguientes:
16, 18, 19

- Fisiológico: en relación a los niveles de oxigenación valorados por el cociente PaO₂/FiO₂ (leve/moderado/severo), o las alteraciones de mecánica respiratoria valoradas por distintos parámetros como, Driving Pressure, Ventilatory Ratio, Compliance, así como por las necesidades de Volumen corriente, Presiones Pico, PEEP o Frecuencia Respiratoria.
- Clínico: de inicio temprano o tardío, por afectación pulmonar directa o indirecta, por proceso traumático o médico, con afectación pulmonar focal o difusa con o sin disfunción renal aguda añadida.
- Radiológico: en relación al patrón radiológico evaluado tanto en la radiografía simple de tórax como a través de un TAC torácico y clasificándolo como focal o difuso o según el número de cuadrantes pulmonares afectados en la radiología de tórax.⁹
- Biológico: pudiendo ser clasificado como hiperinflamatorio o hipoinflamatorio en base a distintos marcadores como la proteína C reactiva, el bicarbonato, el dímero D, la ferritina, la lactodeshidrogenasa, la albúmina, las plaquetas, o incluso marcadores inflamatorios más específicos como las Interleukinas, IL6, IL8, TNFR1, o incluso el índice de masa corporal.
- Hemodinámico: en relación a la aparición acompañante o no de Shock y de la adecuada o inadecuada respuesta a la infusión de fluidos.
- Genómico: en relación a diferentes variantes genéticas, en unos casos asociadas a un incremento de riesgo de padecer SDRA, como la variante Ang-2 (ANGPT2), o de reducción del mismo, como la variante IL1RN.

Sin embargo, recientes estudios sugieren que los pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollan un SDRA atípico (CARDS), que difiere notablemente del síndrome anteriormente descrito, observándose en muchos casos una combinación de profunda hipoxemia precoz asociada a valores de la compliance pulmonar cercanos a la normalidad.²¹

Durante la pandemia, autores relevantes como Gattinoni et al.²² pusieron de manifiesto la presencia de dos fenotipos diferentes a lo largo de la evolución de esta enfermedad.

En este contexto epidemiológico, se describe por primera vez el fenotipo L o tipo 1, caracterizado por una elevada compliance pulmonar (>50 ml/cm H₂O), pulmones de bajo peso, baja relación ventilación-perfusión y baja capacidad de reclutamiento tras la aplicación de PEEP.^{22,23}

Estos pacientes además, se caracterizan por presentar una extensión limitada de los infiltrados pulmonares en patrón “de vidrio esmerilado” y un elevado volumen/minuto en respuesta al alto grado de hipoxemia, posiblemente secundaria a una alteración de la vasoconstricción pulmonar hipóxica.²³

En el transcurso de su enfermedad, pueden permanecer estables en este estadio o evolucionar inevitablemente de un fenotipo a otro, presentando tardíamente un cuadro clínico más similar al SDRA típico.

Estos últimos se engloban dentro del fenotipo H o tipo 2, descrito por Gattinoni et al.²⁴ y caracterizado por baja compliance, shunt derecha-izquierda, pulmones de alto peso, alta capacidad de reclutamiento e infiltrados pulmonares extensos.²²

En condiciones normales, las distintas maniobras de reclutamiento pulmonar, altos niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) y el posicionamiento de estos pacientes en decúbito prono, favorecen notablemente el reclutamiento de las unidades pulmonares previamente colapsadas, mejorando así el cuadro clínico.²⁵

Sin embargo, en el SDRA por COVID-19 se ha observado que^{25,26}, las presiones elevadas mantenidas junto con el esfuerzo inspiratorio espontáneo de estos pacientes, pueden derivar, en ocasiones, a la denominada lesión pulmonar autoinducida por el paciente [P-SILI]), hecho que parece contribuir a la evolución desde un fenotipo inicial tipo 1 hacia un tipo 2.

Dentro de este marco teórico se hace imprescindible la correcta discriminación entre neumonías típicas y neumonías por COVID-19, así como la aplicación de maniobras de ventilación mecánica distintas a las propuestas de forma rutinaria para el SDRA típico.²⁶

Recientemente, Zhao et al.²⁷ han propuesto un tercer tipo de SDRA por COVID-19, resultado de la evolución final de los fenotipos definidos por Gattinoni et al.²², caracterizado por la presencia de fibrosis difusa pulmonar que determina una reducción importante de la respuesta a la PEEP, aumento progresivo de los niveles de PCO₂ y finalmente el desarrollo de daño estructural pulmonar severo.

El SARS-CoV-2 inicia la infección celular mediante la unión al receptor del enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) presente en las células endoteliales. Este hallazgo propuesto por distintos autores y, confirmado posteriormente en análisis anatómopatológicos, apunta hacia una disregulación endotelial pulmonar y vasodilatación patológica como unas de las posibles causas que participan en la patogenia del SDRA por COVID-19 que, indudablemente obliga a plantear un tratamiento diferente al convencional.²⁸

Asimismo, se ha descrito la activación de la cascada de coagulación asociada a fenómenos micro y macrotrombóticos en múltiples órganos, incluido el pulmón, en relación con niveles permanentemente elevados de dímero D, que podrían facilitar la disfunción multiorgánica y los resultados adversos en estos pacientes.^{28,29}

Justificación

A pesar de los numerosos avances en el conocimiento de la fisiopatología del SDRA y la implementación de nuevas medidas para su abordaje terapéutico, esta entidad clínica sigue siendo responsable de un número muy elevado de muertes.³⁰

La primera aproximación de estratificación del SDRA en diferentes subtipos, se observa desde la aparición de la definición de Berlín. Si bien, el reconocimiento de la gran heterogeneidad de este síndrome, ha impulsado en los años posteriores numerosos estudios que proponían la división de estos pacientes en subgrupos más homogéneos dentro de la población general de SDRA.

La pandemia por SARS-CoV-2 ha puesto de manifiesto aún más, la necesidad de ampliar los conocimientos sobre esta entidad clínica con el fin de mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Por esta razón surge este proyecto, cuyo objeto de estudio es la clasificación del SDRA en subfenotipos en base a características clínicas, fisiológicas, radiológicas, biológicas y hemodinámicas.

La finalidad no es otra que ayudar a entender la complejidad de este síndrome y proponer nuevas condiciones que sirvan como impulsores para individualizar las medidas terapéuticas y estratificar el pronóstico de nuestros pacientes ingresados en un Hospital del Grupo 2.

OBJETIVOS

Generales

- El principal objetivo del presente estudio es agrupar los 34 pacientes atendidos por la COVID-19 en el Servicio de Medicina Intensiva del Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA) durante la primera oleada de la pandemia (meses marzo-abril), dentro de los subgrupos clásicamente definidos del SDRA y de los recientemente propuestos por Gattinoni y Marini.

Específicos

- Asociar las variables a estudio y los distintos subgrupos de Endotipos y Fenotipos propuestos para el SDRA a la evolución final al alta de la Unidad de Cuidados Intensivos (exitus/vivo).

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Establecemos como hipótesis conceptual que la mortalidad en la UCI de pacientes con COVID-19 en el Área Sanitaria de Palencia puede estar relacionada con los distintos Fenotipos y Endotipos recientemente propuestos para el SDRA.

Hipótesis operativa:

La formulamos a través de una hipótesis nula y la alternativa correspondiente.

Hipótesis nula:

No existen diferencias en la mortalidad respecto al Fenotipo/Endotipo en los pacientes ingresados por COVID-19 en la UCI de Palencia.

Hipótesis alternativa:

Sí existen diferencias en la mortalidad respecto al Fenotipo/Endotipo en los pacientes ingresados por COVID-19 en la UCI de Palencia

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y sujetos de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo, que incluye a los 34 pacientes ingresados y sometidos a ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA) por SDRA secundario a COVID-19 (demostrado por PCR y/o test serológicos frente al coronavirus SARS-CoV-2) durante los meses de marzo y abril de 2020.

Recopilación de datos

Los datos de este estudio fueron recabados durante los meses de septiembre a enero de 2020, utilizando la información registrada en la rutina asistencial de las historias médicas aportadas por los facultativos del Servicio de Medicina Intensiva, así como distintos datos registrados en las plataformas electrónicas del hospital conocidas como Radiología, MODULAB y GACELA.

La confidencialidad de los pacientes se protegió identificándoles únicamente mediante un código.

Posteriormente se incluyeron en una base de datos previamente diseñada que constaba de 295 variables a estudio para cada uno de los pacientes: edad, sexo, medidas antropométricas (peso, talla e IMC), antecedentes personales (hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad, hiperlipemia, insuficiencia cardiaca, EPOC, neoplasias, inmunosupresión, insuficiencia renal crónica, toma habitual de IECA/ARA II y otros), cronología de la enfermedad (fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso y alta en el hospital, fecha de ingreso y alta en UCI, duración de la ventilación mecánica), traqueotomía (si/no), destino al alta de UCI, del hospital, y situación a los 6 meses (vivo/exitus), frecuencia respiratoria máxima al ingreso y en planta, diagnósticos y procedimientos principal y secundarios, complicaciones médicas durante el ingreso, terapia farmacológica recibida en UCI, maniobras de reclutamiento y de decúbito prono realizadas y la respuesta de la mecánica pulmonar y gasométrica a las mismas.

Distintos marcadores de laboratorio y patrones radiológicos, estudiados al ingreso, a los 7, 14, 21 y 28 días así como los parámetros de intercambio gaseoso y mecánica pulmonar al ingreso, a los 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 días de estar en UCI.

La densidad y extensión radiológica de la infección se evaluaron mediante la puntuación RALE (Radiographic Assessment of Lung Edema), propuesta por Warren et al.³¹ y el nº de cuadrantes afectados en la radiografía de tórax.

También se analizaron las puntuaciones de las escalas *Simplified Acute Physiology Score III (SAPS3)*, recogida en la primera hora de ingreso en UCI, y *Sequential Organ Failure Assessment (Evaluación de fallo orgánico [SOFA])*, al ingreso, a los 7, 14, 21 y 28 días en UCI.

Finalmente, con todas las variables recogidas y en base una tabla de valores fijos previamente diseñada, se clasificó a los 34 pacientes en subgrupos de fenotipos fisiológicos, biológicos, clínicos, radiológicos, hemodinámicos y Gattinoni previamente descritos.

Análisis estadístico

Para este estudio se realizó una estadística básica, un análisis bivariante para evaluar asociaciones entre los distintos fenotipos y las condiciones referidas en el apartado de objetivos.

Estadística descriptiva

Para las variables categóricas se realizó la distribución de frecuencias y sus porcentajes.

En las variables continuas se comprobó inicialmente la bondad de ajuste para la distribución normal mediante el *test de Shapiro-Wilks*.

En el caso de las variables con distribución normal, se expresaron como media con su intervalo de confianza al 95% y la desviación estándar. En el caso de las variables sin distribución normal, se empleó la mediana y percentil 25-75.

Estadística inferencial

Para la comparación de variables categóricas se ejecutaron tablas de contingencia y se utilizó el *test de ji-cuadrado de Pearson* o la *prueba de Fisher* cuando fue preciso.

Para la comparación de medias las pruebas de *t de Student-Fisher* (previa comprobación del supuesto de igualdad de varianzas mediante la *prueba de Levene*) y en el caso que no sigan distribución normal, se usará el *test de Mann-Whitney*.

En la comparación para más de dos medias se utilizó un análisis factorial de la varianza para medidas repetidas utilizando también el *test de Bonferroni* para las comparaciones múltiples. El correspondiente *test de Kruskal-Wallis* fue realizado en los casos en que no existía distribución normal.

RESULTADOS

Los datos demográficos, las comorbilidades, las puntuaciones de las escalas previamente descritas, las complicaciones médicas durante el ingreso, las maniobras de pronó y reclutamiento alveolar, así como la información radiológica recogida en los 34 pacientes estudiados, se reflejan en la *tabla 1*.

Los diferentes fenotipos clásicos y los recientemente propuestos para clasificar a los pacientes con SDRA se recogen en la *tabla 2*.

Tabla 1. Comparación de las distintas variables en relación con la variable destino al alta de la Unidad de Cuidados Intensivos.

	Total n=34	Vivo n=16	Exitus n=18	SE (valor p)
Edad (años) mediana (RIC)	65,4 (61,9 – 68,8)/34	62,6 (57,8 – 67,4) /16	67,9 (62,9 – 72,9) / 18	0,07
Sexo (Hombre / Mujer) n (%)	26 (76%) / 8 (24%)	12 (75%) / 4 (25%)	14 (77,8%) / 4 (22,2%)	1
IMC ^a (kg/m ²) mediana (RIC)	28,5 (26,0 – 30,9)	25,2 (22,2 – 28,2) / 5	31,2 (21,8 – 40,6) / 6	0,1
SAPS3 ^b mediana (RIC)	52,7 (48,4 – 56,9)	51,7 (48,1 – 55,2) / 16	53,6 (50,3 – 56,9) / 18	0,6
SOFA ^c Ingreso mediana (IQR)	9,2 (8,0 – 10,3)	7,9 (6,0 – 9,8) / 16	10,4 (8,6 – 12,1) / 18	0,01
Duración Ventilación mecánica (días) mediana (RIC)	25,7 (18,5 – 32,8)	33,3 (21,7 – 44,9) /15	19,3 (10,5 – 28,0) / 18	0,02
HTA ^d n (%)	15/34 (44,1%)	7/16 (43,8%)	8/18 (44,4%)	1
Obesidad n (%)	11/33 (33,3%)	2/15 (13,3%)	9/18 (50,0%)	0,02
Insuficiencia Renal Aguda n (%)	12/34 (35,3%)	0/16 (0,0%)	12/18 (66,7%)	<0,001
Shock ingreso n (%)	26/33 (78,8%)	11/15 (73,3%)	15/18 (83,3%)	0,7
Shock durante n (%)	19/33 (57,6%)	3/15 (20,0%)	16/18 (88,9%)	<0,001
Fenómenos Trombóticos n (%)	5/34 (14,7%)	4/16 (25,0%)	1/18 (5,6%)	0,2
Hemorragias n (%)	6/34 (17,6%)	2/16 (12,5%)	4/18 (22,2%)	0,7
Disfunción Cardíaca n (%)	7/34 (20,6%)	0/16 (0,0%)	7/18 (38,9%)	0,008
Decúbito Prono n (%)	31/34 (91,2%)	15/16 (93,8%)	16/18 (88,9%)	1
Mejoría Prono inicio n (%)	11/31 (35,5%)	8/15 (53,3%)	3/16 (18,7%)	0,06
Mejoría Prono tardío n (%)	13/31 (41,9%)	12/15 (80%)	1/16 (6,2%)	<0,001
Reclutamiento alveolar n (%)	14/34 (41,2%)	6/16 (37,5%)	8/18 (44,4%)	0,7
Mejoría Reclutamiento inicio n (%)	6/14 (42,8%)	3/6 (50%)	3/8 (37,5%)	1
Mejoría Reclutamiento tardío n (%)	2/14 (14,29%)	2/6 (33,3%)	0/8 (0,0%)	0,16
Traqueotomía n (%)	12/33 (36,4%)	9/16 (56,3%)	3/17 (17,6%)	0,02
Cuadrantes afectos ingreso mediana (RIC)	6,9 (6,5 – 7,3)	6,9±1,0/16	7,0±0,9/18	0,71
RALE Ingreso mediana (RIC)	18,7 (15,9 – 21,4)	17,3±6,2/16	19,9±7,5/18	0,27

Los datos se expresan como mediana (rango intercuartílico) o recuento (porcentaje).

^aIMC: índice de masa corporal (kilogramo por metros al cuadrado); ^bSAPS3: Simplified Acute Physiologic Score; ^cSOFA: Sequential Organ Failure Assessment (Evaluación de fallo orgánico secuencial); ^dHTA: hipertensión arterial.

Tabla 2. Comparación de los distintos fenotipos en relación con la variable destino al alta de la Unidad de Cuidados Intensivos.

	Total n=34	Vivo n=16	Exitus n=18	SE (valor p)
Fenotipo Fisiológico O2				
Leve n (%)	1/32 (3,1%)	1/16 (6,3%)	0/16 (0%)	0,003
Moderado n (%)	18/32 (56,3%)	13/16 (81,3%)	5/16 (31,3%)	
Severo n (%)	13/32 (40,6%)	2/16 (12,5%)	11/16 (68,8%)	
Fenotipo Fisiológico Compliance				
Alta-Normal n (%)	7/32 (21,9%)	6/16 (37,5%)	1/16 (6,3%)	0,083
Baja n (%)	25/32 (78,1%)	10/16 (62,5%)	15/16 (93,8%)	
Fenotipo Hemodinámico n (%)	19/23 (82,6%)	7/10 (70,0%)	12/13 (92,3%)	0,3
RALE alto al ingreso	16/34 (47,1%)	5/16 (31,3%)	11/18 (61,1%)	0,08
Fenotipo Biológico Hiperinflamatorio n (%)	15/22 (68,2%)	5/9 (55,6%)	10/13 (76,9%)	0,4
Fenotipo Ratio Ventilatorio Alto n (%)	6/8 (75,0%)	1/3 (33,3%)	5/5 (100,0%)	0,1
Fenotipo Gattinoni & Marini				
Tipo 1 n (%)	5/33 (15,1%)	5/16 (31,3%)	0/17 (0,0%)	0,02
Tipo 2 n (%)	12/33 (36,4%)	11/16 (68,8%)	1/17 (5,9%)	<0,001
Tipo 3 (Zhao et al) n (%)	17/34 (50%)	0/16 (0,0%)	17/18 (94,4%)	<0,001

DISCUSIÓN

En este estudio se incluyeron 34 pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva, 26 de ellos hombres. El 52,9%, fallecieron durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital. La edad media en años de los sujetos fue de 62,6 (RIC 57,8-67,4) y 67,9 (RIC 62,9-72,9), respectivamente, sin diferencias entre supervivientes y no supervivientes.

En la línea con otros estudios publicados³², los pacientes que finalmente fallecían ingresaban más enfermos que los no fallecían, como refleja la puntuación de la *Escala SOFA* al ingreso (SOFA 10,4 [RIC 8,6-12,1] vs. 7,9 [RIC 6,0-9,8]; $p < 0,01$) y, aquellos que sobrevivían precisaban mayor duración de la ventilación mecánica en días (vivos: 33,3 [RIC 21,7 – 44,9] vs. exitus: 19,3 [RIC 10,5 – 28,0]; $p 0,02$) (tabla 1).

De las distintas comorbilidades a estudio, la HTA (15/34; 44,1%) y la obesidad (11/33; 33,3%) fueron las más frecuentes, siendo la presencia de obesidad significativamente mayor en los no supervivientes (50,0% vs. 13,3%; $p < 0,02$), lo cual está en línea con los reportes de otros autores.³³

Como ya se recogía en estudios previos³³, el desarrollo de ciertas complicaciones durante el ingreso (tabla 1) como insuficiencia renal aguda (66,7% vs. 0,0%; $p < 0,001$); shock (88,9% vs. 20,0%; $p < 0,001$) y disfunción cardíaca (38,9% vs. 0,0%; $p < 0,008$) fue más frecuente en los no supervivientes que en los supervivientes, respectivamente.

Sin embargo, la aparición de fenómenos trombóticos y hemorragias no reflejó diferencias entre los grupos.

En cuanto a las terapias complementarias, la maniobra de posicionamiento en prono fue la más común, aplicándose en el 91,2% de los pacientes, sin diferencias entre ambos grupos de pacientes. Sin embargo, la evaluación posterior de mejoría clínica tardía tras la misma mostró diferencias significativas entre supervivientes y no supervivientes, respectivamente (12 [80%] vs. 1 [6,2%]; $p < 0,001$).

El reclutamiento alveolar se empleó en un 41,2 % de los pacientes, sin encontrarse diferencias significativas en la mejoría clínica inicial ni tardía entre ambos grupos de pacientes.

Por esta razón, son muchos los expertos que, en vista a los resultados obtenidos y a sus potenciales efectos deletéreos, sugieren como mejor opción, individualizar la aplicación de terapias de reclutamiento.³⁴

Del total de los pacientes, 32 se clasificaron dentro de los subgrupos del fenotipo fisiológico de oxigenación (leve, moderado y severo), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los supervivientes y no supervivientes, respectivamente (Leve: 6,3% vs. 0,0%; moderado: 81,3% vs. 31,3%; grave 12,5% vs. 68,8%; $p < 0,003$), hallazgo que es diferencial con respecto a otros estudios.³⁵

Por el contrario, la comparación de los fenotipos compliance, hemodinámico, biológico y Ratio ventilatorio no demostró ser diferente entre ambos grupos de pacientes.

Los fenotipos 1 y 2 propuestos por Gattinoni & Marini²², se desarrollaron en 5 y 12 pacientes, respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la clasificación en ambos subgrupos fenotipos. De este modo, se observó que la totalidad de los pacientes agrupados como fenotipo 1 fueron supervivientes (5 [31,3%] vs 0 [0,0%]; $p 0,02$). En cuanto al fenotipo 2 el valor de significación p se mostró significativo tras concluir los siguientes resultados en supervivientes y no supervivientes, respectivamente (11 [68,8%] vs 1 [5,9%]; $p < 0,001$).

El fenotipo tipo 3, propuesto por Zhao et al.²⁷ como un estadio final de los fenotipos previamente descritos, se presentó en 17 pacientes (50%), de los cuales todos pertenecían al grupo de no supervivientes, reflejándose por tanto una clara diferencia estadística en el análisis de comparación de variables realizado (94,4% vs. 0,0%; $p < 0,001$).

Con todo ello, y a pesar de la publicación reciente de diferentes guías que han facilitado la labor asistencial de los clínicos durante este tiempo, nuestro estudio refuerza la propuesta de otros autores ³⁶ de analizar características específicas de cada uno de los pacientes que puedan ajustar el pronóstico y tratamiento más adecuado en cada caso.

Sin embargo, las evidencias existentes hasta el momento siguen siendo insuficientes para esclarecer nuevas recomendaciones sobre el manejo del SDRA en pacientes COVID-19.

Por tanto, se concluye la necesidad de realizar más estudios clínicos de alta calidad que permitan aclarar las incertidumbres restantes.

Inicialmente, este estudio pretendía evaluar todos los pacientes ingresados en UCI por COVID-19 durante el año 2020. Una de las principales limitaciones de este proyecto es que, por dificultades asistenciales, sólo se pudo obtener información de los 34 pacientes ingresados durante la primera ola de la pandemia. La evolución en el manejo terapéutico de estos pacientes a lo largo de estos meses y la posible variación del perfil clínico de los mismos podrán ser tenidos en cuenta en un análisis mas sosegado.

CONCLUSIONES

1. El 52,9% de los pacientes SARS-CoV-2 positivo fallecieron durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del CAUPA en los meses de marzo y abril de 2020.
2. Los pacientes que fallecían ingresaban más enfermos, dato que se refleja con una puntuación mayor en la Escala SOFA que los supervivientes.
3. Los antecedentes personales de hipertensión arterial y obesidad y el desarrollo de complicaciones durante la estancia en el hospital como insuficiencia renal aguda, shock y disfunción cardiaca se relacionaron con una mayor mortalidad.
4. Las maniobras de pronó y reclutamiento no mostraron diferencias entre ambos grupos, por lo que se concluye la necesidad de individualizar su uso en cada caso.
5. La clasificación dentro de los subgrupos fisiológicos de oxigenación definidos por los valores de PaO_2/FiO_2 , se relacionó con la evolución al alta de UCI de estos pacientes.
6. La caracterización en los fenotipos propuestos recientemente por Gattinoni y Zhao parece tener relación con la evolución clínica de los pacientes, lo cual podría servir como guía para lograr un manejo más personalizado en un futuro próximo.

Este trabajo forma parte del estudio preliminar de un proyecto de investigación financiado por la Junta de Castilla y León con nº de expediente GRS COVID 103/A/20 y aceptado por el Comité de Ética en Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Palencia (nº de registro 2020/020 y 2020/042).

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray PR, Roshental KS, Pfaller MA. Coronavirus y norovirus. Microbiología médica. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p.506-08.
2. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) [Internet]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
3. World Health Organization. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) 17 - 18 June 2003 [Internet]. WHO. World Health Organization. Disponible en: https://www.who.int/csr/sars/conference/june_2003/en/
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
5. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
6. World Health Organization. Weekly operational update on COVID-19 - 22 February 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---22-february-2021>
7. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
8. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
9. Parra Gordo ML, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Aspectos radiológicos de la neumonía COVID-19: evolución y complicaciones torácicas. *Radiología.* 2021;63(1):74-88. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.002
10. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology.* 2020;296(2):E72–E78. doi: 10.1148/radiol.2020201160.
11. Sánchez-Oro R, Torres Nuez J, Martínez-Sanz G. La radiología en el diagnóstico de la neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Med Clin (Barc).* 2020;155(1):36-40.
12. Wang Y-C, Luo H, Liu S, Huang S, Zhou Z, Yu Q, et al. Dynamic evolution of COVID-19 on chest computed tomography: experience from Jiangsu Province of China. *Eur Radiol.* 2020; 30 (11): 6194-6203.

13. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020;92(7):719-25.
14. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-81.
15. Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, Rios F. Distrés respiratorio agudo: del síndrome a la enfermedad. *Med Intensiva.* 2016;40(3):169-75.
16. Reilly JP, Calfee CS, Christie JD. Acute Respiratory Distress Syndrome Phenotypes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(1):19-30.
17. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Consensus Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure! *Med Intensiva Engl Ed.* 2012;36(8):571-5.
18. Wilson JG, Calfee CS. ARDS Subphenotypes: Understanding a Heterogeneous Syndrome. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 102. doi: 10.1186/s13054-020-2778-x.
19. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):331-8.
20. Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Toward Smarter Lumping and Smarter Splitting: Rethinking Strategies for Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trial Design. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(2):147-55.
21. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299-300.
22. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46(6):1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
23. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020; 24(1):154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.
24. Alessandri F, Pugliese F, Ranieri VM. The Role of Rescue Therapies in the Treatment of Severe ARDS. *Respir Care.* 2018;63(1):92-101.
25. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329.
26. Tsolaki V, Siempos I, Magira E, Kokkoris S, Zakyntinos GE, Zakyntinos S. PEEP levels in COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020;24(1):303 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03049-4>
27. Zhao Z, Kung W-H, Chang H-T, Hsu Y-L, Frerichs I. COVID-19 pneumonia: phenotype assessment requires bedside tools. *Crit Care.* 2020; 24(1):272. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02973-9>

28. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1105-1108. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
29. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020; 213(2): 54-56. doi: 10.5694/mja2.50674
30. Lopez Saubidet I, Maskin LP, Rodríguez PO, Bonelli I, Setten M, Valentini R. Mortalidad en pacientes con síndrome de distress respiratorio. *Med Intensiva.* 2016;40(6):356-63.
31. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW, et al. Severity Scoring of Lung Edema on the Chest Radiograph Is Associated with Clinical Outcomes in ARDS. *Thorax.* 2018;73(9):840-6.
32. 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. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
33. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2020;67(8):425-37.
34. Nasa, P., Azoulay, E., Khanna, A.K. et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. *Crit Care* 2021;25(1):106. doi: 10.1186/s13054-021-03491-y
35. Gonius A, Albaar T.M, Rahma FN, Widowati AR. SaO₂/FiO₂ Ratio as Mortality Predictor in COVID-19: A Meta-Analysis. *PJMHS.* 2020; 14 (4): 1564-1567.
36. Rodríguez, A., Ruiz-Botella, M., Martín-Loeches, I. et al. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care.* 2021; 25(1):63. doi: 10.1186/s13054-021-03487-8.

ANEXO 3: Póster

FENOTIPOS DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO (SDRA) EN PACIENTES CON COVID-19 SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

Curso 2020/2021

Autora: Inés Domínguez de la Cruz

Tutores: José Ángel Berezo García y Juan B. López Messa

Introducción

- La COVID-19 ha puesto de manifiesto la heterogeneidad del SDRA, dato que ha contribuido al fracaso terapéutico de este síndrome durante décadas.
- Su caracterización en los fenotipos clásicos fisiológico, clínico, radiológico, biológico, hemodinámico y genómico y los recientemente propuestos por Gattinoni y Zhao se postula como guía para el manejo terapéutico de estos pacientes.

Objetivos

Agrupar los 34 pacientes atendidos por la COVID-19 en el Servicio de Medicina Intensiva del Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA), durante la primera ola de la pandemia (meses marzo y abril de 2020), dentro de los fenotipos descritos, así como asociarlos a la evolución al alta de UCI (exitus/vivo).

Resultados

Los datos demográficos, comorbilidades, la puntuación en escalas, complicaciones médicas durante el ingreso, las maniobras de pronó y reclutamiento alveolar y la información radiológica, se reflejan en la *tabla 1*. Los fenotipos clásicos y los recientemente propuestos para clasificar a los pacientes con SDRA se recogen en la *tabla 2*.

	Total n=34	Vivo n=16	Exitus n=18	SE (valor p)
Edad (años)	65,4 (61,9 – 68,8)/34	62,6 (57,8 – 67,4)/16	67,9 (62,9 – 72,9) / 18	0,07
Sexo (Hombre / Mujer)	26 (76%) / 8 (24%)	12 (75%) / 4 (25%)	14 (77,8%) / 4 (22,2%)	1
IMC* (kg/m ²)	28,5 (26,0 – 30,9)	25,2 (22,2 – 28,2) / 5	31,2 (21,8 – 40,6) / 6	0,1
SAPS3 ^b	52,7 (48,4 – 56,9)	51,7 (48,1 – 55,2) / 16	53,6 (50,3 – 56,9) / 18	0,6
SOFA ^c Ingreso	9,2 (8,0 – 10,3)	7,9 (6,0 – 9,8) / 16	10,4 (8,6 – 12,1) / 18	0,01
Duración Ventilación mecánica (días)	25,7 (18,5 – 32,8)	33,3 (21,7 – 44,9) / 15	19,3 (10,5 – 28,0) / 18	0,02
Hipertensión Arterial	15/34 (44,1%)	7/16 (43,8%)	8/18 (44,4%)	1
Obesidad	11/33 (33,3%)	2/15 (13,3%)	9/18 (50,0%)	0,02
Insuficiencia Renal Aguda	12/34 (35,3%)	0/16 (0,0%)	12/18 (66,7%)	<0,001
Shock ingreso	26/33 (78,8%)	11/15 (73,3%)	15/18 (83,3%)	0,7
Shock durante	19/33 (57,6%)	3/15 (20,0%)	16/18 (88,9%)	<0,001
Fenómenos Trombóticos	5/34 (14,7%)	4/16 (25,0%)	1/18 (5,6%)	0,2
Hemorragias	6/34 (17,6%)	2/16 (12,5%)	4/18 (22,2%)	0,7
Disfunción Cardíaca	7/34 (20,6%)	0/16 (0,0%)	7/18 (38,9%)	0,008
Decúbito Prono	31/34 (91,2%)	15/16 (93,8%)	16/18 (88,9%)	1
Mejoría Prono inicio	11/31 (35,5%)	8/15 (53,3%)	3/16 (18,7%)	0,06
Mejoría Prono tardío	13/31 (41,9%)	12/15 (80%)	1/16 (6,2%)	<0,001
Reclutamiento alveolar	14/34 (41,2%)	6/16 (37,5%)	8/18 (44,4%)	0,7
Mejoría Reclutamiento inicio	6/14 (42,8%)	3/6 (50%)	3/8 (37,5%)	1
Mejoría Reclutamiento tardío	2/14 (14,29%)	2/6 (33,3%)	0/8 (0,0%)	0,16
Traqueotomía	12/33 (36,4%)	9/16 (56,3%)	3/17 (17,6%)	0,02
Cuadrantes afectos ingreso	6,9 (6,5 – 7,3)	6,9±1,0/16	7,0±0,9/18	0,71
RALE Ingreso	18,7 (15,9 – 21,4)	17,3±6,2/16	19,9±7,5/18	0,27

Tabla 1. Comparación de las distintas variables en relación con la variable mortalidad
*IMC: índice de masa corporal *SAPS3: Simplified Acute Physiologic Score; ^cSOFA: Sequential Organ Failure Assessment (Evaluación de fallo orgánico secuencial)

Bibliografía

- Wilson JG, Calfee CS. ARDS Subphenotypes: Understanding a Heterogeneous Syndrome. Crit Care. 2020; 24 (1): 102.
- Zhao Z, Kung Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med. 2020; 46(6):1099-1102.
- W-H, Chang H-T, Hsu Y-L, Frierichs J. COVID-19 pneumonia: phenotype assessment requires bedside tools. Crit Care. 2020; 24(1):272.
- Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2020;67(8):425-37.

Hipótesis

Establecemos como hipótesis conceptual que la mortalidad en la UCI de pacientes con COVID-19 en el Área Sanitaria de Palencia puede estar relacionada con los distintos Fenotipos propuestos para el SDRA.

- Hipótesis nula:** No existen diferencias en la mortalidad respecto a los fenotipos.
- Hipótesis alternativa:** Sí existen diferencias.

Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo, que incluye a los 34 pacientes ingresados y sometidos a ventilación mecánica invasiva en la UCI del CAUPA por SDRA secundario a COVID-19 durante los meses de marzo y abril de 2020. Se registraron 295 variables de cada paciente en relación con datos demográficos, clínicos, de laboratorio y radiológicos, terapias de soporte recibidas y complicaciones médicas, entre otros.

	Total n=34	Vivo n=16	Exitus n=18	SE (valor p)
Fenotipo Fisiológico O2				
Leve	1/32 (3,1%)	1/16 (6,3%)	0/16 (0%)	0,003
Moderado	18/32 (56,3%)	13/16 (81,3%)	5/16 (31,3%)	
Severo	13/32 (40,6%)	2/16 (12,5%)	11/16 (68,8%)	
Fenotipo Fisiológico Compliance				
Alta-Normal	7/32 (21,9%)	6/16 (37,5%)	1/16 (6,3%)	0,083
Baja	25/32 (78,1%)	10/16 (62,5%)	15/16 (93,8%)	
Fenotipo Hemodinámico	19/23 (82,6%)	7/10 (70,0%)	12/13 (92,3%)	0,3
RALE alto al ingreso	16/34 (47,1%)	5/16 (31,3%)	11/18 (61,1%)	0,08
Fenotipo Biológico	15/22 (68,2%)	5/9 (55,6%)	10/13 (76,9%)	0,4
Hiperinflamatorio				
Fenotipo Ratio Ventilatorio	6/8 (75,0%)	1/3 (33,3%)	5/5 (100,0%)	0,1
Alto				
Fenotipo Gattinoni & Marini				
Tipo 1	5/33 (15,1%)	5/16 (31,3%)	0/17 (0,0%)	0,02
Tipo 2	12/33 (36,4%)	11/16 (68,8%)	1/17 (5,9%)	<0,001
Tipo 3 (Zhao et al)	17/34 (50%)	0/16 (0,0%)	17/18 (94,4%)	<0,001

Tabla 2. Comparación de los distintos fenotipos en relación con la variable mortalidad

Conclusiones

- El 52,9% de los pacientes fallecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos del CAUPA en los meses de marzo y abril de 2020.
- Los pacientes que fallecían ingresaban más enfermos, dato que se refleja con una puntuación mayor en la Escala SOFA que los supervivientes.
- Los antecedentes de hipertensión arterial y obesidad y el desarrollo de complicaciones como insuficiencia renal aguda, shock y disfunción cardíaca se relacionaron con una mayor mortalidad.
- Las maniobras de pronó y reclutamiento no mostraron diferencias entre ambos grupos, por lo que se concluye la necesidad de individualizar su uso en cada caso.
- La clasificación dentro de los subgrupos fisiológicos de oxigenación definidos por los valores de PaO₂/FiO₂, se relacionó con la evolución al alta de UCI de estos pacientes.
- La caracterización en los fenotipos propuestos por Gattinoni y Zhao parece tener relación con la evolución clínica de los pacientes, lo cual podría servir como guía de un manejo más personalizado en un futuro próximo.