



**Universidad**  
Zaragoza

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

# **Factores asociados a mortalidad en pacientes ingresados en Cuidados Intensivos por SDRA grave por SARS-CoV-2.**

Máster Universitario en Iniciación a la Investigación en Medicina. Curso 2021/22.

**Autora: Eva Sampedro Calavia**

Director: Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena

Noviembre 2022.



## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo no podría haber sido realizado sin la colaboración de ciertas personas que han aportado su inestimable ayuda y apoyo durante el proceso.

En primer lugar la Dra. Sara Noblejas Drouot, residente de Medicina Intensiva, a quien agradezco su colaboración con la recogida y procesamiento de los datos y con la búsqueda bibliográfica. También su escucha y consejos en momentos en que el trabajo se hacía cuesta arriba.

Agradecer la ayuda del Dr. Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena, adjunto de Medicina Intensiva, director y tutor del TFM, por las ideas y artículos suministrados durante el proceso de realización; además de mostrarme como realizar correctamente un trabajo científico.

También me gustaría agradecerle al Dr. Andrés Carrillo López, jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Miguel Servet, su ayuda con la documentación clínica, la búsqueda de variables y con el procesamiento estadístico de los datos.

Sin olvidarme de agradecer a mi familia y a mis amigos cercanos el apoyo proporcionado durante la realización de este trabajo y sus incentivos y planes para los momentos de desconexión.

## Glosario de siglas

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
C.H.	Complicación hemorrágica
CEICA	Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
CH	Concentrado de hematíes
CMV	Citomegalovirus
DM	Diabetes mellitus
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EOSS	Edmonton Obesity Stating System
EPI	Equipo de Protección Individual
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
FMO	Fallo multiorgánico
HCE	Historia clínica electrónica
HTA	Hipertensión
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
IMC	Índice de Masa Corporal
iNO	Óxido nítrico inhalado
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica
NPT	Nutrición Parenteral total
ns	no significativo
OMS	Organización Mundial de la salud
OTAF	Oxigenoterapia de alto flujo
PaO2	Presión parcial de oxígeno
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio del adulto
Soltrim	Trimetoprim-sulfametoxazol
TDR	Terapia de depuración renal
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TMP-SMX	Trimetoprim-sulfametoxazol

TVP	Trombosis venosa profunda
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCRI	Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios
VM	Ventilación mecánica

## RESUMEN

**Introducción:** la afectación pulmonar grave por SARS-CoV-2 conlleva un elevado consumo de recursos en detrimento de otros procesos patológicos, acompañándose de una elevada tasa de mortalidad. La identificación de los factores asociados a mortalidad nos podría ayudar en la toma de decisiones en la práctica clínica.

**Hipótesis y objetivos:** Conocer los factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes ingresados en UCI por SDRA (síndrome de distrés respiratorio del adulto) por SARS-CoV-2 y describir las características clínico-epidemiológicas de dichos pacientes así como las complicaciones médicas en su estancia.

**Pacientes y métodos:** estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de la población de pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Miguel Servet desde marzo de 2020 hasta julio del 2022 con insuficiencia respiratoria grave por SDRA por la COVID-19.

**Resultados:** Desde el 13 de marzo de 2020 hasta el 30 de julio de 2022 han ingresado en el Hospital Universitario Miguel Servet 7162 pacientes por enfermedad COVID, requiriendo ingreso en UCI 435 pacientes; 381 por insuficiencia respiratoria grave (5,3% con respecto al total del hospital). La media de edad de la población analizada es de 62 años (DS 11,6), con un discreto predominio del sexo masculino (64,3%). En el análisis univariante se han visto asociación a mortalidad de la edad, la obesidad y los antecedentes de HTA, tabaquismo, dislipemia, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. Y con tiempos de evolución síntomas-consulta al hospital más cortos. Precisando mayor necesidad de soporte ventilatorio mecánico, terapia de depuración renal, nutrición parenteral, uso de óxido nítrico, trimetoprim-sulfametoxazol, terapia antifúngica, antivírica o necesidad de transfusión durante el evolutivo. Detectándose un número mayor de complicaciones médicas: shock séptico, neumonía asociada a ventilación mecánica, infección oportunista, insuficiencia renal, complicaciones cardíacas, isquemia arterial o neumotórax.

En el análisis multivariado, la mortalidad se asoció de forma independiente con la edad, presencia de shock séptico o fracaso renal en el evolutivo, así como la necesidad de iniciar tratamiento antibiótico con sulfametoxazol, antivírico y óxido nítrico durante su ingreso, con un discreto efecto protector del uso previo de azitromicina.

**Conclusiones:** Los principales factores de riesgo que se asocian con mayor mortalidad en pacientes de UCI son la edad avanzada, el uso de óxido nítrico, la presencia de shock séptico o fracaso renal agudo durante el ingreso, así como la necesidad de uso de

trimetoprim-sulfametoxazol o antivirales durante la evolución. Observándose un probable factor protector en cuanto a mayor supervivencia el uso de azitromicina previo al ingreso.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, Covid-19, ICU, ARDS, mortality, comorbidity

## ABSTRACT

**Introduction:** severe SARS-CoV-2 pneumonia entails huge resources involvement in detriment of other critical patients and it has a high mortality rate. To identify mortality risk factors could help us in clinical decision-making.

**Hypothesis and objectives:** to know mortality risk factors in ICU patients admitted with ARDS (adult respiratory distress syndrome) caused by SARS-CoV-2 and to describe the clinical and the epidemiological features of our patients and their medical complications during their stay.

**Patients and methods:** This was an observational, retrospective and descriptive case series of the critical care patients admitted to the Miguel Servet University Hospital since March 2020 to July 2022 with severe respiratory failure caused by COVID-19.

**Results:** from March 13, 2020 to July 30, 2022, there have been 7162 patients admitted in Miguel Servet University Hospital with COVID affection and there have been 435 admissions in the ICU; 381 due to severe respiratory failure (5,3% of hospital's admissions). The median age of patients was 62 years (SD 11,6), with a slight predominance of male sex (64,3%). In the univariate analysis age, obesity, hypertension, dyslipidaemia, chronic kidney injury, ischemic cardiomyopathy and congestive cardiac failure are associated with mortality. And also with shorter time from symptoms to hospital attendance. More mechanical ventilation support, kidney replacement therapy, parenteral nutrition, inhaled nitric oxide, trimethoprim-sulfamethoxazole use, antivirals use or needs of blood transfusion are needed in this population. We have also found more medical complications such as septic shock, mechanical ventilation pneumoniae, opportunist infection, acute kidney injury, hearts complications, arterial ischaemia or pneumothorax. In the multivariate analysis, mortality was independently associated to age, septic shock or acute kidney injury, need for antibiotic treatment with sulfamethoxazole, antivirals or inhaled nitric oxide. Azithromycin could have a positive benefit in survival.

**Conclusion:** The main mortality risk factors in ICU patients are older age, nitric oxide inhalation, septic shock or acute kidney injury during their stay, as well as the need of trimethoprim-sulfamethoxazole or antivirals. Azithromycin administration prior to ICU admission could be a protective factor.

**Key words:** SARS-CoV-2, Covid-19, ICU, ARDS, mortality, comorbidity

## Índice

Introducción.....	1
Hipótesis y objetivos.....	3
Pacientes y métodos .....	4
Tratamiento estadístico .....	6
Aspectos éticos .....	7
Resultados .....	8
Discusión.....	16
Limitaciones .....	21
Conclusiones.....	23
Anexos .....	24
Bibliografía .....	25

## Introducción

A finales del 2019 comenzaron a aparecer en la región de Wuhan (China) los primeros casos de infección respiratoria por un virus de la familia de los coronavirus, nuevo y desconocido, que se extendió globalmente de manera exponencial generando una pandemia a nivel mundial. Se identificó como SARS-CoV-2 y la enfermedad que produce como la COVID-19<sup>1</sup>. Dicho virus produce una sintomatología principalmente respiratoria que varía desde síntomas catarrales o pseudogripales leves hasta una neumonía vírica bilateral que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria hipoxémica severa por un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) con infiltrados pulmonares bilaterales característicos en las pruebas de imagen<sup>2</sup>. El SDRA se define siguiendo los criterios de Berlín<sup>3</sup> como un cuadro clínico respiratorio que asocia unos infiltrados alveolares parcheados bilaterales en la radiografía de tórax, de causa no cardiogénica y con hipoxemia significativa medida mediante el cociente de la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) entre fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) y siendo este menor de 200 mmHg. El abordaje terapéutico del paciente con SDRA requiere entre otras medidas, una monitorización estrecha y un aporte de oxígeno suficiente para corregir la severa hipoxemia. En este sentido es frecuente el uso de oxigenoterapia en alto flujo (OTAF), de ventilación mecánica invasiva (VM)<sup>4</sup>, e incluso de oxigenación por técnicas de membrana extracorpórea (ECMO)<sup>5</sup>. El empleo de dichas técnicas hace necesario el ingreso de estos pacientes en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Por último, el pronóstico del SDRA continúa siendo sombrío, con una mortalidad elevada y una morbilidad no desdeñable, produciéndose lesiones pulmonares irreversibles en forma de fibrosis en un porcentaje significativo de los pacientes que sobreviven<sup>6</sup>.

El desconocimiento de esta entidad y de su posible tratamiento eficaz, la gravedad que presentan los pacientes, las largas estancias en las unidades de críticos por ventilaciones mecánicas prolongadas y la alta mortalidad<sup>7</sup>, lleva a la comunidad científica a querer saber más y a la realización de múltiples estudios y publicaciones a nivel mundial para tratar de ampliar conocimientos de manera más rápida y globalizada.

Las repercusiones de esta pandemia globalmente son enormes. A fecha de noviembre de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuantifica datos de 627.349.862 casos de coronavirus de los cuales ha habido 6.569.216 fallecidos (1,04%) a nivel mundial (teniendo en cuenta que los datos del continente africano y ciertas zonas de Sudamérica son algo inexactos o infraestimados). A nivel de nuestro país se han cuantificado según la OMS 13.529.643 casos de infección por la COVID-19 y 115.239 fallecidos (0,85%)<sup>8</sup>. Dentro de nuestra comunidad autónoma, Aragón, los datos oficiales confirman 463.647 casos de infección y 5.156 fallecidos (1,11%).

La tasa de mortalidad entre los pacientes que requieren ingreso en el hospital se sitúa en un 18,8% y aumenta hasta el 31-55% en aquellos que precisan ingreso en UCI<sup>9-13</sup>. Las causas de fallecimiento son secundarias a la insuficiencia respiratoria aguda, al SDRA, al shock séptico que se puede asociar y a la situación de fallo multiorgánico (FMO) que se acaba produciendo en muchos pacientes<sup>7</sup>.

Estos datos cobran peso al tener en cuenta el reducido periodo de tiempo en que se generaron, justificándose de este modo sus consecuencias: el desconocimiento y el miedo de la nueva enfermedad que se extendía a pasos agigantados causando una gran morbimortalidad llevo a muchos sistemas sanitarios al borde del colapso<sup>14</sup>. Sin embargo, desde el inicio de la vacunación población, con el desarrollo de la inmunidad, se ha visto cómo la gravedad de los casos disminuye con las sucesivas olas de contagio<sup>15</sup>.

En general, los estudios describen como principales factores asociados a mortalidad la edad avanzada y el sexo masculino<sup>16</sup>.

Otros factores descritos son la presencia de comorbilidades cardiovasculares previas<sup>17</sup> (obesidad<sup>18,19</sup>, hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus<sup>20</sup> (DM)) y presencia de alteraciones analíticas (ferritina<sup>21</sup>, troponinas cardiacas, dímero D<sup>22</sup>, IL6, etc.) que reflejan el estado del medio interno o la respuesta inflamatoria del paciente. El tratamiento específico (y en ocasiones experimental) administrado previo al ingreso en UCI (Remdensivir<sup>23</sup>, Tocilizumab, dexametasona<sup>24</sup>, azitromicina) o las medidas terapéuticas iniciadas en UCI (OTAF, intubación precoz<sup>25</sup>, uso de técnicas de reemplazo renal<sup>26</sup> o traqueostomías<sup>27</sup>), así como las complicaciones relacionadas con un ingreso prolongado en UCI: neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM)<sup>28</sup>, infecciones fúngicas<sup>29</sup> (aspergilosis invasiva<sup>30,31</sup>), bacteriemias<sup>32</sup> o la frecuente aparición de neumotórax en relación con la ventilación mecánica invasiva.

La identificación de los factores asociados a la mortalidad que nos permitan realizar una estimación pronóstico<sup>33,34</sup> será de gran ayuda en la toma de decisiones.

## **Hipótesis y objetivos**

Objetivo principal:

- Identificar factores de riesgo asociados a mortalidad de los pacientes ingresados por la COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Objetivos secundarios:

- Identificar las principales complicaciones médicas de los pacientes ingresados en la UCI por la COVID-19.

## Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de los pacientes adultos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde el inicio de la pandemia (13 de marzo de 2020) hasta el 30 de julio del 2022 por insuficiencia respiratoria grave por Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto por SARS-CoV-2.

Los criterios de inclusión que se han tenido en cuenta son los siguientes:

- Todos los pacientes mayores de 18 años ingresados en la UCI con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda por SDRA y diagnóstico de SARS-CoV-2 por Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) positiva.

Los criterios de exclusión:

- Pacientes ingresados en UCI con PCR positiva pero por una causa distinta a insuficiencia respiratoria (es decir, sin distrés respiratorio grave).
- Pacientes de los que no se disponen de datos necesarios en la Historia Clínica Electrónica (HCE)

No hay reclutamiento de los pacientes ya que se toman los datos del registro electrónico de pacientes ingresados a través del Clinisoft de General Electric (aplicación informática para el seguimiento de los pacientes de UCI) y de la HCE del Sistema de Salud Aragonés (Salud-Aragón).

Las variables seleccionadas son las siguientes:

1. Variables demográficas (como la edad o el sexo)
2. Comorbilidades previas al ingreso (Índice de masa corporal, HTA, diabetes mellitus, dislipemia, hipotiroidismo, enfermedad pulmonar, cardiopatía, enfermedad renal crónica, inmunosupresión y resto de antecedentes personales)
3. Cronología de la enfermedad (fecha de inicio de síntomas, día de ingreso hospitalario y en UCI, fecha alta de UCI y hospitalaria, destino de la misma)
4. Terapias farmacológicas administradas previas al ingreso en UCI (corticoides, remdesivir, tocilizumab, anticuerpos monoclonales o antibiótico) y administración de vacuna con número de dosis en caso afirmativo
5. Escalas de gravedad al ingreso en UCI (APACHE-II, SAPS-II)
6. Complicaciones médicas durante su estancia en UCI (shock séptico, insuficiencia renal aguda, parada cardio-respiratoria, neumotórax, hemorragias, isquemia arterial o trombosis venosa profunda)
7. Tratamientos y terapias de soporte vital administradas (OTAF, ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal continuo, ECMO o iNO).

8. Terapias farmacológicas administradas en UCI (antibióticos, antifúngicos, antivirales, uso de nutrición parenteral)
9. Interpretación de resultados microbiológicos de diferentes muestras procesadas durante el ingreso.

## Tratamiento estadístico

En el análisis descriptivo las variables continuas se describen como media  $\pm$  desviación estándar, mediana y rango intercuartil (Q1-Q3), y las variables categóricas se expresan con valor absoluto de casos y el porcentaje. Se aplicó la prueba de contraste de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y través de gráficos cuantil-cuantil (Plots Q-Q).

En el análisis inferencial la comparación de las medias se utilizó la prueba t de Student, y en el análisis comparativo de proporciones se llevó a cabo utilizando la prueba de la  $X^2$  y, cuando fue necesario, se aplicó la corrección de Yates o la prueba de Fisher.

Se realizó un análisis multivariante a través de una regresión logística binaria. La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ . El tratamiento estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS versión 20 (IBM Corp.; Amronk, Nueva York, Estados Unidos).

## **Aspectos éticos**

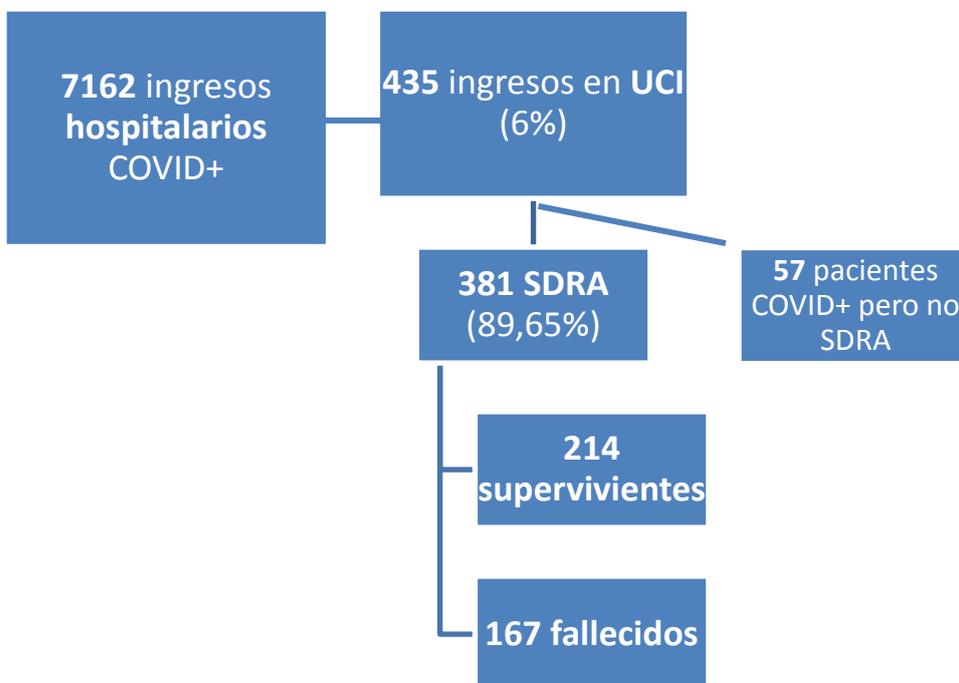
De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, este estudio se ha sometido a la evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con dictamen favorable (Anexo 1).

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo asegurando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.

El tratamiento de los datos se ha realizado con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Si en algún momento se transmiten los datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el Real Decreto 1720/2007.

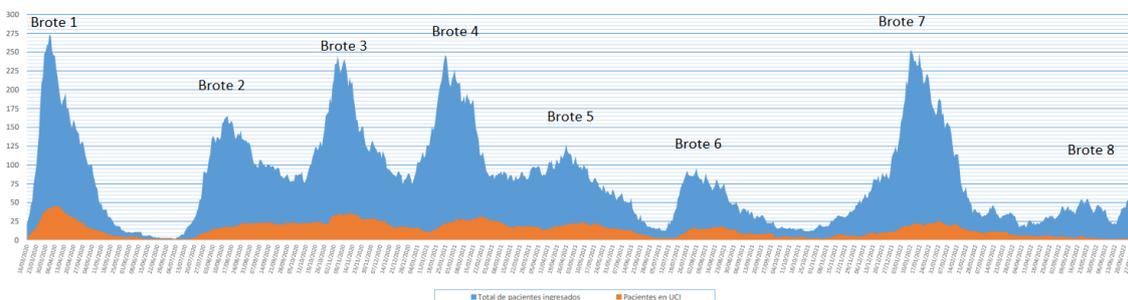
## Resultados

Desde el 13 de marzo del 2020 hasta el 30 de julio del 2022 han ingresado en el Hospital Universitario Miguel Servet 7162 pacientes por enfermedad COVID, requiriendo ingreso en UCI 435 pacientes (6% respecto al total del hospital), con una tasa de reingreso en UCI del 1,1% (5 pacientes).



**Figura 1.** Diagrama de flujo. SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.

El flujo de ingreso en el hospital, y por tanto en UCI, no fue uniforme, quedando distribuido en 8 brotes epidemiológicos, como queda reflejado en la Figura 2 y Tabla 1.



**Figura 2.** Total de pacientes ingresados en el HUMS por COVID positivo. Con autorización de la Dra. Hernández y el Dr. Lapresta. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Miguel Servet.

Brotos	n	%
<b>Brote 1</b> (13/03/20 al 04-07-2020)	74	17,0%
<b>Brote 2</b> (05/07/20 al 12/10/20)	71	16,3%
<b>Brote 3</b> (13/10/22 al 31/12/20)	70	16,1%
<b>Brote 4</b> (01/01/21 al 28/03/21)	64	14,7%
<b>Brote 5</b> (01/03/21 al 10/07/21)	51	11,7%
<b>Brote 6</b> (11/07/21 al 31/10/21)	35	8,0%
<b>Brote 7</b> (01/11/21 al 31/01/22)	62	14,3%
<b>Brote 8</b> ( $\geq$ 01/02/22)	8	1,8%
<b>Total</b>	<b>435</b>	<b>100,0%</b>

**Tabla 1.** Distribución de ingresos en UCI.

En el análisis quedan excluidos 54 pacientes (12,4%) al no ser la Insuficiencia respiratoria grave la causa principal que motivó el ingreso en UCI. (Tabla 2)

Causa de ingreso y soporte respiratorio			Recuento	% del N de la tabla
<b>IRespGrave</b>	VM	Sí	328	75,4%
		No	53	12,2%
<b>Otras</b>	VM	Sí	46	10,6%
		No	8	1,8%

**Tabla 2.** Distribución de casos por causa principal de ingreso y necesidad de soporte ventilatorio mecánico (VM)

La edad media de la población analizada (381 pacientes) es de 62 años (DS 11,6), con un discreto predominio del sexo masculino (64,3%). En cuanto a los antecedentes patológicos, hay que destacar un predominio de factores de riesgo cardiovascular, detectándose sobrepeso u obesidad en más de la mitad de la población analizada (52,2%). La tasa de mortalidad documentada es del 43,86% durante su ingreso en UCI.

En el análisis univariante se detecta asociación con la mortalidad en la edad ( $66 \pm 8.7$  vs.  $58.5 \pm 12.4$ ;  $p=0,000$ ), hipertensión arterial (56,3% vs. 43,5%;  $p= 0,013$ ), tabaquismo (19,2% vs. 10,3%;  $p= 0,013$ ), dislipemia (55,7% vs. 42,5%;  $p= 0,011$ ), enfermedad renal crónica (12,6% vs. 6,1%;  $p= 0,027$ ), cardiopatía isquémica (11,4% vs. 4,2%;  $p=0,008$ ), e insuficiencia cardiaca (6% vs. 1,9%;  $p=0,034$ ); y con supervivencia un IMC  $>30$  Kg/m<sup>2</sup> (57,1% vs. 46,1%;  $p=0,034$ ) (Tabla 3).

	Total (n=381)		Fallecidos (n=167)		Vivos (n=214)		p
<b>Edad</b>	61,85± 11,6		66 ± 8,7		58,54 ± 12,4		0,000
<b>Sexo (Varón)</b>	245	64,3%	115	68,9%	130	60,7%	ns
<b>Raza</b>							ns
• <b>Caucásica</b>	340	89,2%	146	87,4%	294	90,7%	
• <b>Hispana</b>	34	8,9%	18	10,8%	16	7,5%	
• <b>Afroamericana</b>	4	1,0%	2	1,2%	2	0,9%	
• <b>Asiática</b>	3	0,8%	1	0,6%	2	0,9%	
<b>IMC</b>	31,43 ± 6,40		31,05 ± 6,51		31,72 ± 6,32		ns
	30,9 (27,5;34,2)		29,4 (26,4;34,2)		30,5 (27,2;34,5)		
<b>IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup></b>	326	86,0%	141	84,4%	185	87,3%	ns
<b>IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>	198	52,2%	77	46,1%	121	57,1%	0,034
<b>Antecedentes</b>							
<b>HTA</b>	187	49,1%	94	56,3%	93	43,5%	0,013
<b>Diabetes</b>	112	29,4%	51	30,5%	61	28,5%	ns
<b>Tabaquismo</b>	54	14,2%	32	19,2%	22	10,3%	0,014
<b>Dislipemia</b>	184	48,3%	93	55,7%	91	42,5%	0,011
<b>ERC</b>	34	8,9%	21	12,6%	13	6,1%	0,027
<b>C.Isquémica</b>	28	7,3%	19	11,4%	9	4,2%	0,008
<b>Inmunosupresión</b>	44	11,5%	25	15,0%	19	8,9%	ns
<b>Insufic.Cardíaca</b>	14	3,7%	10	6,0%	4	1,9%	0,034
<b>Hipotiroidismo</b>	43	11,3%	17	10,2%	26	12,1%	ns
<b>Asma</b>	27	7,1%	9	5,4%	18	8,4%	ns
<b>EPOC</b>	23	6,0%	13	7,8%	10	4,7%	ns
<b>Enf.Neurológica</b>	18	4,7%	10	6,0%	8	3,7%	ns

**Tabla 3.** Características clínicas epidemiológicas y antecedentes. IMC (índice de masa corporal), HTA (hipertensión arterial), ERC (enfermedad renal crónica), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

El programa de vacunación frente al COVID fue iniciado en Aragón el 28 de diciembre 2020, no observándose asociación a mortalidad en el subgrupo de pacientes ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria grave. (Tabla 4)

		Vivos (n=214)		Fallecidos (n=167)		Total (n=381)	
		n	%	n	%	n	%
<b>Vacunado</b>	<b>Sí</b>	22	10,3%	23	13,9%	45	11,8%
	• 1 dosis	11	5,1%	8	4,8%	19	5,0%
	• 2 dosis	7	3,3%	10	6,0%	17	4,5%
	• 3 dosis	4	1,9%	5	3,0%	9	2,4%
	<b>No</b>	192	89,7%	143	86,1%	335	88,2%

**Tabla 4.** Asociación mortalidad con vacunación.

Se han analizado los principales estimadores pronósticos que se usan en nuestra actividad clínica. No detectándose diferencia en cuanto a la estimación pronóstica al ingreso en UCI (Tabla 5)

	Total (n=381)	Fallecidos (n=167)	Vivos (n=214)	p
<b>SAPS-II</b>	35,6± 12,2 35 (27;42)	36,4 ± 12,6 36 (26;44)	35,2 ± 12,2 35 (27;43)	ns
<b>APACHE-II</b>	15,4 ± 6,6 14 (11;18)	15,4 ± 6,1 15 (12;19)	15,1 ± 6,7 14 (11;19)	ns

**Tabla 5.** Estimadores pronósticos.

El 86,1% de los pacientes ingresados precisaron soporte ventilatorio mecánico (VM), y el 43,6% requiriendo la realización de una traqueostomía en el proceso evolutivo. Observándose una asociación de la mortalidad con la necesidad de soporte ventilatorio mecánico (100% vs. 75,2%; 0,000), con la terapia de depuración renal (28,1% vs. 7,9%; p=0,000) o nutrición vía parenteral (35,3% vs. 20,1%; p=0,001) en el evolutivo.

	Total (n=381)		Fallecidos (n=167)		Vivos (n=214)		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>OTAF</b>	331	86,9%	142	85,0%	189	88,3%	ns
<b>VM</b>	328	86,1%	167	100,0%	158	73,8%	0.000
<b>TRAQUEO</b>	166	43,6%	67	40,1%	99	46,3%	ns
<b>ECMO</b>	24	6,3%	14	8,4%	10	4,7%	ns
<b>TDR</b>	64	16,8%	47	28,1%	17	7,9%	0,000
<b>NPT</b>	43	20,1%	59	35,3%	102	26,8%	0,001
<b>• Tiempo</b>	11,35± 9,7 8 (5;16)		11,9 ± 13,0 9 (4;14)		11,7 ± 11,7 8 (5;14)		ns
<b>iNO</b>	74	19,5%	58	34,7%	16	7,5%	0,000

**Tabla 6.** Terapias de soporte vital. OTAF (oxigenoterapia de alto flujo), VM (ventilación mecánica), TRAQUEO (traqueostomía), ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea), TDR (terapia de depuración renal), NPT (nutrición parenteral total), iNO (óxido nítrico inhalado).

En cuanto al tratamiento recibido previo o durante su ingreso en UCI (Tabla 7) se asocia a una mayor mortalidad al grupo de pacientes que recibieron tratamiento con óxido nítrico (34,7% vs. 7,5%; 0,000), trimetoprim-sulfametoxazol (17,4% vs. 3,3%; p=0,000), antifúngicos (38,3% vs. 15,5%; p=0,000), antiviral (20,4% vs. 4,2%; p=0,000) o precisaron algún tipo de transfusión en el evolutivo (33,1% vs. 23,1%; p=0,000). Tan sólo se observó asociación con supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron azitromicina (17,3% vs. 9,6%; p=0,031).

	Fallecidos (n=167)		Vivos (n=214)		Total (n=381)		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Cortis pre-ingreso</b>	125	74,9%	164	76,6%	289	75,9%	ns
•Alta	74	44,3%	85	39,7%	159	41,7%	
•Baja	51	30,5%	79	36,9%	130	34,1%	
•Desconocido	3	1,8%	3	1,4%	6	1,6%	
•No	39	23,4%	47	22,0%	86	22,6%	
<b>iNO</b>	58	34,7%	16	7,5%	74	19,5%	0.000
<b>Soltrim</b>	29	17,4%	7	3,3%	36	9,5%	0.000
<b>Antifúngico</b>	64	38,3%	33	15,5%	97	25,5%	0.000
<b>Antiviral</b>	34	20,4%	9	4,2%	43	11,3%	0.000
<b>Hidroxicloroquina</b>	24	14,4%	43	20,1%	67	17,6%	ns
<b>Azitromicina</b>	16	9,6%	37	17,3%	53	13,9%	0.031
<b>Remdesivir</b>	58	34,7%	56	26,2%	114	29,9%	ns
<b>Tocilizumab</b>	87	52,1%	99	46,3%	186	48,8%	ns
<b>Plasma_HI</b>	31	18,6%	51	23,8%	82	21,5%	ns
<b>ATB_preUCI</b>	64	38,3%	81	37,9%	145	38,1%	ns
<b>TransfusiónCH</b>	55	33,1%	32	15,2%	87	23,1%	0.000

**Tabla 7.** Tratamiento recibido durante el ingreso. Cortis (corticoides), iNO (óxido nítrico inhalado), soltrim (trimetropin-sulfametoxazol), Plasma HI (hiperinmune), ATB (antibiótico), CH (concentrado de hematíes)

Documentándose una mayor tasa de infecciones oportunistas (20,4% vs. 4,7%; p=0.000) en el grupo de pacientes fallecidos, destacando el *Aspergillus spp.* (12% vs. 4,7%; p= 0000) y reactivación de citomegalovirus (10,8% vs. 2.8%; p= 0,000).

	Fallecidos (n=167)		Vivos (n=214)		Total (n=381)		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Oportunista</b>	34	20,4%	10	4,7%	44	11,5%	0.000
<b>Candida spp</b>	8	4,8%	8	3,7%	16	4,2%	ns
<b>Cryptococo spp</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	ns
<b>Pneumocystis spp</b>	1	,6%	1	,5%	2	,5%	ns
<b>Aspergillus spp</b>	20	12,0%	10	4,7%	30	7,9%	0.000
<b>Herpesviridae spp</b>	2	1,2%	1	,5%	3	,8%	ns
<b>Stenotrophomonas spp</b>	15	9,0%	10	4,7%	25	6,6%	ns
<b>CMV</b>	18	10,8%	6	2,8%	24	6,3%	0.000

**Tabla 8.** Infecciones con documentación microbiológica durante el ingreso

Al analizar las complicaciones, se observa una elevada tasa de complicaciones durante el ingreso, asociándose a una mayor incidencia de shock séptico (40,7% vs. 7,5%; p=0,000), neumonía asociada a ventilación mecánica (66,5% vs. 43,5%; p=0,000), neumotórax (16,3% vs. 7,5%; p= 0,007) e infecciones oportunistas (20,4% vs. 4,7%: p= 0,000) en los fallecidos. Así como de complicaciones cardiacas (incluido paro cardiaco) (10,8 vs. 3,3%; p= 0,003), fracaso renal (51,2% vs. 18.2%; p= 0,000) e isquemia arterial (3% vs. 0%; p= 0,011). No observando diferencias con relación a las complicaciones hemorrágicas ni trombóticas ni en el diagnóstico de bacteriemia (Tabla 9)

	Total		Fallece en UCI		Vivo al alta de UCI		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Shock séptico</b>	84	22,0%	68	40,7%	16	7,5%	0.000
<b>Bacteriemia</b>	117	30,7%	58	34,7%	59	27,6%	ns
<b>NAVM</b>	204	53,5%	111	66,5%	93	43,5%	0.000
<b>Neumotórax</b>	43	11,3%	27	16,3%	16	7,5%	0.007
<b>Inf.oportunista</b>	44	11,5%	34	20,4%	10	4,7%	0.000
<b>C.H. Mayor</b>	21	5,5%	13	7,8%	8	3,7%	ns
<b>C.H. Menor</b>	43	11,3%	24	14,4%	19	8,9%	ns
<b>TEP</b>	18	4,7%	10	6,0%	8	3,7%	ns
<b>TVP</b>	12	3,1%	5	3,0%	7	3,3%	ns
<b>Isquemia arterial</b>	5	1,3%	5	3,0%	0	0,0%	0.011
<b>Insuf. renal</b>	124	32,6%	85	51,2%	39	18,2%	0.000
<b>C_Cardiaca</b>	25	6,6%	18	10,8%	7	3,3%	0,003

**Tabla 9.** Complicaciones durante el ingreso en UCI. NAVM (neumonía asociada a ventilación mecánica), CH (complicación hemorrágica – mayor que ha requerido transfusión y repercusión hemodinámica, menor sin repercusión hemodinámica ni transfusión), TEP (tromboembolismo pulmonar), TVP (trombosis venosa profunda).

El tiempo de evolución de los síntomas al ingreso en el Hospital presenta una relación inversa con la mortalidad ( $6,7 \pm 3,8$  vs.  $7,6 \pm 4,2$ ; p= 0,030). En cambio,

los tiempos de aplicación de la terapia de alto flujo o de soporte ventilatorio mecánico, al igual que el tiempo de evolución previo de ingreso en UCI o el de estancia en UCI no se asociaron con un incremento en la mortalidad.

	Fallece en UCI		Vivo al alta de UCI		Total		p
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
<b>T_OTAF<sup>1</sup></b>	3,4 2	± 4,0 (1;6)	4,2 2	± 5,1 2 (1;5)	3,8 2	± 4,7 (1;5)	ns
<b>T_VM<sup>2</sup></b>	28,8 14	± 23,9 (0;36)	31,5 24	± 26,9 (12;39)	30,1 21	± 25,4 (6;37.5)	ns
<b>T_Hosp_UCI<sup>3</sup></b>	5,0 0	± 23,8 (0;4)	2,1 1	± 3,8 (0;5)	3,4 0	± 16,1 (0;4)	ns
<b>T_E_UCI<sup>4</sup></b>	30,6 25	± 24,2 (11;47)	31,0 24	± 31,6 (14;41)	30,8 24	± 28,6 (12;45)	ns
<b>T_Síntomas-&gt;Hosp<sup>5</sup></b>	6,7 7	± 3,8 (5;10)	7,6 6	± 4,2 (4;8)	7,2 7	± 4,0 (4;9)	0.03
<b>T_Síntomas-&gt;UCI<sup>6</sup></b>	11,8 10	± 24,4 (7;12)	9,8 9	± 4,9 (6;12)	10,7 9	± 16,6 (7;12)	ns
<b>T_Síntomas-&gt;VM<sup>7</sup></b>	13,0 10	± 24,8 (7;13)	10,7 9	± 6,2 (6;15)	11,9 10	± 18,3 (7;14)	ns

**Tabla 10.** Análisis de tiempos (días): tiempo OTAF (1), ventilación mecánica (2), llegada al hospital e ingreso en UCI (3), estancia en UCI (4) o tiempos síntomas llegada al hospital (5), ingreso en Uci (6) o inicio soporte ventilatorio mecánico (7)

Se procede a realizar un análisis multivariado realizando una regresión logística binaria por pasos, observando que la mortalidad en UCI está asociada de forma independiente a la edad, y a la presentación de shock séptico o fracaso renal en el evolutivo, o la necesidad de incorporar tratamiento antibiótico con TMP-SMX, antivírico o óxido nítrico. Detectándose un discreto efecto protector de la presencia de obesidad (no significativo), o el tratamiento previo con azitromicina.

	OR	I.C. 95%		Sig.
		Inferior	Superior	
<b>Edad</b>	1,079	1,046	1,113	0,000
<b>IMC≥30</b>	0,565	0,319	1,000	0,050
<b>OxidoNitr</b>	4,715	2,300	9,667	0,000
<b>Shock_sep</b>	3,605	1,741	7,466	0,001
<b>IRenalAg</b>	2,243	1,223	4,116	0,009
<b>Soltrim</b>	3,550	1,272	9,911	0,016
<b>Antiviral</b>	5,189	2,003	13,441	0,001
<b>Azitromicina</b>	0,335	0,149	0,754	0,008

**Tabla 11.** Regresión logística binaria

## Discusión

La pandemia producida por SARS-Cov2 ha tenido resultados de gran impacto, destacando la gran carga asistencial de los sistemas sanitarios derivada de la gravedad de los síntomas presentados en algunos pacientes infectados.

El consumo de recursos materiales y humanos por la COVID-19 no tiene precedentes<sup>14</sup> y por ello cobra interés disponer de herramientas útiles para adecuar los recursos disponibles y optimizar el manejo de los pacientes.

En nuestro estudio se describe que el 5,3% de los ingresos por COVID-19 en nuestro hospital han requerido ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria (381 pacientes). Estos datos contrastan con lo referido en otros estudios nacionales<sup>9</sup> e internacionales<sup>2</sup> que sitúan la tasa de ingreso en UCI en torno al 6-10%. Estos hallazgos se justifican mediante el modelo de gestión de pacientes con neumonía COVID-19 adoptado en nuestro centro y acordado por los servicios de Medicina Intensiva, Medicina Interna, Neumología y Urgencias tras la primera ola. Durante la primera ola todos los pacientes con insuficiencia respiratoria severa secundaria a COVID-19 con altas necesidades de oxigenoterapia fueron admitidos en UCI (tal y como se venía haciendo hasta ese momento con otros cuadros respiratorios). Este hecho dio lugar al colapso de las UCIs de la Comunidad Autónoma y a la necesidad de apertura urgente de camas de críticos. Sin embargo, en este periodo de tiempo pudo objetivarse la eficacia de la OTAF (de uso exclusivo en UCI) en los pacientes con COVID-19 que cumplían criterios de intubación y conexión a ventilación mecánica. De este modo pudo evitarse la intubación en numerosos casos, tal y como comenzó a vislumbrarse en la literatura científica, demostrándose que la OTAF podía evitar la ventilación mecánica<sup>35</sup>. En consecuencia, el centro adquirió gran número de dispositivos de OTAF que fueron compartidos por los Servicios de Neumología y de Medicina Intensiva. A través de una fluida comunicación entre ambos Servicios, algunos pacientes con insuficiencia respiratoria grave quedaban ingresados a cargo de Neumología en una unidad de alta vigilancia, UCRI, y se les aplicaba OTAF. Con esta estrategia se evitó una cantidad importante de ingresos en UCI, admitiendo tan solo a aquellos pacientes en los que la OTAF podía no ser suficiente para compensar su insuficiencia respiratoria y además eran candidatos a ventilación mecánica invasiva ulteriormente. Así podemos justificar que el porcentaje de pacientes ingresados en nuestra UCI por insuficiencia respiratoria secundaria a COVID-19 es menor al referido en otras series<sup>4,7,10,13,36</sup>.

En segundo lugar, la tasa de mortalidad documentada (43,83%) es más elevada que la descrita por otros autores. Ferrando et al.<sup>7</sup> informan de una tasa de mortalidad del 31%, en una población que precisó soporte ventilatorio mecánico invasivo en el 59% de los pacientes, frente al 86,1% en la población analizada en nuestro estudio. Martinot et al.<sup>10</sup> obtuvieron resultados similares, con una mortalidad del 39% en una muestra de 135 pacientes críticos de los que el 88%

requirió VM. En un reciente metaanálisis publicado por Zheng et al.<sup>36</sup> donde se incluyeron a 57420 pacientes con neumonía COVID sometidos a VM, se informa de una mortalidad del 55%.

De este modo queda patente el ominoso pronóstico que implica la necesidad de ventilación mecánica en los pacientes con neumonía COVID. Asimismo se refleja la gravedad de los pacientes admitidos en nuestra UCI, requiriendo la mayoría de ellos VM, con una mediana de tiempo de VM de 21 días (Q1 6 días; Q3 37,5 días) y con un tiempo de estancia en UCI prolongado (mediana 24 días) (tabla 10). Precisaron traqueostomía un 50,61% de nuestra serie por largo tiempo de ventilación, para facilitar la desconexión del soporte ventilatorio<sup>27</sup>, así como el uso de óxido nítrico<sup>37</sup> en 1 de cada 5 pacientes ingresados, o de terapia ECMO en un 7% de los pacientes.

La media de edad de nuestros pacientes es de 62 años (61,85 ± 11,6 años) y con predominio no significativo del sexo masculino (casi el 65% de los pacientes), siendo estos datos concordantes con la mayoría de series publicadas. Costa<sup>11</sup> en su estudio de la población portuguesa fija en 65 años la media de edad, pero con un predominio significativo de varones (75%).

En este sentido, la edad sí que tiene asociación con la mortalidad de manera significativa, y de forma independiente (OR 1,08; IC95% 1,05-1,11), tal y como puede comprobarse en el análisis multivariado. Sin embargo, no encontramos los mismos resultados con respecto al sexo.

La edad avanzada se relaciona con peores resultados por el deterioro del sistema inmune y por la prevalencia aumentada de fragilidad<sup>38</sup>. El inicio de la respuesta inmune en estos pacientes es más lento, existiendo un decalaje en el reconocimiento de la infección que propicia un incremento de la replicación vírica en el organismo del huésped con una respuesta citoquímica inflamatoria mayor<sup>39</sup>.

Hemos incluido un análisis por razas ya que hay estudios como el de Kanwall<sup>40</sup> realizado en Estados Unidos donde se analiza la influencia de la misma en la mortalidad y el ingreso en UCI. El estudio<sup>40</sup> no encuentran diferencias en mortalidad, pero sí asociación de la raza afroamericana con mayores tasas de ingreso en UCI. En nuestro análisis, las razas que se han podido incluir son la caucásica (mayoritaria 89,2%), la hispana/latina (8,9%), afroamericana (1%) y asiática (0,8%).

El IMC (índice de masa corporal) medio de nuestra población es de 31,43 ± 6,40kg/m<sup>2</sup> por lo que estamos ante una serie mayoritariamente obesa o con sobrepeso (IMC≥30kg/m<sup>2</sup> 52,2%; IMC≥25kg/m<sup>2</sup> 86%). Este rasgo concuerda con los datos de numerosos estudios donde se afirma que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de la COVID-19 grave<sup>18,19</sup>, como así se refleja en el alto porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad ingresados en UCI. Pero una vez ingresados, aun precisando soporte ventilatorio mecánico el subgrupo de pacientes con un IMC≥ 30kg/m<sup>2</sup> se presenta como un probable factor protector

en cuanto a supervivencia sin alcanzar la significación estadística (OR 0.565; IC95% 0.319-1; p=0.50).

Estos datos pueden parecer contradictorios pero están en la línea del estudio de Tsoulis<sup>41</sup> donde se describe que el IMC no es en sí mismo un factor de mal pronóstico, afirmando que es más apropiado el uso de la escala EOSS (*Edmonton Obesity Stating System*). Esta escala tiene en cuenta todas las comorbilidades asociadas a la obesidad. En dicho estudio se concluye que la puntuación de la escala EOSS tiene valor pronóstico en cuanto al riesgo de ingreso en UCI, necesidad de VM y mortalidad.

En la línea de lo anterior encontramos el estudio de Peetermans et al.<sup>42</sup> que analiza la relación del IMC > 35kg/m<sup>2</sup> con la mortalidad y la estancia hospitalaria en una amplia cohorte de pacientes que han requerido soporte con ECMO por insuficiencia respiratoria. Este trabajo describe una menor mortalidad y una menor estancia hospitalaria en dichos pacientes no atribuible a muertes tempranas. Refleja la paradoja de la obesidad la cual analiza como dichos pacientes tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave y mayor posibilidad de ingreso en UCI, pero la mortalidad tras el ingreso en UCI no está aumentada. Menor mortalidad que podría explicarse por el efecto protector que tiene la adiposidad abdominal en mitigar los efectos nocivos de la ventilación mecánica. En este sentido, las altas presiones dañinas que el ventilador transmite al parénquima pulmonar quedarían disipadas sobre el paquete abdominal en los pacientes obesos. De este modo se evita el ampliamente conocido *daño pulmonar inducido por ventilación mecánica*, y ello implica un mejor pronóstico. Aunque esta argumentación no es aplicable a nuestra población porque se han aplicado estrategias ventilatorias protectoras para minimizar el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica tras el inicio del soporte ventilatorio mecánico.

Centrándonos en los antecedentes personales, se observa asociación con la mortalidad si se padece HTA, dislipemia, tabaquismo (fumador activo o exfumador), enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca previa. Sin embargo, no hemos encontrado asociación en el antecedente de *diabetes mellitus* (DM) como otras series han descrito<sup>4,9,43</sup>. Con respecto al factor de DM, la literatura refiere una enfermedad más grave<sup>44</sup> por disminución de la capacidad de respuesta del sistema inmune, pero es la macroangiopatía<sup>20</sup> la que se relaciona con mayor mortalidad<sup>20</sup> en los estudios. Destacar, al igual que en otras series<sup>45</sup>, una alta prevalencia de pacientes con antecedente de hipotiroidismo, siendo el porcentaje del 11,30% de los ingresados en UCI (43 pacientes). Sin embargo, en el análisis no se ha observado relación de la misma con la mortalidad.

La vacunación contra el SARS-CoV-2 comenzó a finales de 2020 en España<sup>1</sup>, tan solo un 11,8% de la serie habían recibido al menos 1 dosis previo a su ingreso en UCI, y un 6,9% dos o tres dosis. Programa de vacunación que ha reducido el

número de ingresos hospitalarios y en UCI, pero sin influir en el pronóstico de los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria grave en el evolutivo de la enfermedad. En este sentido, la vacuna reduciría el riesgo de gravedad de enfermedad, pero no lo anula.

En lo referente a la validación de escalas pronósticas de pacientes críticos, los trabajos de Lalueza<sup>33</sup>, Reina<sup>46</sup> o Moguillansky<sup>34</sup> confirman una buena calibración y discriminación en esta población. Sin embargo, en nuestra muestra las escalas de estimación pronóstica y de clasificación de la gravedad más habituales y que en otros pacientes críticos se relacionan con la mortalidad (SAPS-II (*Simplified Acute Physiology Score II*) y APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)), no han mostrado asociación con la mortalidad. Este hallazgo es comprensible si analizamos las poblaciones de pacientes críticos con las que se calibraron las citadas escalas de gravedad SAPS-II<sup>47</sup> y APACHE-II<sup>48</sup>. Ambas fueron diseñadas a través del análisis de grandes series de cohortes de pacientes críticos médicos y quirúrgicos. Por ello, sus limitaciones principales son su falta de predicción individual o su utilización sobre poblaciones de pacientes no incluidas en los estudios elaborados para su diseño. Al tratarse nuestra serie de un grupo de pacientes muy específico, con afectación mono-orgánica habitualmente, y con un cuadro que no existía cuando se diseñaron estas escalas, no resulta inesperada la ineficiencia de estas escalas en nuestro estudio.

Analizando el tratamiento recibido en UCI, se observa un empleo superior de Nutrición Parenteral Total (NPT) del esperado: 1 de cada 5 pacientes. Dato reflejado por otros autores<sup>49</sup>. Su uso se asocia a un incremento en la mortalidad, como así ha sido descrita en otros estudios<sup>50</sup>, pero en nuestro análisis desaparece en el modelo de regresión logística presentado. Probablemente se debe a otros factores asociados a la misma y a su uso en los pacientes más graves, como son el uso de relajantes neuromusculares o la aplicación del decúbito prono<sup>51</sup> como terapias de rescate en la hipoxemia severa que causan, como efecto secundario, cuadros de íleo paralítico con la necesidad de NPT.

Al inicio de la pandemia y dada la gran eclosión de casos, se emplearon distintos tratamientos farmacológicos de modo empírico basándose en una evidencia muy precaria. Este hecho es comprensible en el contexto de la crisis sanitaria del momento. En este sentido, los pacientes con mala evolución clínica en planta de hospitalización o ya en domicilio, recibieron distintos tratamientos empíricos en espera de que frenasen la progresión de la COVID-19 y redujesen en los casos más graves las necesidades de oxigenoterapia<sup>52</sup>. Entre ellos se emplearon corticoides (dexametasona<sup>24</sup>), antivíricos específicos (remdesivir<sup>23</sup>), inmunomoduladores (tocilizumab<sup>53</sup>), algunos antibióticos como azitromicina, e incluso un antiparasitario (hidroxicloroquina).

En nuestra serie, en la línea de lo informado por otros autores<sup>24</sup>, no se documenta asociación con la mortalidad ni el uso ni la dosis empleada de

corticoides. Al igual que con el uso de remdesivir<sup>23</sup> o de tocilizumab<sup>53</sup>, ni de hidroxiclороquina (que se empleó en los primeros momentos y posteriormente fue desestimada por efectos adversos). Tras las primeras semanas de la pandemia se postuló el uso de plasma de pacientes que habían superado la enfermedad<sup>54</sup>; dicha terapia se denominó plasma hiperinmune<sup>55</sup>, y su objetivo consistía en un refuerzo de la respuesta inmune contra el virus. No obstante, tampoco ha mostrado resultados significativos en nuestro estudio.

Algunos de estos tratamientos han demostrado en estudios randomizados una reducción en la necesidad de ingreso en UCI, y por tanto en la progresión y gravedad del cuadro clínico<sup>52,53</sup>. Pero, desgraciadamente, una vez instaurado el daño pulmonar grave, nuestros datos no muestran que su uso se asocie a una reducción en la mortalidad.

Al realizar el análisis multivariado, en el modelo presentado, se observa asociación independiente de la mortalidad con el uso de antimicrobianos dirigidos contra infecciones oportunistas: trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (OR 3,55 IC95% 1,27-9,91) y ganciclovir y/o aciclovir (OR 5,19 IC95% 2,00-13,44); y como elemento protector de supervivencia el uso de azitromicina (OR 0,335; IC95%: 0,149-0,754; p=0,008), fármaco que se usó hasta junio del 2021 de acuerdo con las recomendaciones de tratamiento<sup>52</sup>, posteriormente se desestimó por falta de evidencia. Ha de recordarse que estos fármacos se administran en casos de sobreinfección y/o inmunosupresión, son tratamientos asociados a mortalidad y muy relacionados con las complicaciones desarrolladas durante el ingreso.

De todos los factores descritos, el uso de óxido nítrico como terapia de rescate en los pacientes con insuficiencia respiratoria severa se ha asociado a mortalidad de manera independiente en el análisis multivariado (OR 4,72; IC95% 2,30-9,67).

Durante su estancia en UCI los pacientes han sufrido una serie de complicaciones superior a la esperable en el contexto del paciente crítico<sup>56</sup>. De ellas, algunas se asocian con mayor mortalidad, destacando el desarrollo de shock séptico, bacteriemia, NAVM (neumonía asociada a ventilación mecánica) o la traqueobronquitis, neumotórax, infecciones oportunistas, el desarrollo de isquemia arterial, complicaciones cardíacas (incluyendo paradas cardiorespiratorias) y la insuficiencia renal aguda con o sin necesidad de terapia de depuración renal<sup>4,26</sup>. En nuestra muestra destacar la incidencia de neumotórax (43 pacientes, 11,3%), mucho mayor que otros pacientes sometidos a VM por una causa distinta al COVID. Complicación frecuente en esta enfermedad por la evolución de la lesión pulmonar hacia la fibrosis y rigidez del parénquima, aumentando de este modo las presiones pulmonares (barotrauma) durante la VM<sup>4</sup>.

De todas las complicaciones, solo el desarrollo de shock séptico (OR: 3.605; IC95: 1.741-7.466) o de insuficiencia renal aguda (OR: 2.243; IC95%: 1.223-4.116) se han asociado de manera independiente a mayor mortalidad.

Al centrarnos en las complicaciones infecciosas observamos que la incidencia de bacteriemias ha sido mayor que en otros grupos de pacientes críticos (31% vs. 10% en unidades médicas no COVID<sup>57</sup>). La situación de inmunosupresión farmacológica (corticoides e inmunomoduladores) y la aplicación subóptima de las medidas de asepsia en el cuidado de los catéteres intravasculares por el empleo de EPI (equipo de protección individual) pueden justificar estos resultados, como así queda reflejado en el informe ENVIN COVID<sup>58</sup>.

Las sobreinfecciones durante la estancia en UCI que se han asociado con la mortalidad pero no de manera independiente son el aislamiento en muestras biológicas de *Aspergillus* spp. (8% de los pacientes) o de citomegalovirus (6,3% de la muestra). Sin embargo, también se han documentado un aislamiento significativo pero sin asociación con mortalidad de *Candida* spp. (4%) y *Stenotrophomonas* spp. (6,6%). El impacto de los cuatro microorganismos citados radica en su carácter invasivo sobre el huésped: *Cándida* spp.<sup>49</sup> y *Stenotrophomonas* spp. tienden a colonizar las mucosas del árbol bronquial, sin implicar una infección invasiva; mientras que *Aspergillus* spp.<sup>59</sup> y citomegalovirus son microorganismos cuya presencia en cualquier muestra biológica es indicativa de una grave infección dada su respectiva virulencia.

En cuanto a la cronología de la enfermedad, los pacientes con un tiempo entre el inicio de síntomas-consulta con el centro hospitalario más corto, mayor tiempo bajo soporte ventilatorio mecánico y estancia en UCI se observa una asociación con la mortalidad, pero no independiente. Asociación que refleja mayor mortalidad en el grupo de pacientes con una progresión del daño pulmonar más rápido, que precisa más tiempo para su resolución, con mayor riesgo de complicaciones durante el ingreso.

Como conclusión, podemos afirmar que los principales factores de riesgo que se asocian con mayor mortalidad en pacientes de UCI son la edad avanzada, la necesidad de uso de óxido nítrico, la presencia de shock séptico o fracaso renal agudo durante el ingreso, así como la necesidad de uso de TMP-SMX o antivirales por sospecha o confirmación de infección oportunista. Observándose un probable factor protector en cuando a mayor supervivencia el uso de azitromicina previo al ingreso.

## **Limitaciones**

Aunque la búsqueda ha sido exhaustiva, no se ha podido completar datos analíticos que podría dar luz a la respuesta citoquímica inflamatoria de la población analizada, así como la influencia de la presencia de infecciones

multirresistentes, tiempo de exposición a fármacos inmunosupresores, antibióticos, sedantes, mio relajantes, etc.

## Conclusiones

1. Los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes ingresados por la COVID-19 con SDRA grave en la UCI del HUMS han sido:
  - La edad avanzada
  - Shock séptico en la evolución
  - Fracaso renal agudo en el evolutivo
  - Necesidad de óxido nítrico inhalado
  - Uso de trimetoprim-sulfametoxazol por infección oportunista
  - Uso de antivirales por complicación de infección oportunista
2. Se ha observado un probable efecto protector del uso de azitromicina previo al ingreso en UCI.
3. Las principales complicaciones médicas de los pacientes durante su estancia en UCI han sido shock séptico, insuficiencia renal aguda, neumotórax, neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteriemia, isquemia arterial y complicaciones cardíacas

## Anexos

### 1. CEICA dictamen favorable:



Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos

C.I. PI22/251

3 de mayo de 2022

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 03/05/2022, Acta Nº 09/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Factores asociados a mortalidad en pacientes ingresados en Cuidados Intensivos por SDRA grave por SARS-CoV-19**

**Alumna: Eva Sampedro Calavia**

**Tutor: Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena**

**Versión protocolo: V 1.0, 22 de abril 2022**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos para el uso de datos seudonimizados y el adecuado tratamiento de los datos, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA -  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2022.05.09  
15:08:12 +02'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## Bibliografia

1. Atzrodt CL, Maknoja I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. Vol. 287, FEBS Journal. 2020. p. 3633-50.
2. Rahman S, Teresa M, Montero V, Rowe K, Jr FK, Rahman S, et al. Epidemiology , pathogenesis , clinical presentations , diagnosis and treatment of COVID-19 : a review of current evidence. Expert Rev Clin Pharmacol [Internet]. 2021;14(5):601-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>
3. ARDS Definition Task Force\*. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33.
4. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2021;16(2):1-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246318>
5. Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, Busana M, Palermo P, Lazzari S, et al. COVID-19 pneumonia : pathophysiology and management. Eur Respir Rev. 2021;(June):1-13.
6. Kostopanagiotou K, Schuurmans MM, Inci I, Hage R. COVID-19-related end stage lung disease: two distinct phenotypes. Ann Med [Internet]. 2022;54(1):588-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2039954>
7. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2020;67(8):425-37.
8. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update - Edition 116 (2 November 2022) [Internet]. World Health Organization. 2022. p. 1-33. Disponible en:

<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>

9. Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, ICU and hospital admission due to SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2022;31(220098):2022.03.24.22272870. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2022/03/24/2022.03.24.22272870.abstract>
10. Martinot M, Eyriey M, Gravier S, Bonijoly T, Kayser D, Ion C, et al. Predictors of mortality, ICU hospitalization, and extrapulmonary complications in COVID-19 patients. *Infect Dis Now*. 2021;51(6):518-25.
11. Costa L, Martins J, Costa M, Oliveira AI, Leal D, Lencastre L. Clinical Characteristics and Mortality-Associated Factors in COVID-19 Critical Patients in a Portuguese ICU. *Cureus*. 2022;14(9).
12. Ouattara E, Bruandet A, Borde A, Lenne X, Binder-Foucard F. Risk factors of mortality among patients hospitalised with COVID-19 in a critical care or hospital care unit: analysis of the French national medicoadministrative database. *BMJ Open Res*. 2021;8.
13. Abali H, Ozcelik HK, Ongel EA, Beyhan N, Akyil FT. Prognostic predictors for mortality of patients with COVID-19 in an intensive care unit. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16(10):1555-63.
14. Santamaría L, Hortal J. Chasing the ghost of infection past: identifying thresholds of change during the COVID-19 infection in Spain. *Epidemiol Infect*. 2020;148(e282):1-12.
15. Canga A, Bidegain G. Modelling the Effect of the Interaction between Vaccination and Nonpharmaceutical Measures on COVID-19 Incidence. *Glob Heal Epidemiol Genomics*. 2022;2022(iii).
16. Wolff G, Wernly B, Flaatten H, Fjølner J, Bruno RR, Artigas A, et al. Sex-specific treatment characteristics and 30-day mortality outcomes of

- critically ill COVID-19 patients over 70 years of age—results from the prospective COVIP study. *Can J Anesth* [Internet]. 2022;69(11):1390-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12630-022-02304-2>
17. Bruno RR, Wernly B, Wolff G, Fjølner J, Artigas A, Bollen Pinto B, et al. Association of chronic heart failure with mortality in old intensive care patients suffering from Covid-19. *ESC Hear Fail*. 2022;9(3):1756-65.
  18. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* [Internet]. 2020;113:154378. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
  19. Heubner L, Petrick PL, Güldner A, Bartels L, Ragaller M, Mirus M, et al. Extreme obesity is a strong predictor for in - hospital mortality and the prevalence of long - COVID in severe COVID - 19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(18418):1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22107-1>
  20. Llauradó G, Vlachos B, Wargny M, Ruan Y, Franch-Nadal J, Domingo P, et al. The association between macrovascular complications and intensive care admission, invasive mechanical ventilation, and mortality in people with diabetes hospitalized for coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):216.
  21. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(7):324-31.
  22. Mukhopadhyay A, Talmor N, Xia Y, Berger JS, Iturrate E, Adhikari S, et al. Sex differences in the prognostic value of troponin and D-dimer in COVID-19 illness. *Hear Lung* [Internet]. 2023;58:1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.10.012>
  23. Hasanoğlu I, Güner R, Çelik I, Kanat F, Batirel A, Dizman GT, et al. Remdesivir treatment for patients with moderate to severe COVID-19. *Turkish J Med Sci*. 2022;52(4):880-7.

24. Raymond M, Le Thuaut A, Asfar P, Darreau C, Reizine F, Colin G, et al. Association of early dexamethasone therapy with mortality in critically ill COVID-19 patients: a French multicenter study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2022;12(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01074-w>
25. Lee HJ, Kim J, Choi M, Choi W II, Joh J, Park J, et al. Early intubation and clinical outcomes in patients with severe COVID - 19 : a systematic review and meta - analysis. *Eur J Med Res* [Internet]. 2022;27(226):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00841-6>
26. Braunsteiner J, Jarczak D, Schmidt-lauber C, Boenisch O, Heer G De, Burdelski C, et al. Outcomes of critically ill coronavirus disease 2019 patients requiring kidney replacement therapy : A retrospective cohort study. *Front Med*. 2022;9(10127586):1-12.
27. Polok K, Fronczek J, van Heerden PV, Flaatten H, Guidet B, De Lange DW, et al. Association between tracheostomy timing and outcomes for older critically ill COVID-19 patients: prospective observational study in European intensive care units. *Br J Anaesth*. 2022;128(3):482-90.
28. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran M, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19. Vol. 25, *Critical Care*. 2021. p. 1028.
29. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(3):495-502.
30. Machado M, Valerio M, Álvarez-Uría A, Olmedo M, Veintimilla C, Padilla B, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. Vol. 64, *Mycoses*. 2021. p. 132-43.
31. Mitaka H, Kuno T, Hisato T, Patrawalla P. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021;64:993-1001.

32. Buetti N, Tabah A, Loiodice A, Ruckly S, Aslan AT, Montrucchio G, et al. Different epidemiology of bloodstream infections in COVID-19 compared to non-COVID-19 critically ill patients: a descriptive analysis of the Eurobact II study. Vol. 26, Critical Care. 2022.
33. Lalueza A, Lora-Tamayo J, de la Calle C, Sayas-Catalán J, Arrieta E, Maestro G, et al. The early use of sepsis scores to predict respiratory failure and mortality in non-ICU patients with COVID-19. Rev Clin Esp. 2020;(xx).
34. Moguillansky D, Sharaf OM, Jin P, Samra R, Bryan J. Evaluation of Clinical Predictors for Major Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19: The Potential Role of the Rothman Index. Cureus. 2022;14(9).
35. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zamara V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19 A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(21):2161-71.
36. Zheng JL, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(1):54-66.
37. Kamenshchikov NO, Berra L, Carroll RW. Therapeutic Effects of Inhaled Nitric Oxide Therapy in COVID-19 Patients. Biomedicines. 2022;10(2):1-20.
38. Jung C, Flaatten H, Fjølner J, Bruno RR, Wernly B, Artigas A, et al. The impact of frailty on survival in elderly intensive care patients with COVID-19: the COVIP study. Crit Care. 2021;25(1):1-9.
39. Mueller AL, Mcnamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? Aging (Albany NY). 2020;12(10):9959-81.
40. Kanwal A, Delijani K, Sadowsky DJ, Zulty M, Tefera E, Weisman DS. The Effect of Race and Socioeconomic Status on Hospitalized Patients with

- COVID-19 Infection. Vol. 12, Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2022. p. 14-9.
41. Tsoulis MW, Garcia VL, Hou W, Arcan C, Miller JD. Comparing body mass index and obesity-related comorbidities as predictors in hospitalized COVID -19 patients . Clin Obes. 2022;12(3):1-9.
  42. Peetermans M, Guler I, Meersseman P, Wilmer A, Wauters J, Meyns B, et al. Impact of BMI on outcomes in respiratory ECMO : an ELSO registry study. Intensive Care Med [Internet]. 2022; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06926-4>
  43. Gustani-Buss E, Buss C, Cavalli L, Panis C. Cross-sectional study for COVID-19-related mortality predictors in a Brazilian state-wide landscape: the role of demographic factors, symptoms and comorbidities. BMJ Open. 2022;12(e056801).
  44. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. Front Immunol. 2020;1582(July).
  45. Bogojevic M, Tekin A, Sharma M, La AT, Allison N, Hanson AC, et al. Association of hypothyroidism with outcomes in hospitalized adults with COVID - 19 : Results from the International SCCM Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study ( VIRUS ): COVID - 19 Registry. Clin Endocrinol. 2022;1-9.
  46. Reina Reina A, Barrera JM, Valdivieso B, Gas M-E, Maté A, Trujillo JC. Machine learning model from a Spanish cohort for prediction of SARS-COV-2 mortality risk and critical patients. Nature. 2022;12(5721).
  47. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. Simplified Acute Physiology Score ( SAPS II ) Based on a European / North American Multicenter Study. Jama. 1193;270(24):2957-63.
  48. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-29.

49. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Bilgic Z. Characteristics of candidemia in COVID- 19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non- COVID- 19 patients. *Mycoses*. 2021;64:1083-91.
50. Martindale R, Patel JJ, Taylor B, Arabi YM, Warren M, McClave SA. Nutrition Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Parenter Enter Nutr*. 2020;44(7):1174-84.
51. Kharat A, Simon M, Guerin C. Prone position in COVID 19-associated acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(1):57-65.
52. Babayigit C, Kokturk N, Kul S, Cetinkaya PD, Nayci SA, Baris SA, et al. The association of antiviral drugs with COVID-19 morbidity: The retrospective analysis of a nationwide COVID-19 cohort. *Front Med*. 2022;9(894126):1-13.
53. Katz A, Altshuler D, Papadopoulos J, Amoroso N, Goldenberg R, Tarras E, et al. The Use of High-Dose Corticosteroids Versus Low-Dose Corticosteroids With and Without Tocilizumab in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2023;57(1):5-15.
54. Manzini PM, Ciccone G, Rosa FG De, Cavallo R, Ghisetti V, Antico SD, et al. Convalescent or standard plasma versus standard of care in the treatment of COVID - 19 patients with respiratory impairment : short and long - term effects . A three - arm randomized controlled clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2022;22(879):1-14.
55. Raychaudhuri D, Bandopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Ray Y, Paul SR, et al. Clinical Trial Subgroup Analyses to Investigate Clinical and Immunological Outcomes of Convalescent Plasma Therapy in Severe COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2022;6(6):511-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.001>
56. Fernández-Moreno I, García-Díez R, Vázquez-Calatayud M. Higiene de manos y pandemia. Controversias. *Enfermería Intensiva*. 2022;33(January):S40-4.

57. M. Catalán González, X. Nuvials Casals RGC. ESTUDIO NACIONAL DE VIGILANCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA. [Internet]. Envin-Helics. 2021. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2012.pdf>
58. Sociedad española de medicina intensiva crítica y unidades coronarias. ESTUDIO NACIONAL DE VIGILANCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA. ENVIN-COVID. 2020.
59. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen S, Lopes Colombo A, Hoenigl M. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis\_ the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance \_ Enhanced Reader.pdf. Lancet. 2021;21:e149-62.