



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

| ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS EN PACIENTES EN LA UCI POR NEUMONÍA COVID-19

Alumno (Apellidos, nombre): **MARTÍNEZ MARTÍN,
GUILLERMO**

(Firma alumno aquí)

Tutor (Apellidos, nombre): **DE MIGUEL Balsa, EVA MARÍA**

(Firma tutor aquí)

Curso: 2021/2022

RESUMEN:

La COVID-19 se trata de una enfermedad que afecta diferentes niveles y órganos de manera simultánea. La complejidad que presenta se ve exacerbada en el paciente crítico, lo que implica a su vez intervenciones técnicas y farmacológicas. Conlleva, por tanto, complicaciones propias de la enfermedad, así como del intervencionismo; y, éstas, pueden contribuir a la elevada mortalidad descrita en estos pacientes. La descripción de dichas complicaciones, exclusivamente las no infecciosas, son el objeto de este protocolo de investigación

Objetivo: Describir las complicaciones no infecciosas (barotrauma, accidentes cardiovasculares, cerebrovasculares...)

- Analizar los factores de riesgo para el desarrollo de dichas complicaciones
- Relacionar comorbilidad medida mediante el índice de comorbilidad de Charlson y el desarrollo de complicaciones no infecciosas.
- Determinar la relación entre dichas complicaciones y la mortalidad intraUCI
- Determinar la relación entre dichas complicaciones y la estancia media.

Diseño: Estudio observacional, de cohorte retrospectivo sobre una base de datos prospectiva de todos los pacientes que de forma consecutiva ingresan en UCI con diagnóstico de COVID-19 entre el periodo de marzo de 2020 hasta octubre de 2021 (19 meses).

Sujetos a estudio: Todos los pacientes adultos ingresados con hipoxemia relacionada con la neumonía COVID19 en la UCI del H. U. Morales Meseguer (Murcia). El periodo de estudio es de Marzo de 2020 a Octubre de 2021.

Variables principales del estudio: Prevalencia de complicaciones, Índice de Comorbilidad de Charlson, Prevalencia de factores de riesgo (HTA, DM2...); Mortalidad y estancia media.

Análisis previstos: Prevalencia de complicaciones, relación entre complicaciones y factores de riesgo; y relación entre complicaciones y mortalidad: Análisis descriptivo, binario y regresión logística

Palabras clave: *Paciente Critico; Hipoxemia; COVID 19; Barotrauma; Complicaciones no infecciosas; Delirio; Neumotórax; Fracaso renal agudo; Arritmia Infarto agudo de miocardio; ictus.*

ABSTRACT

COVID-19 is a disease that affects different organs at the same time. It holds complexity that rises on the critical inpatient, which implies several technical and pharmacological interventions. Therefore having its own complications and complications caused by those same interventions. Both of them can contribute to the high mortality of this patients. The aim of this research protocol is to describe the non-infectious complications.

Objective: To describe the non infectious complications (such as barotrauma, cardiovascular disease, stroke..)

- To analyze the risk factors for the development of such complications.
- To correlate comorbidity measure with the Charlson index and the development of non infectious complications.
- To find out the relationship between these complications and ICU mortality rate.
- To determine the relationship between these complications and mean length of stay.

Design of study: Retrospective cohort observational study based on a prospective database of all the patients that consecutively are hospitalized in the ICU with COVID-19 diagnosis on the period between March 2020 to October 2021 (19 months)

Subjects: Every adult with hypoxemia related with COVID19 pneumonia in the H. Morales Meseguer (Murcia) ICU, from March 2020 to October 2021.

Main variables: Complications prevalence, Charlson comorbidity index, risk factor prevalence (Blood Pressure, Diabetes...); Mortality and mean length of stay.

Planned analysis: Prevalence of complications, relationship between complications and risk factors; association between mortality and complications: Descriptive analysis, binary and logistic regression.

Keywords: *Intensive Care Unit inpatients; respiratory insufficiency; COVID19; Barotrauma; Non-infectious complications; delirium; pneumothorax; acute kidney injury; arrhythmia; myocardial infarction; stroke.*

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. HIPÓTESIS	9
3. OBJETIVOS	11
4. MATERIAL Y METODO	11
5. ANÁLISIS PREVISTOS Y VIABILIDAD	16
6. PLANIFICACIÓN Y CALENDARIO	17
7. ASPECTOS ÉTICOS	17

8. MEMORIA ECONÓMICA	18
9. BIBLIOGRAFÍA	18
10. ANEXO I	23
11. ANEXO II	24

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus SARS-COV2 y su expresión epidemiológica en la denominada pandemia COVID-19, cuyo inicio en España fue en marzo de 2020, ha supuesto un importante desafío a varios de los elementos que configuran la atención sanitaria global. Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) fue uno de los eslabones más golpeados por la exorbitada demanda de asistencia sanitaria. La mayoría de los pacientes presentaban insuficiencia respiratoria de predominio hipoxémico y requerían uso de la ventilación mecánica (1). No obstante, este hecho, ha dependido del periodo de la enfermedad.

En el informe nº112 del equipo RENAVE (2) (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica), datado del 05/01/2022, divide la evolución de la pandemia en los siguientes periodos:

- Primer periodo: Desde el inicio de la pandemia hasta el 21 de junio de 2020.
- Segundo periodo: Desde el 22 de junio hasta el 6 de diciembre de 2020
- Tercer periodo: Desde el 7 de diciembre de 2020 hasta el 14 de marzo de 2021.
- Cuarto periodo: Desde el 15 de marzo de 2021 hasta el 19 de junio.

□ Quinto periodo: Desde el 20 de junio de 2021 hasta el 13 de octubre.

Este trabajo comprende el periodo de tiempo estudiado entre Marzo de 2020 (Primera ola) hasta Octubre de 2021 (Quinta ola).

Debido al desafío de la atención de pacientes por encima de la capacidad de la UCI, se hacía patente la necesidad de realizar un buen criterio de selección de aquellos que tenían peor pronóstico inmediato y que, por tanto, más se beneficiarían de un ingreso precoz (3). No sólo suponía un desafío logístico de adecuación de recursos, se trataba además de una neumonía viral muy diferente a las que los profesionales solían estar acostumbrados como la de la gripe estacional. Tenía una alta tasa de mortalidad (4), no tenía un tratamiento específico (5) y tenía peculiaridades en las complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas de los pacientes ingresados (6).

Pese a haber mejorado a lo largo de estos años paulatinamente el manejo de los pacientes con COVID 19, aún permanecen muchas incógnitas sin respuesta. La fisiopatología de la enfermedad que ha sido descubierta recae en la respuesta inflamatoria desmesurada y su afectación principalmente pulmonar. Es debido a dicha respuesta, que el único tratamiento que ha probado mejorar la supervivencia de los pacientes ingresados con ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) en la UCI son los antiinflamatorios esteroideos, como la Dexametasona (7). También ha demostrado utilidad el uso de Tocilizumab, inhibidor de la interleucina 6, en combinación con el tratamiento con dexametasona. (8) Pese al avance en el tratamiento y la experiencia acumulada en el manejo de dichos pacientes, la tasa de mortalidad permanece alta (9).

En dicha tasa pueden influir (9) factores propios de la enfermedad (como el estado de hipercoagulabilidad por la disfunción endotelial, el cual se cree causa inherente de los fenómenos trombóticos asociados a la enfermedad) o los factores propios del intervencionismo (ventilación mecánica, sedación, analgesia...). El proceso menos estudiado ha sido las complicaciones propiamente no infecciosas, las cuales son objeto de este trabajo

Muchos trabajos han intentado analizar las características de los pacientes críticos con COVID19. Desde el inicio de la pandemia en 2020, se han ido identificando diversas complicaciones durante la hospitalización en UCI, como las cardiovasculares, consideradas las primeras en describirse.

Desde el punto de vista cardiovascular, cabe destacar que las comorbilidades preexistentes son factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones, como la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria previa, tabaquismo...) se han relacionado como un aumento de la mortalidad. La prevalencia de dichas comorbilidades fue estudiada en 2020 en una revisión sistemática de 76983 pacientes con datos obtenidos de estudios multicéntricos por Emami (10) cuyas conclusiones fueron que las tasas de prevalencia eran altas, con la hipertensión arterial a la cabeza con una tasa del 16.83%, la coronariopatía conocida con un 12.11%, el tabaquismo con un 7.63% y la diabetes con un 7.87%. También destacaba la presencia de enfermedades no propiamente cardiovasculares como la EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o la ERC (Enfermedad renal crónica).

Debido al crecimiento y expansión progresivos de la pandemia, cuyos primeros datos fueron registrados en China, los primeros estudios y revisiones se obtenían de los análisis de los datos obtenidos allí. Pese a que resultaron de gran utilidad para entender la enfermedad y sus factores de riesgo, la muestra no era perfectamente extrapolable a la presente en una UCI española. Ferrando C. et al (11) realizaron un estudio prospectivo multicéntrico de cohortes de 663 pacientes durante Mayo de 2020 (periodo conocido como la primera ola de la pandemia). Obtuvieron datos tanto de factores pronósticos cardiovasculares como de complicaciones durante la hospitalización. La tasa de hipertensión arterial fue mucho más alta que la comparada en China, con un 49.6% de los pacientes; así como la de diabetes mellitus con un 22.7%. En este estudio se cuantificó la tasa de complicaciones siendo la más frecuentes el síndrome de distrés respiratorio del adulto con un 90.65% (SDRA o ARDS en sus siglas en inglés) que más tarde se consideró parte del síndrome de la neumonía COVID 19, las arritmias con un 14.63% y, en menor medida, la parada cardiaca o el ictus con un 3.32% y un 1.81% respectivamente.

En relación con otras complicaciones, cabe destacar el neumotórax, cuyo estudio cuantificaba en un 4.98%, la hiperglucemia con un 23.53% o, entre otros, la enfermedad tromboembólica un 10.87%. En resumen, este estudio, junto a gran parte del esfuerzo investigador dedicado a esta enfermedad, objetivaba altas tasas de prevalencia de complicaciones no infecciosas en los pacientes ingresados en UCI COVID 19. Los

resultados de este estudio pusieron de manifiesto, además, que las complicaciones eran más frecuentes en los pacientes que fallecían en el hospital

Una complicación frecuente en pacientes COVID-19 es la presencia de delirio. Un estudio de cohortes realizado por T Pun (12) en los pacientes ingresados por COVID antes de abril de 2020 , con 2088 pacientes procedentes de 69 UCI, mostró una elevada prevalencia del mismo en pacientes con ventilación mecánica. Sus resultados fueron que un 54.9% de los pacientes tuvieron un síndrome confusional agudo con una duración mediana de 3 días.

Estas últimas tres investigaciones, han ayudado a descubrir la mayor parte de las complicaciones no infecciosas relacionadas con el ingreso en UCI de los pacientes con hipoxemia por COVID 19. Podrían clasificarse en:

1. Neurológicas, como los accidentes cerebrovasculares, la encefalopatía y el síndrome confusional agudo del enfermo crítico, la polineuropatía o algunos síndromes inflamatorios.
2. Hematológicas, como la linfopenia, la trombocitopenia, la leucocitopenia y en casos más raros, la coagulación intravascular diseminada. La linfopenia se ha postulado como la más prevalente e, incluso, como un posible factor predictor de enfermedad severa (hasta tres veces más riesgo de padecer una neumonía COVID-19 grave) (13)
3. Cardiológicas, como síndromes coronarios agudo, arritmias, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, miocarditis y, en menor medida, derrame pericárdico. Cabe destacar a su vez las arritmias, siendo éstas, junto a la elevación asintomática de troponinas, la más prevalente. (14)
4. Renales, unas de las complicaciones más importantes por su alta incidencia y por su asociación con la mortalidad. De las que cabe destacar, la lesión renal aguda en hospitalizados, con tasas superiores al 50% y una alta asociación con enfermedad grave (15)
5. Hepáticas, con menor importancia que el resto, se describe en la mayor parte de los casos como alteraciones analíticas (hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia).
6. Pulmonares: Siendo los dos principales eventos el tromboembolismo pulmonar, con tasas de hasta el 8.8% de los pacientes ingresados en UCI por

COVID 19; (16) y el espectro clínico del barotrauma, como el enfisema subcutáneo, neumomediastino y el neumotórax.

7. Endocrinológicas: cabe destacar la hiperglucemia.

A su vez, dichas complicaciones se podrían clasificarse en su causa. Si se trata de complicaciones relacionadas con la propia enfermedad por el componente endotelial dañado, la reacción inflamatoria o el fracaso tisular; o si, por el contrario, son causadas por el tratamiento farmacológico e intervenciones técnicas (el uso del soporte ventilatorio, la sedoanalgesia o las altas dosis de corticosteroides). Hay algunas complicaciones como la enfermedad barotraumática que podría deberse a ambas causas (17)

El manejo de estas complicaciones, así como su alta fuerza de asociación con la mortalidad de los pacientes ingresados, no es un problema del pasado reciente, sino del presente y del futuro inmediato. El objetivo de este Trabajo Fin de Master (TFM) pretende describir la prevalencia y los factores de riesgo que precipitan dichas complicaciones. Forma parte de un proyecto de investigación que se llevará a cabo con el objetivo de realizar un estudio completo sujeto a una tesis doctoral analizando la fuerza de asociación no solo entre los factores de riesgo y las complicaciones, sino entre éstas últimas y la mortalidad intrahospitalaria, al año y datos como la estancia media o el síndrome post-covid relacionado con cuidados críticos.

Este trabajo es, por tanto, el primer paso hacia una investigación más ambiciosa; y tiene como objetivo establecer una buena base para la misma.

HIPÓTESIS

Principal:

- H1. Hay una mayor tasa de complicaciones no infecciosas propias de la enfermedad en los pacientes ingresados por hipoxemia, definida como ($PaO_2/FiO_2 < 200$ o necesidad de ventilación mecánica), relacionada con la neumonía COVID19 en la UCI que en la población general de pacientes críticos

- H0. Hay una tasa similar de complicaciones no infecciosas propias de la enfermedad en los pacientes ingresados por hipoxemia, definida como ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ o necesidad de ventilación mecánica), relacionada con la neumonía COVID19 en la UCI que en la población general de pacientes críticos

Secundarias:

Comorbilidad

- H1: Los pacientes con mayor índice de morbilidad, medido mediante el índice de comorbilidad de Charlson, previa al ingreso, tienen mayor riesgo de complicaciones no infecciosas durante su estancia en UCI.
- H0: Los pacientes con mayor índice de morbilidad, medido mediante el índice de comorbilidad de Charlson, previa al ingreso, no presentan mayor riesgo de complicaciones no infecciosas durante su estancia en UCI.

Mortalidad

- H1: Mayor número de complicaciones no infecciosas se presentan en los pacientes que fallecen durante su estancia en UCI frente en aquellos que no.
- H0: No se presentan mayor número de complicaciones no infecciosas en los pacientes que fallecen durante su estancia en UCI frente en aquellos que no.

Estancia media en UCI

- H1: La estancia media de los pacientes con complicaciones no infecciosas es mayor que en aquellos que no tienen.
- H0: La estancia media de los pacientes con complicaciones no infecciosas no es superior a aquellas que no tienen.

OBJETIVOS

Principal:

- Determinar la incidencia de complicaciones no infecciosas en los pacientes ingresados por hipoxemia causada por Neumonía COVID19.

Secundario:

- Analizar los factores de riesgo para el desarrollo de dichas complicaciones
- Relacionar comorbilidad medida mediante el índice de comorbilidad de Charlson y el desarrollo de complicaciones no infecciosas.
- Determinar la relación entre dichas complicaciones y la mortalidad intraUCI
- Determinar la relación entre dichas complicaciones y la estancia media.

MATERIAL Y METODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

En primer lugar, se ha realizado una búsqueda sistemática para contextualizar el tema, conocer su estado actual de investigación y permitir mejorar a priori la elección de variables. Su sistemática ha sido la siguiente:

1. Elaboración de la búsqueda mediante estrategia PICO:
 - a. **P:** Pacientes ingresados por hipoxemia con COVID 19 en la UCI.
 - b. **I:** Tasas de complicaciones no infecciosas (delirio, neumotórax, lesión renal aguda, arritmia...)
 - c. **C:** Control.
 - d. **O:** mortalidad, en estancia media.
2. Traducción mediante términos MESH, usando la herramienta DeCS: **P:** Intensive Care Unit inpatients with respiratory insufficiency and COVID19. **I:** Non infectious complications rate (delirium, pneumothorax, acute kidney injury, arrhythmia...) **C:** Control. **O:** Mortality rate, mean length of stay.

3. Se definen como filtros de búsqueda: estudios previos a 2019; estudios que no pertenezcan a las siguientes categorías: Revisión sistemática, Metaanálisis y Ensayo clínico aleatorizado; estudio en mayores de 18 años (adultos); y en lenguaje inglés o español.
4. Como fuentes bibliográficas, se emplea el modelo de las 6S con prioridad en Uptodate, Cochrane Library, embase, revistas con prestigio internacional reconocido como The Lancet, NEJM, Medintensiva, Intensivecare med o BMJ; y por último búsqueda a través de pubmed de estudios específicos. En los primeros se obtiene material general para contextualizar y centrar el preludeo de investigación y en los últimos actualización sobre los estudios definidos. De la búsqueda de pubmed se obtienen mediante los filtros 193 resultados con <icu inpatients and covid19 AND complications>. Se añade <...AND adults” y la búsqueda se reduce a 87 resultados.
5. Se eliminan aquellos estudios que no son estrictamente de pacientes ingresados en la UCI, cuyo objetivos son terapéuticos o que incluyen solamente complicaciones infecciosas; obteniendo 21 resultados. En la búsqueda manual en sumarios de evidencia y en revistas, se obtienen 9 resultados; siendo en total 30 estudios los utilizados para contextualizar este protocolo de investigación. Se ha usado el gesto de citas Mendeley® para su recopilación y elaboración de la bibliografía en formato Vancouver.. Se incluye como Anexo 1 el diagrama de flujo.

DISEÑO, LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, de cohorte retrospectivo sobre una base de datos prospectiva de todos los pacientes que de forma consecutiva ingresan en UCI con diagnóstico de COVID-19 entre el periodo de marzo de 2020 hasta octubre de 2021 (19 meses). Se realizará en el H. General Universitario Morales Meseguer (Murcia), en su unidad de cuidados intensivos. La elección de las variables ha sido elegida en referencia a la experiencia clínica de los investigadores, así como, a la alta prevalencia de las siguientes complicaciones: Enfermedad barotraumática (neumomediastino, neumotórax, enfisema subcutáneo), delirio, ictus, elevación de troponinas, hiperglucemia, lesión renal aguda y arritmia. Por otra parte, se ha decidido recopilar información sobre comorbilidad cardiovascular, uso de ventilación mecánica y otros tratamientos por estar relacionados con la aparición de complicaciones. Se usará el índice de comorbilidad de

Charlson, por su validez internacional, para aglutinar y perfilar a los pacientes críticos. La perspectiva de elección de variables se basa por una parte en los datos que se presupone se han recogido durante ese periodo mediante la realización de análisis clínicos, anotación en historias clínicas y su uso diario. Por otra parte, se basa en la prevalencia hallada en los estudios y su potencial relación a priori, con la aparición de complicaciones. Algunas de ellas, como el uso de anticoagulantes profiláctico, se ha escogido para evitar factores de confusión, por su relación directa con la aparición de eventos trombóticos; así como el uso de ventilación mecánica con el barotraumatismo. Se busca un estudio pragmático, que permita realizarse por personal clínico.

POBLACIÓN DIANA Y ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se determina como población diana, la población adulta española ingresada en UCI (>15 años), es decir, 40.789.920 personas según el Instituto Nacional de Estadística (18). Con un recuento de 4.890.000 personas en el periodo de estudio infectadas y una tasa de ingreso aproximada en UCI del 1% (2) (según el periodo de estudio y la variante activa), la población objetivo sería de aproximadamente de 489.000 personas. Para el cálculo y estimación del tamaño muestral se ha usado el programa de uso libre Epidat v4.0.1, usando una tasa estimada (en base a los estudios leídos, no hay ningún dato específico de la misma) de complicaciones del 50% \pm 6%, con un intervalo de confianza al 95% y un error Beta del 20%, con una precisión del 6% se determina 267 como tamaño muestral objetivo.

MUESTREO, RECLUTAMIENTO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se decide una estrategia de muestreo no probabilístico dada la necesidad de viabilidad del estudio en una UCI, eligiendo una estrategia de casos consecutivos, es decir, todos los pacientes ingresados en el periodo de estudio con los siguientes criterios de selección:

- **Inclusión:** Edad mayor a 15 años. Hipoxemia severa (definida mediante PAFI >200 o necesidad de ventilación mecánica), ingresado en UCI, con diagnóstico principal y con clínica compatible con COVID19 mediante test molecular o, en su defecto, test antigénico.

- **Exclusión:** Existencia de otra explicación principal (causa fundamental o secundaria) que no sea la infección y neumonía por COVID19 para la existencia de insuficiencia respiratoria aguda previa a su ingreso en UCI.

Se realizará reclutamiento a posteriori, mediante casos consecutivos, en Junio de 2022 Los datos se obtendrán a partir de historias clínicas (informes de ingreso, alta, evolución...), analíticas, pruebas radiográficas y datos demográficos registrados en Selene® (programa de gestión clínica de la marca Siemens). Los datos serán recogidos por sus médicos principales o por los residentes de medicina intensiva del servicio que anonimizan mediante su apunte en papel los datos buscados. Más tarde, el investigador recoge los papeles que no contienen datos identificativos y elabora la base de datos. Se incluirán en el manejo estadístico todos los pacientes reclutados.

MANEJO ESTADÍSTICO

La base de datos se elaborará en el SPSS v25.0, registrándose múltiples variables relacionadas con la literatura (más de 200 variables) de las cuales para este TFM y el desarrollo del protocolo de investigación se seleccionan las siguientes:

- **Variabes demográficas:**
 - o Edad, expresada en años.
 - o Sexo
- **Variabes independientes:**
 - o Índice de Comorbilidad de Charlson
 - o Hipertensión Arterial (si/no), según antecedente registrado en historias clínicas o se realiza diagnóstico clínico durante su ingreso en UCI.
 - o Diabetes Mellitus (si/no), según antecedente registrado en historias clínicas o se realiza diagnóstico clínico durante su ingreso en UCI.
 - o Obesidad (si/no), según antecedente registrado en historias clínicas o se realiza diagnóstico clínico durante su ingreso en UCI, definida como $IMC >30 \text{ kg/m}^2$
 - o Tabaquismo (si/no), según antecedente registrado en historias clínicas o se realiza diagnóstico clínico durante su ingreso en UCI.
 - o Cardiopatía previa (si/no), según antecedente registrado en historias clínicas o se realiza diagnóstico clínico durante su ingreso en UCI.

- EPOC(si/no), según antecedente registrado en historias clínica.
 - Enfermedad Renal Crónica (Al menos estadio G3) (si/no), según antecedente registrado en historias clínicas.
 - APACHE en las primeras 24 horas.
 - SOFAII en las primeras 24 horas.
 - Días de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI), se asume que el resto ha recibido ventilación mecánica no invasiva.
 - Tratamiento anticoagulante profiláctico.
- **VARIABLES DEPENDIENTES:**
- Complicación no infecciosa (si/no) definida por el cómputo de las siguientes: enfermedad barotraumática, enfermedad tromboembólica, arritmia, parada cardíaca, elevación de troponinas, lesión renal aguda, delirio.
 - Mortalidad en la UCI (28 días)
 - Estancia Media, expresada en días.

Dichas variables se expresarían o resumirían mediante su media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico, frecuencia y/o porcentaje dependiendo de su naturaleza. Se realiza previo a su uso la recodificación y transformación en variable cualitativa de alguna de las siguientes variables:

- Edad, transformada a grupos de edad (A, 15-60 años; B>60 años) etiquetada como g_Edad
- SOFA II, transformada en tres grupos: (A o leve, 0-6 puntos; B o moderado, 6-12; C o grave, 12-24 puntos) etiquetada como SOFAII g
- APACHE II, transformada en tres grupos (A o leve, 0-20 puntos; B o moderado, 20-42 puntos; C o grave 42-67 puntos)
- Estancia hospitalaria en UCI: <4 días considerada como A o corta estancia, de 4 a 15 días considerada como moderada estancia; y C >15 días considerada como larga estancia

Para dar respuesta a las hipótesis planteadas, se realiza el siguiente plan de trabajo estadístico:

- 1) Se realiza el test de Kolmogorov Smirnov (K-S) para comprobar la distribución de la muestra, pese a poder asumir la hipótesis de la normalidad.
- 2) Se obtienen datos demográficos mediante la herramienta de tablas cruzadas.
- 3) Se realiza análisis binarios simples mediante test estadístico, principalmente y asumiendo que el test de K-S permitiese uso de distribución paramétrica el test de Ji Cuadrado, con la corrección de Fisher si fuera necesario; la T-student para la comparación de medias en el caso del contraste de la estancia media y otras variables cuantitativas. Respecto a las variables politómicas, se utiliza el análisis de la varianza.
- 4) Dada la importante posibilidad de sesgos de confusión se realiza regresión simple, ajustada (por edad y por sexo) y múltiple mediante likelihood ratio con un intervalo de confianza del 95%.

ANÁLISIS PREVISTOS Y VIABILIDAD

Durante la realización de este proyecto de investigación se pueden presentar varias dificultades, entre ellos, los criterios de diagnóstico de la infección por SARS-COV2. Debido a la ausencia de pruebas de origen molecular, durante las primeras semanas de la pandemia, se optó por considerar diagnósticos los criterios epidemiológicos y clínicos en espera de la prueba de confirmación. Algunos de los pacientes no obtuvieron dicha confirmación.

Otras de las limitaciones es la diferencia en el tratamiento aplicado a dichos pacientes a medida que la evidencia preliminar dictaba nuevas medidas terapéuticas. La anticoagulación profiláctica es una medida que puede alterar los resultados en eventos trombóticos; o por ejemplo, como puede el uso de antiinflamatorios esteroideos a diferentes dosis alterar los perfiles glicémicos.

El sesgo temporal presenta, por tanto, varios problemas. Para ello, se podría diseñar un análisis multivariante, añadiendo la variable de profilaxis anticoagulante, y un posterior análisis de subgrupos entre aquellos pacientes de las diferentes olas o periodos de alta incidencia. Y un elemento más importante, como es la diferencia pronóstica entre

pacientes vacunados y no vacunados, en los diferentes periodos (la vacuna empezó a inocularse a partir de Diciembre de 2020).

Pese a los susodichos problemas, se trata de un estudio viable, accesible y que se puede compatibilizar con la práctica clínica diaria.

PLANIFICACIÓN Y CALENDARIO

1. Junio-Julio 2022, elaboración y diseño del proyecto de investigación
2. Agosto 2022, presentación al Comité Ético de Investigación Médica del H. U. Morales Meseguer.
3. Septiembre-Octubre 2022, recolección de datos.
4. Noviembre-Diciembre 2022, análisis estadístico y publicación de resultados preliminares.
5. Enero-Febrero 2023, publicación de datos definitiva y elaboración de comunicaciones.

Papel del Investigador principal: Recopilación de datos y análisis estadístico.

Papel del personal del servicio: Recogida de datos.

Papel del coordinador de investigación: Revisión, supervisión y comprobación de validez de datos.

ASPECTOS ÉTICOS

Desde el punto de vista ético, al tratarse de un estudio observacional no se realizará intervención alguna sobre los pacientes. No obstante, la coordinadora y el investigador principal son ambos firmantes del Código de Buenas Prácticas Científicas y recalcan en especial, en este caso, su compromiso a dar veracidad, privacidad y confidencialidad a todos los datos obtenidos. Tan solo tras depuración, siendo ya previamente anonimizados, se realizará publicación sobre el periodo y el lugar (H. U. M. M) sin posibilidad de identificar de manera externa a los pacientes, por los datos agregados. El proceso de autorización por parte del CEIM del H. Morales Meseguer está en evaluación. Se adjunta portada de dicha petición de evaluación. También se ha

tramitado la autorización de el COIR, con solicitud con numero provisional 220711124305, en espera de autorización definitiva.

MEMORIA ECONÓMICA

Este trabajo se realizará en el contexto puramente académico y con ánimo investigador, sin lucro. Los software de pago han sido obtenidos bajo el amparo de la red proporcionada por el Servicio Murciano de Salud, la Universidad Miguel Hernández o por el Servizo Galego de Saúde (Epidat). Siendo el resto de gasto el que sigue:

- Impresión de plantillas para la recolección de datos (340 hojas). 3,40 euros.
- Material de oficina (bolígrafo, papel adhesivo, etiquetas, sobres para anonimización...) 17 euros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. BMJ [Internet]. 2020;368(March):m1201. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1201>
2. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España a 5 de enero de 2022. ISCII. 2022 Jan; Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>
3. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Postgrad Med J. 2021;97(1147):312–20.
4. Goh KJ, Wong J, Tien JCC, Ng SY, Duu Wen S, Phua GC, et al. Preparing your intensive care unit for the COVID-19 pandemic: Practical considerations and strategies. Critical Care [revista en Internet] 2020 [acceso 10 de junio de 2022]; 24(2020): 1-12. 2020;1–12
5. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, Klauber J, Janssens U, Marx G, Weber-Carstens S, Kluge S, Pfeifer M, Grabenhenrich L, Welte T, Busse R. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med. 2020 Sep;8(9):853-862. doi:

- 10.1016/S2213-2600(20)30316-7. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32735842; PMCID: PMC7386882.
6. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020 Dec 14;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9. PMID: 33317589; PMCID: PMC7735177.
 7. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Djossou F, Nguyen Y, Arlet JB, Savale L, Diehl JL, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine*. 2022 Mar 25;46:101362. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101362. PMID: 35350097; PMCID: PMC8949640.
 8. Carbonell R, Urgelés S, et al; COVID-19 SEMICYUC Working Group. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Dec;11:100243. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100243. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34751263; PMCID: PMC8566166.
 9. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, Hirayama AV, Mastroiani F, Turtle CJ, Harhay MO, Legrand M, Deutschman CS. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075298; PMCID: PMC7567529
 10. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Mar 24;8(1):e35. PMID: 32232218; PMCID: PMC7096724.
 11. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, et al. de la Red de UCI Española para COVID-19. 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 (Engl Ed)*. 2020 Oct;67(8):425-437. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2020.07.003. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32800622; PMCID: PMC7357496.

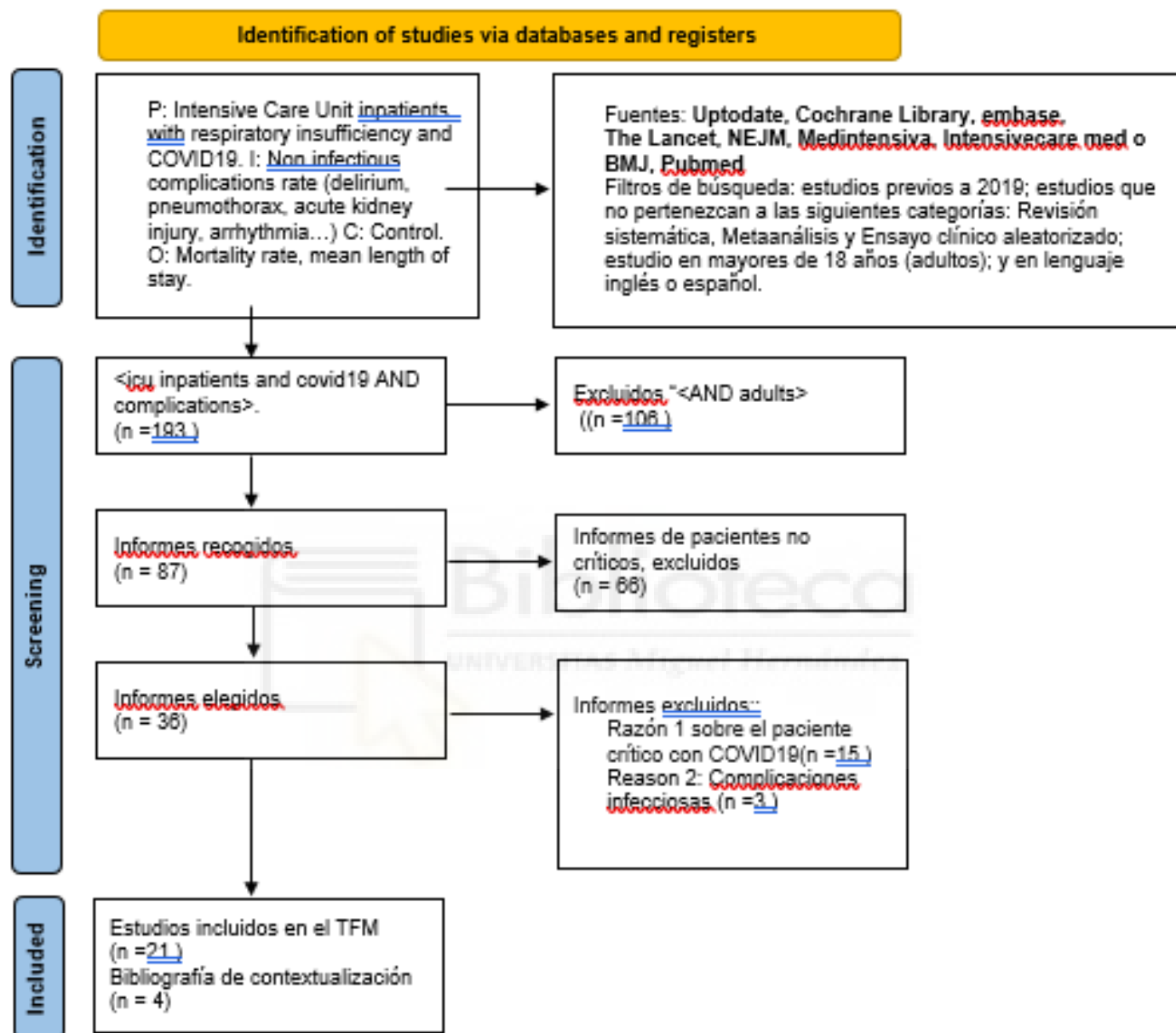
12. Pun BT, Badenes R, et al; COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):239-250. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X. Epub 2021 Jan 8. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Jan 27;; PMID: 33428871; PMCID: PMC7832119.
13. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, Weng Z, Yang L. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:131-135. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.086. Epub 2020 May 4. PMID: 32376308; PMCID: PMC7196544.
14. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):e139-e141. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.068. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32504747; PMCID: PMC7832225
15. Gameiro J, Fonseca JA, Oliveira J, Marques F, Bernardo J, Costa C, Carreiro C, Braz S, Lopes JA. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: A Portuguese cohort. *Nefrologia*. 2021 Nov-Dec;41(6):689-698. doi: 10.1016/j.nefro.2021.04.002. Epub 2021 May 14. PMID: 34007095; PMCID: PMC8120482.
16. Ng JJ, Liang ZC, Choong AMTL. The incidence of pulmonary thromboembolism in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit: a meta-analysis and meta-regression of observational studies. *J Intensive Care*. 2021 Feb 22;9(1):20. doi: 10.1186/s40560-021-00535-x. PMID: 33618760; PMCID: PMC7897892.
17. Shahsavarinia K, Rahvar G, Soleimanpour H, Saadati M, Vahedi L, Mahmoodpoor A. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in critically ill COVID-19 patients: A systematic review. *Pak J Med Sci*. 2022 Mar-Apr;38(3Part-I):730-735. doi: 10.12669/pjms.38.3.5529. PMID: 35480506; PMCID: PMC9002418.
18. Torres A, Motos A et al; CIBERESUCICOVID Project (COV20/00110, ISCIII). Methodology of a Large Multicenter Observational Study of Patients with COVID-19 in Spanish Intensive Care Units. *Arch Bronconeumol*. 2022 Apr;58

- Suppl 1:22-31. doi: 10.1016/j.arbres.2022.03.010. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35491287; PMCID: PMC9012512.
19. Jones E, Gould A, Pillay TD, Khorasane R, Sykes R, Bazo-Alvarez JC, et al. Subcutaneous Emphysema, Pneumomediastinum, and Pneumothorax in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Explor*. 2020;2(9):e0210.
 20. Amir E, Fatemeh J, Neda P, Ali A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med* [Internet]. 2020;8(1):e35–e35. Available from: <http://europepmc.org/article/MED/32232218><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232218>
 21. Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, et al. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J*. 2021;15(7):779–87.
 22. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):1–9.
 23. Cumpstey AF, Oldman AH, Smith AF, Martin D, Grocott MPW. Oxygen targets in the intensive care unit during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(9).
 24. Report MW. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. 2020;69:343-346. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–6.
 25. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: A multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):1–11.
 26. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020
 27. Ahlström B, Frithiof R, Hultström M, Larsson IM, Strandberg G, Lipcsey M. The swedish covid-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(4):525–33. Napodano C,

- Pocino K, Stefanile A, Marino M, Miele L, Gulli F, et al. COVID-19 and hepatic involvement: The liver as a main actor of the pandemic novel. *Scand J Immunol.* 2021;93(3).
28. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia.* 2020;75(10):1340–9.
29. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–8



PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

1-IDENTIFICACIÓN DEL PROTOCOLO

Versión/fecha: febrero 2021.

Anexo 2. Solicitud CEIM

2- TÍTULO DEL PROTOCOLO

“ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS EN PACIENTES CRITICOS CON NEUMONÍA COVID-19”.

3-IDENTIFICACIÓN DEL INVESTIGADOR

- Investigador principal: Guillermo Martínez Martín, graduado en Medicina por la Universidad de Murcia, estudiante actual del Máster Universitario de Investigación en Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández. Residente de Medicina Intensiva (R2) del H. U. Morales Meseguer.

- Investigador coordinador del Trabajo fin de Máster: Eva María de Miguel Balsa. Especialista en Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Elche.

- Investigador colaborador, Andrés Carrillo Alcaraz, Especialista en Medicina Intensiva. Jefe de servicio del H. U. Morales Meseguer.

4-PROMOTOR

Guillermo Martínez Martín como investigador principal.

5-RESUMEN DEL PROTOCOLO.

1. Identificación del promotor y dirección: Guillermo Martínez Martín, Residente de Medicina Intensiva (R2) del H. U. Morales Meseguer.
2. Título del estudio: “ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS EN PACIENTES CRITICOS CON NEUMONÍA COVID-19”.
3. Código:
4. Investigador principal y dirección: Guillermo Martínez Martín, Residente de Medicina Intensiva (R2) del H. U. Morales Meseguer.
5. Centros donde se prevé realizar el estudio: Hospital Morales Meseguer.
6. CEIM de referencia y centros participantes: Hospital Morales Meseguer. Área IV.
7. Objetivo principal: Analizar la incidencia las complicaciones no infecciosas y descripción de estas en los pacientes hipoxémicos por COVID 19 en la UCI del H. U. Morales Meseguer

8. Diseño del estudio: Estudio observacional retrospectivo basado en una cohorte prospectiva elaborada por el servicio de UCI del H. Morales Meseguer. Se realiza muestreo de casos consecutivos, tras la recolección de datos se ha anonimizado de tal forma que el investigador principal desconoce datos de identificación individual.
9. Enfermedad o trastorno en estudio: Complicaciones no infecciosas propias del enfermo crítico por COVID19, clasificadas en barotrauma (neumotórax, enfisema subcutáneo o neumomediastino, enfermedad tromboembólica (Trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar), neurológica (delirio, accidente cerebrovascular), cardiológica (arritmias, paradas cardiorrespiratorias, elevación de troponinas), renal (daño renal agudo) y endocrinológicas (hiperglucemia).
10. Datos de medicamentos objeto de estudio. No se usarán medicamentos específicos, sí datos de uso de ciertas terapias (Ventilación mecánica invasiva, por ejemplo)
11. Población en estudio y número total de sujetos. Se ha considerado como población diana los pacientes COVID ingresados en la UCI durante el periodo Marzo 2020-Septiembre 2021. Sujetos previstos 335.
12. Calendario. Julio 2022 a septiembre 2022.
13. Fuente de financiación: No posee.

(PRIMERAS DOS PAGINAS DEL INFORME)

