



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**Evaluación del impacto en la mortalidad en UCI del
tratamiento antiviral y coadyuvante con corticosteroides en
pacientes con gripe grave y COVID-19**

Autor

Gerard Moreno Muñoz

Tutor

Francisco Álvarez Lerma

Directores

Alejandro Hugo Rodríguez Oviedo

Emilio Díaz Santos

Barcelona, 2022

A mis padres, por su amor incondicional.

A mi hermano, por ser mi ejemplo.

A mi pareja, por ser mi mejor amiga, mi confidente y la mejor compañera de viaje en la vida.

A mi amigo más fiel.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas e instituciones a las que el autor quiere mostrar su más sincero agradecimiento.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis padres, por la vida, y por enseñarme a vivirla de una forma humilde y agradecida. Habéis creído en mí sin cesar y me habéis dado fuerza para cumplir mis metas. Agradecerle también a mi hermano, por hacer siempre de hermano mayor, por cuidarme y por su leal e inquebrantable confianza en mí. Siempre habéis estado a mi lado cuando más lo he necesitado, jamás lo olvidaré. A mi pareja le debo infinita gratitud, por ser una persona maravillosa que cada día nos brinda con su amor y generosidad quien, además, me ha acompañado durante los años de investigación y ha sabido hacerme sonreír y alentarme en los momentos en los que flaqueaban las fuerzas.

Agradezco profundamente a los honorables directores de la presente tesis, los Doctores Alejandro Rodríguez Oviedo y Emilio Díaz Santos, quienes han prestado su valioso tiempo en guiarme, enseñarme, aconsejarme y hacerme crecer en el ámbito de la investigación. Sin vuestro destacado apoyo no habría sido posible alcanzar mis objetivos científicos. En especial, mi más honesta gratitud al Doctor Alejandro Rodríguez por transmitirme su excelencia en el trabajo. Apostó por mí y me animó a construir mi carrera en investigación, trabajando cada día conmigo codo con codo, transmitiéndome tantos sabios consejos y conocimientos que aliviaron considerablemente todas las adversidades que surgieron en este intenso recorrido. Ha sido mi referente en el campo de la medicina intensiva y la investigación científica, le reconozco especial admiración y agradecimiento. Al respetado Doctor Francisco Álvarez Lerma, mi tutor, quién también me facilitó acertados consejos para afrontar la culminación de esta labor.

Quiero agradecer profundamente a cada uno de los investigadores que han formado parte de los Grupos de Trabajo de la gripe grave y la COVID-19 respaldados por la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), por su gran esfuerzo y afán en hacer posible la materialización de ambos registros fundamentales para el desempeño de los estudios científicos que determinan la presente tesis doctoral. Especialmente, por vuestro cometido y por velar por los pacientes y sus familiares en momentos tan arduos de pandemia.

Doy gracias a la Doctora María Amparo Bodí Saera, por confiar en mí permitiéndome ser parte de su gran equipo, para formarme y crecer como el médico intensivista que soy a día de hoy. Con

su tenacidad me ha instruido e inculcado los valores para conseguir el éxito en mi profesión. Finalmente, agradezco a cada uno de mis compañeros del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Joan XXIII por su apoyo y el mérito de ser brillantes profesionales con los que puedo compartir cada día de trabajo. En ellos he hallado compañía, amistad y alegrías como parte de nuestro arduo pero enriquecedor entorno laboral.

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico
ARN: ácido ribonucleico
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
COVID-19: Coronavirus disease 2019
SDMO: síndrome de disfunción multitorgánica
SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo
HA: hemaglutinina
NA: neuraminidasa
PB1: polimerasa básica 1
OMS: Organización Mundial de la Salud
SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
MERS: síndrome respiratorio de Oriente Medio
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
NP: nucleoproteína
PB2: polimerasa básica
PA: polimerasa ácida
M: proteína de matriz
NS: proteínas no estructurales
S: proteína spike
VMI: ventilación mecánica invasiva
CDC: Centers for Disease Control and prevention
IMC: índice de masa corporal
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
SIDA: Síndrome inmunodeficiencia adquirida
SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina
NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica
SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
IAPA: influenza-associated pulmonary aspergillosis
PaO₂: presión arterial de oxígeno
V/Q: ventilación/perfusión
CAPA: COVID-19-associated pulmonary aspergillosis
VMNI: ventilación mecánica no invasiva
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Vt: Volumen tidal/corriente

PEEP: Positive end-expiratory pressure

NAIs: Inhibidores de la neuraminidasa

IDSA: Infectious Diseases Society of America

ECA: ensayos clínicos aleatorizados

rt-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction

OR: Odds ratio

IC: intervalo de confianza

OAF: oxigenoterapia de alto flujo

FDA: Food and Drug Administration

SARS: severe acute respiratory syndrome

IL-6: interleucina-6

JAK: janus quinasa

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

PCR: proteína C reactiva

GETGAG: Grupo Español de Trabajo de Gripe A grave

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

RIC: rango intercuartílico

subHR: subdistribution hazard ratio o subdistribución de función de riesgo

PSM: Propensity score matching

CIF: función de incidencia acumulada

PaO₂/FiO₂: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno

DE: desviación estándar

ICC: coeficiente de correlación interclase

VI: valor de información

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales diferencias estructurales y del ciclo vital entre los virus influenza y el SARS-CoV-2.	35
Tabla 2. Principales factores de riesgo de desarrollar infección grave o complicada por influenza o COVID-19.	37
Tabla 3. Manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19 grave.	48
Tabla 4. Estrategias de manejo del SDRA.	51
Tabla 5. Principales tratamientos antivirales de la influenza.	53
Tabla 6. Comparación de las características basales de la población en función de haber recibido tratamiento antiviral con oseltamivir.	85
Tabla 7. Factores asociados de forma independiente con la administración tardía de oseltamivir.	90
Tabla 8. Características basales de la población no emparejada y emparejada tras PSM en ambos grupos de tratamiento antiviral.	93
Tabla 9. Comparación de las características clínicas entre el grupo de corticosteroides y el grupo que no recibió terapia con corticosteroides.	97
Tabla 10. Regresión logística binaria con los factores asociados a la administración de corticosteroides.	98
Tabla 11. Regresión logística binaria para identificar los factores asociados con la mortalidad en UCI.	99
Tabla 12. Características al ingreso de las cohortes expuestas a corticosteroides y sin corticosteroides, antes y después del emparejamiento con PSM.	101

Tabla 13. Parámetros respiratorios en los pacientes con SDRA asociados a COVID-19 de acuerdo con la severidad del SDRA.	104
Tabla 14. Descripción del uso de corticosteroides en los pacientes con SDRA asociado a enfermedad COVID-19 con ventilación mecánica invasiva.	105
Tabla 15. Análisis multivariado de los factores asociados de forma independiente con el uso de corticosteroides.	106
Tabla 16. Características basales de los grupos según el tratamiento con corticosteroides antes y después del emparejamiento con PSM.	107
Tabla 17. Análisis multivariado para identificar los factores de riesgo asociados con la mortalidad en UCI en la cohorte emparejada.	109
Tabla 18. Análisis de sensibilidad por subgrupos emparejados comparando la proporción de mortalidad en UCI ajustada por multiplicidad.	113
Tabla 19. Resumen de los objetivos secundarios del estudio.	117
Tabla 20. Características clínicas de la población general y distribuida por fenotipos clínicos.	120
Tabla 21. Diferencias entre grupos de tratamiento con corticosteroides en el fenotipo A.	121
Tabla 22. Diferencias entre grupos de tratamiento con corticosteroides en el fenotipo B.	122
Tabla 23. Diferencias entre grupos de tratamiento con corticosteroides en el fenotipo C.	123

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Línea temporal de las pandemias por influenza y SARS-CoV-2 en el último siglo.	23
Figura 2. Incidencia acumulada durante los dos primeros años de pandemia por COVID-19.	29
Figura 3. Estructura del virus influenza.	31
Figura 4. Estructura del virus SARS-CoV-2.	32
Figura 5. Representación gráfica del ciclo vital de los virus influenza y SARS-CoV-2.	34
Figura 6. Interacción entre el virus influenza, huésped y las bacterias responsables de la superinfección bacteriana.	40
Figura 7. Mecanismos de insuficiencia respiratoria hipoxémica en la COVID-19.	44
Figura 8. Mecanismos inflamatorios del daño del epitelio pulmonar, lesión endotelial y coagulopatía asociada a COVID-19.	45
Figura 9. Diagrama de flujo de la primera fase del análisis para evaluar la efectividad del tratamiento antiviral.	84
Figura 10. Análisis de supervivencia ajustado por factores de confusión evaluando la efectividad del tratamiento antiviral con oseltamivir.	86
Figura 11. Análisis de supervivencia ajustado con regresión de Cox estratificada de acuerdo al tratamiento antiviral precoz, tardío o sin antiviral.	87
Figura 12. Diagrama de flujo de la segunda fase del análisis para evaluar la comparación del tratamiento con oseltamivir precoz y tardío.	88

Figura 13. Tiempos del curso de la enfermedad por gripe de acuerdo con la administración de tratamiento antiviral con oseltamivir precoz o tardío.	89
Figura 14. Análisis multivariado con los factores de riesgo asociados de forma independiente con la mortalidad en UCI.	91
Figura 15. Modelo de Cox causa-específica para la mortalidad en UCI ajustado por factores de confusión.	94
Figura 16. Análisis de supervivencia de riesgos competitivos con modelo de Fine-Gray ajustado para mortalidad en UCI (gráfico A) y para alta de la UCI vivo (gráfico B).	95
Figura 17. Análisis de mortalidad por subgrupos de acuerdo con la administración de corticosteroides.	99
Figura 18. Gráfico de supervivencia ajustado con regresión de Cox estratificada de acuerdo a la administración de corticosteroides.	102
Figura 19. Análisis de riesgos competitivos ajustado realizado con la regresión de Fine-Gray.	102
Figura 20. Regresión de Cox causa-específica tiempo-dependiente ajustada para mortalidad en UCI.	111
Figura 21. Gráfico de supervivencia del modelo de Cox causa-específica tiempo-dependiente para mortalidad en UCI estratificada por subgrupos de tratamiento con corticosteroides.	112
Figura 22. Análisis de sensibilidad por subgrupos mediante modelo de Cox tiempo-dependiente, investigando la asociación del tratamiento con corticosteroides y la mortalidad en UCI en los distintos subgrupos ajustados por multiplicidad.	114
Figura 23. Gráficos de supervivencia del análisis por subgrupos pre-especificados.	115
Figura 24. Gráficos de supervivencia del análisis por subgrupos post-hoc.	116

Figura 25. Análisis de riesgos competitivos de los días libres de ventilación mecánica a los 28 días.	118
Figura 26. Análisis de supervivencia en el fenotipo A mediante la regresión de Cox ponderada (gráfico A) y la regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos (gráfico B), estratificados según el tratamiento con corticosteroides y sin corticosteroides.	126
Figura 27. Análisis de supervivencia en el fenotipo B mediante la regresión de Cox ponderada (gráfico A) y la regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos (gráfico B), estratificados según el tratamiento con corticosteroides y sin corticosteroides.	127
Figura 28. Análisis de supervivencia en el fenotipo C mediante la regresión de Cox ponderada (gráfico A) y la regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos (gráfico B), estratificados según el tratamiento con corticosteroides y sin corticosteroides.	128

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	16
Summary	18
1. INTRODUCCIÓN	20
<hr/>	
1.1 Marco histórico y epidemiológico de la influenza y la COVID-19	22
1.1.1 Pandemia por influenza de 1918: gripe española	24
1.1.2 Pandemia por influenza de 1957: gripe asiática	25
1.1.3 Pandemia por influenza de 1968: gripe aviar	26
1.1.4 Pandemia por influenza de 2009: gripe porcina	26
1.1.5 Pandemia por virus SARS-CoV-2: enfermedad COVID-19	27
1.2 Estructura y ciclo vital de los virus influenza y SARS-CoV-2	30
1.2.1 Virus influenza	30
1.2.2 Virus SARS-CoV-2	32
1.2.3 Ciclo vital	33
1.3 Fisiopatología y manifestaciones clínicas	35
1.3.1 Virus influenza	35
<i>1.3.1.1 Neumonía viral y SDRA secundario</i>	<i>36</i>
<i>1.3.1.2 Sepsis por influenza</i>	<i>38</i>
<i>1.3.1.3 Neumonía viral y co-infección bacteriana respiratoria</i>	<i>38</i>
<i>1.3.1.4 Infección bacteriana respiratoria secundaria / Superinfección</i>	<i>39</i>
1.3.2 Virus SARS-CoV-2	42
<i>1.3.2.1 Neumonía viral por COVID-19</i>	<i>42</i>
<i>1.3.2.2 SDRA-asociado a COVID-19</i>	<i>46</i>
<i>1.3.2.3 Neumonía viral y co-infección bacteriana respiratoria</i>	<i>47</i>
<i>1.3.2.4 Manifestaciones extra pulmonares</i>	<i>48</i>
<i>1.3.2.5 Infección bacteriana respiratoria secundaria / Superinfección</i>	<i>49</i>
1.4 Tratamiento	50
1.4.1 Influenza grave	50
<i>1.4.1.1 Vacunación</i>	<i>50</i>
<i>1.4.1.2 Tratamiento de soporte</i>	<i>50</i>
<i>1.4.1.3 Tratamiento farmacológico</i>	<i>52</i>

1.4.1.3.1	Antivirales	52
1.4.1.3.2	Tratamiento adyuvante inmunomodulador	56
1.4.1.3.3	Tratamiento de la co-infección	57
1.4.2	Virus SARS-CoV-2	57
1.4.2.1	Vacunación	57
1.4.2.2	Tratamiento de soporte	58
1.4.2.3	Tratamiento farmacológico	59
1.4.2.3.1	Tratamiento antiviral	59
1.4.2.3.2	Tratamiento antiinflamatorio/inmunomodulador	60
1.4.2.3.2.1	Corticosteroides	60
1.4.2.3.2.2	Inhibidores de los receptores de la interleucina (IL)-6.	62
1.4.2.3.2.3	Inhibidores de la janus quinasa (JAK)	63
2.	JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL	64
<hr/>		
3.	HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL	65
<hr/>		
4.	OBJETIVOS	66
<hr/>		
4.1	Objetivo principal	66
4.2	Objetivos secundarios	67
5.	METODOLOGÍA	68
<hr/>		
5.1	Estudio 1	68
5.1.1	<i>Diseño del estudio</i>	68
5.1.2	<i>Criterios de inclusión de los participantes</i>	68
5.1.3	<i>Criterios de exclusión de los participantes</i>	68
5.1.4	<i>Recopilación de datos</i>	69
5.1.5	<i>Definiciones</i>	69
5.1.6	<i>Análisis estadístico</i>	70
5.2	Estudio 2	72

5.2.1	<i>Diseño del estudio</i>	72
5.2.2	<i>Criterios de inclusión de los participantes</i>	72
5.2.3	<i>Criterios de exclusión de los participantes</i>	72
5.2.4	<i>Recopilación de datos</i>	72
5.2.5	<i>Definiciones</i>	73
5.2.6	<i>Análisis estadístico</i>	74
5.3	Estudio 3	76
5.3.1	<i>Diseño del estudio</i>	76
5.3.2	<i>Criterios de inclusión de los participantes</i>	76
5.3.3	<i>Criterios de exclusión de los participantes</i>	76
5.3.4	<i>Recopilación de datos</i>	76
5.3.5	<i>Definiciones</i>	77
5.3.6	<i>Análisis estadístico</i>	77
5.4	Estudio 4	80
5.4.1	<i>Diseño del estudio</i>	80
5.4.2	<i>Criterios de inclusión de los participantes</i>	80
5.4.3	<i>Criterios de exclusión de los participantes</i>	80
5.4.4	<i>Recopilación de datos</i>	81
5.4.5	<i>Definiciones</i>	81
5.4.6	<i>Análisis estadístico</i>	81
6.	RESULTADOS	84
<hr/>		
6.1	Estudio 1	84
6.2	Estudio 2	96
6.3	Estudio 3	103
6.4	Estudio 4	119
7.	DISCUSIÓN	129
<hr/>		
8.	CONCLUSIONES	147
<hr/>		

9. LÍNEAS DE FUTURA INVESTIGACIÓN	148
<hr/>	
10. BIBLIOGRAFÍA	151
<hr/>	
11. ANEXOS	165
<hr/>	
11.1 Publicación 1	165
11.2 Publicación 2	176
11.3 Publicación 3	189
11.4 Publicación 4	204
11.5 Publicación 5	214
11.6 Publicación 6	223
11.7 Publicación 7	234
11.8 Publicación 8	248
11.9 Publicación 9	260

RESUMEN

La gripe y la COVID-19, enfermedades infecciosas causadas por los virus respiratorios influenza y SARS-CoV-2, son un problema mayor de salud pública a nivel mundial ya que han sido responsables de pandemias catastróficas para la humanidad a lo largo de la historia y conllevan una gran morbilidad, especialmente en aquellos pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con neumonía viral. A pesar de los avances para su detección precoz, medidas preventivas como la vacunación y mejoras en el tratamiento de soporte, sus tasas de fatalidad siguen siendo inaceptablemente elevadas. Por ello, es imperativo determinar qué terapias pueden mejorar el pronóstico de los pacientes que sufren dichas enfermedades en sus formas más severas.

En acorde con dichas premisas, se ha propuesto la justificación de la presente tesis doctoral, con el fin de identificar estrategias de tratamiento que puedan impactar en la mortalidad de los pacientes críticos con gripe grave y COVID-19. La investigación se ha centrado en estudiar la efectividad del tratamiento antiviral con oseltamivir en los pacientes con gripe grave, así como en evaluar el impacto en la mortalidad en UCI del tratamiento coadyuvante con corticosteroides en pacientes con neumonía por gripe y COVID-19.

La investigación se respalda con la evidencia científica arrojada por cuatro artículos publicados en revistas científicas de interés en el ámbito de la medicina intensiva. Los datos obtenidos prospectivamente para la realización de los estudios han procedido de dos fuentes distintas. La primera, del registro español de gripe grave y, la segunda de la base de datos del registro español de pacientes críticos con COVID-19, ambos promovidos por los grupos de trabajo respectivos de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y de Unidades Coronarias (SEMICYUC). Los dos registros, de carácter epidemiológico, han permitido la culminación de los cuatro proyectos observacionales multicéntricos a nivel nacional. La metodología llevada a cabo de cada estudio fue rigurosa, con el fin de tratar de controlar y disminuir los diferentes sesgos derivados de la naturaleza observacional de la investigación.

Los principales resultados revelaron que el tratamiento con oseltamivir reduce la mortalidad en UCI de los pacientes con gripe grave, siendo especialmente beneficioso si se administra de forma precoz. En contraposición, el tratamiento coadyuvante con corticosteroides incrementó la mortalidad en los pacientes con neumonía por gripe. Respecto a la COVID-19, el tratamiento con corticosteroides se asoció con un efecto tiempo-dependiente en la supervivencia, con beneficio

inicial, mientras que su administración resultó desfavorable a largo plazo. Asimismo, el efecto de los corticosteroides en la mortalidad varió en función de ciertos subgrupos o fenotipos clínicos, lo que genera nuevas hipótesis y plantea la posibilidad de que la efectividad del tratamiento podría depender de su respuesta inmunológica individual por la infección viral.

Dentro de este marco, nuestros hallazgos abogan por promover futuras líneas de investigación clínica encaminadas a una medicina personalizada de mayor precisión en la COVID-19, dirigidas a la identificación de conjuntos de pacientes que puedan obtener claros beneficios clínicos derivados del tratamiento con corticosteroides sin que se asocien, posteriormente, con resultados desfavorables.

SUMMARY

Flu and COVID-19, infectious diseases caused by influenza and SARS-CoV-2 respiratory virus, are a major public health problem worldwide due to their capacity of developing catastrophic pandemics for humanity thorough history leading to significant morbimortality, especially in those patients who need intensive care unit (ICU) admission due to viral pneumonia. Despite the advances for early diagnosis, preventive measures with vaccination and improvements in supportive care, the case fatality rates are unacceptably high. Therefore, it is imperative to determine which therapies can improve outcomes among patients who suffer these diseases in their most severe scene.

In accordance with the aforementioned premises, the current doctoral thesis is warranted in order to identify which medical treatment strategies may impact on ICU mortality in critically ill patients with severe influenza and COVID-19. The research has focused on assessing the effectiveness of antiviral treatment with oseltamivir in severely ill patients with influenza, as well as evaluating the impact of adjuvant corticosteroids on mortality in patients admitted to the ICU both for influenza and COVID-19 pneumonia.

The investigation is supported by the accomplishment of four articles published in scientific journals of interest in the field of the intensive care medicine. The research data was prospectively obtained from two different sources. The former, came from the Spanish registry of severe influenza and, the latter, from the Spanish database of critical COVID-19 patients, both endorsed by the respective working groups of the Spanish Society of Intensive Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Both epidemiological registries, permitted the four projects to be performed through nationwide multicenter observational studies. The implemented methodology in each study was rigorous in order to control and reduce different biases derived from the observational nature of the research

The main results showed that oseltamivir treatment reduced ICU mortality of critically ill patients with severe influenza and the treatment was especially beneficial when administered early. Conversely, adjuvant corticosteroid treatment increased ICU mortality among patients with influenza pneumonia. Regarding to COVID-19 disease, corticosteroid treatment was associated with time-dependent effects on ICU survival, with short-term benefit, although the treatment resulted in detrimental effects in long-term. In fact, the effects of corticosteroids on mortality varied across some subgroups or clinical phenotypes, which generates new hypothesis and raises

the possibility that the effectiveness to treatment could depend on the individual host immune response to the viral infection.

In this setting, our findings advocate encouraging future clinical research focused on a more precise and personalized medicine for COVID-19 patients, aimed to identify sets of patients in whom corticosteroid treatment yield clear benefits without unfavorable outcomes in long-term.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades virales constituyen una de las causas infecciosas más frecuentes de morbimortalidad en humanos. Los virus son partículas pequeñas (20-250 nanómetros, tamaño muy inferior al de las bacterias) que contienen un código genético de ácido nucleico, ya sea ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), encapsuladas en una vesícula de proteínas denominada cápside (1).

Dichos patógenos carecen de los sistemas enzimáticos productores de energía necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, indispensables para su crecimiento y multiplicación, como los que poseen las células procariotas o eucarióticas. Por esta razón, no se pueden replicar por sí solos y necesariamente deben utilizar los sistemas de las células que infectan para poder hacer copias de sí mismos. En consecuencia, los virus se definen como parásitos genéticos intracelulares obligados. Los componentes virales sintetizados dentro de las células infectadas se ensamblan formando partículas virales maduras (viriones) que son liberadas de la célula, de esta forma dañando o produciendo la muerte celular del huésped.

Los virus se han encontrado en todos los ecosistemas de la Tierra siendo capaces de afectar a cualquier ser vivo incluyendo seres humanos, animales, vegetales, hongos y bacterias. El impacto de las enfermedades virales en la historia de la humanidad es colosal. Aunque no existen registros de las epidemias producidas por virus en las épocas Antigua y Edad Media, hay evidencias arqueológicas en momias del Antiguo Egipto y grabados en esquelas que mostraron lesiones sugestivas de viruela y poliomielitis. La rabia y la influenza también afectaron a las antiguas civilizaciones, aunque el concepto de enfermedad infecciosa no existía, y sus síntomas se atribuían bien a efectos de los planetas o bien al enojo de los dioses ante la conducta humana. Hipócrates, médico griego y padre de la Medicina, ya realizó diversas referencias sobre muchas enfermedades infecciosas aportando información sobre la naturaleza de las infecciones, higiene, epidemiología, respuesta inmunitaria y hasta descripciones detalladas de una enfermedad infecciosa respiratoria que, posteriormente, sería reconocida por muchos científicos como la primera epidemia de gripe conocida (2).

Sin embargo, no fue hasta el año 1796, cuando el pionero de la Virología Edward Jenner desarrolló la primera vacuna contra la viruela, enfermedad viral que causó su primera epidemia reportada en 1350 AC. y fue devastadora en la Europa del siglo XVIII (3). Entrados en el siglo XIX, un discípulo de Louis Pasteur llamado Charles Chamberlain, desarrolló un filtro de

porcelana que permitía retener las bacterias, pero no a otros agentes más pequeños, surgiendo una de las definiciones primitivas de virus filtrables. En los años siguientes, en 1892-1898, Dimitri Ivanovsky y Martinus Beijerinck usaron los filtros desarrollados por Chamberlain y presentaron sus investigaciones sobre el agente del *mosaico del tabaco*, enfermedad que afectaba a las hojas del tabaco (4). El fundamento de su fascinante descubrimiento fue que ese nuevo agente (un virus), podía atravesar los filtros siendo capaz de enfermar a las plantas de tabaco previamente sanas. Además, postuló que esa forma sub-microscópica de vida se convertía en parte del metabolismo celular. Por ello, el descubrimiento del virus del mosaico del tabaco se reconoce como el inicio de la Virología como ciencia.

El desarrollo de la microscopía electrónica en 1930 permitió aclarar en gran parte el misterio de muchos agentes infecciosos e iniciar la investigación con cultivos celulares libres de bacterias gracias a los avances con los tratamientos antibióticos hasta que, finalmente, Seller y Enders consiguieron replicar el primer virus en un cultivo el 1948. Estos avances en la Virología junto con el modelo de la doble hélice de ADN propuesto por Watson y Crick en 1953, sentaron las bases de la Biología Molecular, ciencia fundamental para el desarrollo de exquisitas técnicas moleculares durante el siglo XX y XXI para identificar, clonar y amplificar el material genético de los virus, permitiendo extraordinarios avances en la identificación de las enfermedades virales.

El advenimiento de las técnicas de diagnóstico molecular altamente sensibles y rápidas han optimizado la capacidad para detectar muchos patógenos virales que, a menudo conducen a infecciones graves y/o fatales que requieren el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En la actualidad, se conoce una gran multitud de virus que pueden llegar a causar enfermedad crítica a nivel mundial, con un espectro amplio de afectación clínica causando patología del tracto inferior de las vías respiratorias, afectación del sistema nervioso central, fiebres hemorrágicas o shock con síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), entre otras (5). En particular, los virus respiratorios se han llegado a detectar entre un 18-53% de pacientes críticos con infecciones graves del tracto respiratorio inferior, siendo el virus influenza el agente más comúnmente aislado (5,6). Notablemente, dicho virus ha dejado huella en la historia a través de demoledoras epidemias y pandemias. El reciente surgimiento del nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 a principios de diciembre de 2019 en Wuhan (China), causante de una desoladora pandemia ya conocida globalmente como enfermedad COVID-19 (7), ha supuesto un duro golpe a nivel mundial poniendo de manifiesto la vulnerabilidad del ser humano ante nuevas e inesperadas enfermedades virales.

La comunidad científica debe estar preparada para futuras pandemias debido a que el momento de aparición y el patógeno que provocará la próxima pandemia son impredecibles. Dentro de los

planes de preparación, se encuentran ante todo las intervenciones no farmacológicas de prevención como el control de la transmisión del patógeno de persona a persona, detección precoz de pruebas rápidas de diagnóstico, junto con el rastreo de contactos, aislamiento en los casos infectados, así como medidas de distanciamiento social con el fin de evitar la disrupción de la salud pública. Pero, además, es vital disponer de tratamientos farmacológicos eficaces ya sean antibióticos, antivirales u otras medicaciones coadyuvantes una vez la enfermedad ya se ha diseminado a nivel global (8).

En consecuencia, dichas premisas han generado el planteamiento de esta tesis, desde el punto de vista de la Medicina Intensiva, enfocado a las dos infecciones virales pandémicas más importantes en nuestro medio, con el propósito de evaluar la efectividad de los tratamientos médicos más utilizados en el manejo de la influenza grave y de la enfermedad COVID-19.

1.1 Marco histórico y epidemiológico de la influenza y la COVID-19

El término epidemia se refiere a un aumento, a menudo repentino, en el número de casos de una enfermedad por encima de lo que normalmente se espera en esa población y en esa zona, mientras que se denomina pandemia a una epidemia que se ha extendido por varios países o continentes, y que suele afectar a un gran número de personas (9). Indudablemente, el virus influenza es una amenaza global para la salud humana debido a que es capaz de producir epidemias estacionales de gripe infectando entre 3-5 millones de personas, llegando a producir la muerte estimada de entre 291.000-645.000 personas al año (10). Asimismo, no sólo es responsable de generar epidemias anuales, sino que en el último centenario ha plagado la humanidad siendo el culpable de hasta cuatro pandemias.

Se desconoce el momento exacto en el que el virus influenza comenzó a infectar a los humanos. Hipócrates, en su libro "Book of Epidemics" (412 AC), describió una epidemia de invierno caracterizada por la infección de las vías respiratorias altas compatible con un síndrome similar al de influenza al que se refirió como la "tos de Perinthus" (11,12). El nombre "Influenza" se originó en Italia el siglo XV, a partir de una epidemia atribuida a la "influencia de las estrellas", que arrasó Europa y afectó en Asia y África, según algunos autores (11). No obstante, muchos historiadores coinciden en que la primera pandemia con documentos fiables de influenza se desarrolló hace 500 años, en el 1510, cuando se propagó desde África hasta Europa, época en la que ésta aún se estaba recuperando de la despoblación masiva causada por la peste bubónica (13). En los siguientes años, se describieron otras dos pandemias por influenza en 1557 y 1580. Para los observadores de finales del siglo XVI, la influenza llegó a ser reconocida como una enfermedad con síntomas clínicos consistentes en fiebre, dolor de cabeza, tos y mialgia, con

complicaciones que incluyeron neumonía, casos fatales en embarazadas y a sus fetos, lactantes y niños pequeños, así como a los más ancianos.

La “gripe rusa” que ocurrió entre los años 1889 y 1893, ha sido considerada como la primera pandemia bien documentada y se cree que pudo ser causada por el virus influenza H3N8 (13). Veinticinco años después, en 1918-1919 se produjo quizá la que se conoce como la pandemia por influenza más devastadora de la historia y a la que siguieron otras tres pandemias en los últimos 100 años, siendo la última de ellas la del 2009. Recientemente, el mundo ha sufrido la más reciente y catastrófica pandemia por enfermedad viral por el emergente coronavirus SARS-CoV-2 (Figura 1). Dada su importancia epidemiológica, se describen a continuación con más detalles las últimas cuatro pandemias de influenza seguida de la pandemia por COVID-19.

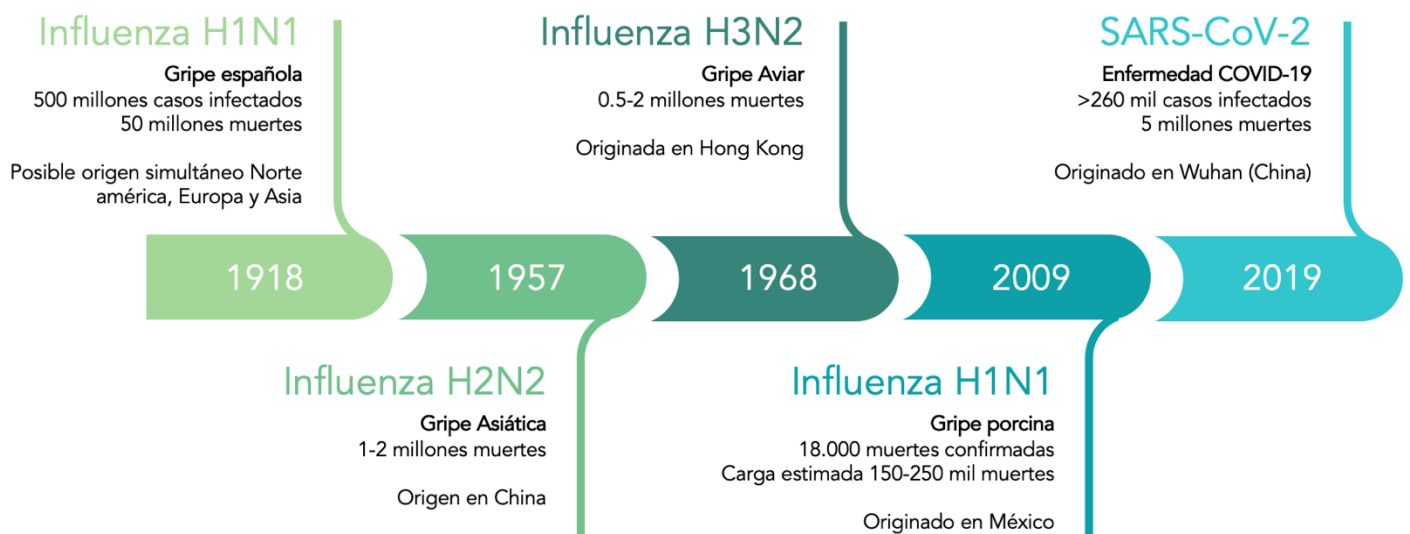


Figura 1. Línea temporal de las pandemias por influenza y SARS-CoV-2 en el último siglo.

1.1.1 Pandemia por influenza de 1918: gripe española

Sin duda alguna, la gripe española ha constituido una de las pandemias más desoladoras, considerándose incluso como el “holocausto médico” más importante de la historia, causando 500 millones de infecciones (un tercio de la población mundial en aquel momento) y 50 millones de muertes estimadas (11).

Hoy en día, aún siguen existiendo numerosas preguntas en relación a la gripe española como, por ejemplo, su origen. Se postula que el virus influenza H1N1 se propagó de una forma más o menos simultánea en tres áreas geográficas distintas (Europa, Asia y Norte América) en un periodo de un año, aunque la primera oleada se describió mejor en Estados Unidos (14). De hecho, existe consenso en que los primeros brotes descritos en reportes médicos fueron en marzo del 1918 en campos militares de Kansas (15). Las condiciones de la Primera Guerra Mundial (el hacinamiento y movimiento global de tropas) facilitaron que el virus pudiera propagarse por Estados Unidos y que, con el transporte de tropas americanas a los campos de batalla en Francia, se extendiera gradualmente en toda Europa y al resto del mundo (16). Durante un periodo de nueve meses, el virus se propagó en forma de tres oleadas distintas, siendo especialmente fatal la segunda.

La mortalidad de la gripe epidémica habitualmente sigue un patrón de letalidad en forma típica de “U”, con mayores tasas de muertes en los más jóvenes (< 5 años) y más longevos (> 65 años). No obstante, la pandemia de 1918-1919 presentó una curva de letalidad en relación a la edad característica de la gripe española definida como curva con patrón en “W”, en la que, además de afectar a los mencionados rangos de edad, mostró picos elevados de mortalidad entre los jóvenes entre 20-40 años de edad (14). Esta elevada mortalidad en los jóvenes aún sigue sin poder ser explicada con claridad, aunque las posibles explicaciones son los factores intrínsecos de especial virulencia de la cepa del virus circulante en dicha pandemia, junto con factores del huésped como la edad, la respuesta inmunitaria humoral y celular, expresiones genéticas individuales o la malnutrición (16).

La manifestación clínica más habitual fue la bronconeumonía de forma aguda y agresiva, con edema y daño tisular severo en los pulmones, habitualmente seguido de superinfección respiratoria invasiva por bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* (16,17). Un subgrupo de pacientes fallecía rápidamente después del inicio de los síntomas (en menos de 5 días), frecuentemente debido a hemorragia o edema pulmonar masivos. Muchas de las autopsias realizadas en 1918 mostraron hallazgos patológicos fundamentalmente en el árbol bronquial como causa de la muerte atribuidos a neumonía e insuficiencia respiratoria. La segunda presentación clínica más grave fue la de

síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), caracterizado por cianosis facial severa y observado hasta en un 10-15% de los casos.

Inicialmente, la etiología de la gripe española no estaba clara y se atribuyó fundamentalmente a una bacteria, denominada *Bacillus influenzae* (bacilo de Pfeiffer). Durante los meses de pandemia, muchos científicos ya empezaron a sospechar que la enfermedad no era producida propiamente por bacterias. Sin embargo, no fue hasta 1933 cuando los científicos ingleses Wilson Smith, Christopher Andrewes y Patrick Laidlaw, aislaron por primera vez el virus de la influenza A en hurones y en las secreciones nasales de pacientes infectados, demostrando la transmisión humana intranasal del virus (11,18). Gracias a los avances en detección molecular y a la investigación arqueo-virológica de material genético, en los años 1990-2000 se pudo determinar la secuencia completa del virus pandémico de 1918, incluyendo el descubrimiento del segmento neuraminidasa (17). El impacto del virus no sólo se limitó a 1918. De hecho, todas las pandemias subsiguientes han sido causadas por virus influenza de tipo A descendientes del virus de 1918, mediante reordenamiento genético entre humanos, virus de la gripe aviar y porcina, considerándose por lo tanto, la gripe española, como la “madre de todas las pandemias” por influenza posteriores (14).

1.1.2 Pandemia por influenza de 1957: gripe asiática

El nuevo subtipo de virus influenza A surgió en 1957 cuando tres nuevos segmentos de código genético (hemaglutinina HA, neuraminidasa NA y polimerasa PB1) fueron adquiridos por el virus A(H1N1) desde un virus influenza aviar mediante reordenamiento genético. El resultante virus influenza A(H2N2) fue denominado virus de la influenza asiática, ya que surgió en China y reemplazó casi totalmente al virus A(H1N1) (19).

Durante esta pandemia por influenza, la morbilidad fue mayor en los niños y la mortalidad fue mayor en los extremos de edad. La tasa de letalidad fue aproximadamente del 0.13% y la mortalidad global se estimó en 1-2 millones debidas a enfermedades respiratorias. La neumonía bacteriana secundaria fue una causa relativamente menor de muertes, posiblemente como resultado del uso generalizado de antibióticos. Además, en las UCI se disponía de ventilación mecánica para soporte en los casos que desarrollaban insuficiencia respiratoria aguda. En ese momento, se había avanzado en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad (8).

Un aspecto destacado fue que, en 1952, la Organización Mundial de la Salud (OMS) implementó una red mundial de vigilancia de la influenza que brindaba información sobre la aparición y propagación del nuevo virus de la influenza. Las medidas de contención (como cierre de escuelas

y la prohibición de reuniones públicas) varió entre países, pero retrasó la aparición de la enfermedad solo unas pocas semanas. Las vacunas contra la gripe (descubiertas apenas unos años antes) tenían una eficacia del 53 al 60% por lo que no tuvieron un impacto significativo en la pandemia debido a una cobertura inadecuada.

1.1.3 Pandemia por influenza de 1968: gripe aviar

También se reconoce como la gripe de Hong Kong, donde se originó el mayor brote. Los genes del virus de la influenza aviar, uno que codifica la hemaglutinina y el otro un componente interno, reemplazaron a los homólogos existentes del virus A(H2N2) circulante, mientras que, el gen neuraminidasa no fue reemplazado (19). Entonces, surgió el virus influenza A(H3N2) que generó la pandemia por gripe aviar.

La tasa de mortalidad de la pandemia fue estimada en 0.5-2 millones y la edad media en el momento de la muerte fue de 62-65 años (8). La primera temporada de pandemia fue más grave que la segunda en América del Norte, mientras que en Europa y Asia se observó lo contrario.

La mayoría de infecciones por influenza A(H3N2) pandémica fueron clínicamente leves con afectación del tracto respiratorio superior presentando síntomas como malestar general, fiebre, mialgias, tos, cefaleas y odinofagia. Sin embargo, el curso grave de la enfermedad también se desarrolló. Entre pacientes pediátricos, las hospitalizaciones se debían a neumonía viral, bronquiolitis y tos ferina. Las complicaciones pulmonares en adultos incluyeron neumonía viral primaria o secundaria con co-infección bacteriana, ocurriendo en gran parte en casos con comorbilidades asociadas. Los hallazgos de autopsias de los casos fatales mostraron bronconeumonía aguda, difusa y hemorrágica o necrosante, neumonitis, bronquitis y, en algunos casos, los cultivos bacterianos de secreciones respiratorias resultaron positivos para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* u otros patógenos bacterianos (20).

1.1.4 Pandemia por influenza de 2009: gripe porcina

La primavera del 2009, una nueva cepa del virus influenza surgió a través de la reagrupación de genes de virus de influenza A de tipo humano, aviar y porcino, dando lugar al denominado virus H1N1pdm09. Tras investigaciones moleculares, la pandemia se denominó “gripe porcina” porque la cepa probablemente se transmitió de los cerdos a los humanos, aunque los cerdos no participaron en la propagación del virus. Los primeros casos surgieron en México a finales de Marzo, aunque aparecieron brotes simultáneos en el sur de los Estados Unidos, siendo declarada finalmente como pandemia el 11 de Junio de 2009 por la OMS (21).

El virus influenza A(H1N1)pdm09 afectó en menor grado a personas ancianas posiblemente debido su exposición previa a los virus A(H1N1) más antiguos, pudiendo tener inmunidad parcial al virus. Por el contrario, los grupos más afectados fueron los niños y adultos jóvenes. Dawood et al., observaron que un 40% de los pacientes infectados de forma confirmada tenían entre 10 y 18 años, mientras que sólo el 5% de los casos eran adultos mayores de 51 años (21). Además, el 80% de las muertes por causas respiratorias y cardiovasculares se produjeron en personas menores de 65 años.

El periodo de incubación habitualmente era de 1.5-3 días, aunque se podía extender hasta los siete días. Las manifestaciones clínicas asociadas a la gripe A(H1N1)pdm09 se presentaron como un amplio espectro de sintomatología, pudiendo ser infecciones asintomáticas (en un 10%) o cursando clínicamente desde irritaciones respiratorias leves hasta cuadros de neumonía grave con SDRA. Al final de la pandemia, la OMS confirmó un total de 18.631 muertes. Sin embargo, se ha sugerido que esta carga de mortalidad fue infraestimada, reportándose evidencia científica que ha estimado que entre 151.000 y 575.000 personas fallecieron por infección viral durante la pandemia del 2009 (21,22). A partir de esta pandemia, el virus influenza A(H1N1)pdm09 ha continuado circulando de forma estacional hasta día de hoy, infectando entre 3-5 millones de casos anuales en forma de epidemia. Cabe resaltar que, a diferencia de las pandemias anteriores, la pandemia por la gripe porcina fue la primera en poder combinar la vacunación antigripal con fármacos antivirales para combatir la enfermedad y, en probable relación a todo ello, su mortalidad fue significativamente menor que en las pandemias por influenza del siglo XX.

1.1.5 Pandemia por virus SARS-CoV-2: enfermedad COVID-19

A finales de diciembre del 2019, el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) surgió en la ciudad de Wuhan (China), siendo responsable de una nueva pandemia catastrófica declarada el 11 de Marzo del 2020, que ha obligado al mundo a enfrentarse a desafíos sanitarios y socioeconómicos sin precedentes y que, actualmente, sigue afectando a millones de personas a nivel mundial (23). Tras más de dos años de pandemia (a fecha de abril de 2022), la OMS ha confirmado un total de más de 500 millones de casos afectados, incluyendo 6.190.349 muertes a nivel global en 194 países. En España, se han confirmado más de once millones de infecciones y más de 104.000 fallecidos por COVID-19 (24). En los últimos años, se ha corroborado que los coronavirus son causas potenciales de pandemia, como se había demostrado previamente con la epidemia de SARS-CoV en 2002-2003 y la epidemia del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) que surgió en 2012 (21).

La actual pandemia de COVID-19 comenzó después de la aparición de muchos casos con diagnóstico de neumonía de etiología desconocida. Es posible que el brote comenzara a principios de diciembre o inclusive en noviembre de 2019. El agente causante del brote se identificó rápidamente y su secuencia genómica estuvo disponible el 12 de enero de 2020. Debido a que la secuencia genómica estaba estrechamente relacionada con el SARS-CoV de 2003, el nuevo coronavirus se identificó como SARS-CoV-2. Además, los estudios han constatado que el virus probablemente se originó en los murciélagos, pero puede haber sido amplificado en un huésped intermedio antes de la transmisión a los humanos. Se ha propuesto a los pangolines como el potencial huésped intermedio de acuerdo con el genoma encontrado en los mismos. No obstante, es necesario aclarar con certeza que los pangolines sean los intermediarios en la zoonosis del SARS-CoV-2 [40]. Aunque se ha aprendido mucho sobre el SARS-CoV-2 tras dos años de pandemia, siguen existiendo importantes lagunas de conocimiento para comprender totalmente la COVID-19. Uno de los factores clave en la epidemiología de las enfermedades infecciosas es la eficiencia de transmisión del patógeno. En este sentido, los virus de la influenza y el SARS-CoV-2 son eficaces al ser capaces de causar enfermedades respiratorias por su fácil propagación entre los humanos a través de gotitas orales y nasales, y al poderse también transmitir por contacto indirecto.

El SARS-CoV-2 llegó a España con los primeros casos diagnosticados en el país en febrero de 2020, causando una asfixiante primera oleada con una rápida inundación de los sistemas sanitarios en todo el mundo, especialmente de las UCIs. Esto derivó en una carencia de recursos de forma inmediata para el manejo de los pacientes más graves, con un déficit de camas de UCI (y hospitalarias), escasez de respiradores, de equipos de protección personal e, incluso, insuficiente personal sanitario. Estos hechos, pusieron de manifiesto que los sistemas sanitarios no están realmente preparados para afrontar una nueva pandemia inesperada de la magnitud de la COVID-19, aunque han servido para mejorar las estrategias y protocolos de actuación previos en todos los niveles asistenciales para optimizar el manejo de la sobrecarga asistencial durante crisis sanitarias (25). Lo que aún es más importante, es que dicha inundación del sistema sanitario, claramente impacta en los resultados de los pacientes de forma desfavorable (26,27). En las siguientes oleadas, los hospitales estaban más preparados y la respuesta del personal sanitario fue proporcional a la presión asistencial adaptándose a los nuevos protocolos. Sin embargo, con los aumentos en la incidencia acumulada de casos, los hospitales y UCIs aún siguen sufriendo cierto grado de colapso, incluso tras los dos primeros años de pandemia en los que España sufrió la sexta oleada (Figura 2). La pandemia por SARS-CoV-2 sigue activa desde su surgimiento, a pesar de todas las medidas sociales y políticas establecidas para controlar la propagación del virus y tras un año de programa de vacunación mundial que, lamentablemente, no ha llegado a ser global. De hecho, algunos países tienen una tasa de vacunación aún muy baja, contexto que está

facilitando la aparición de nuevas variantes genéticas del SARS-CoV-2 (Delta, Omicron), lo que favorece que la pandemia se perpetúe a lo largo del tiempo sin poder ser erradicada (28).

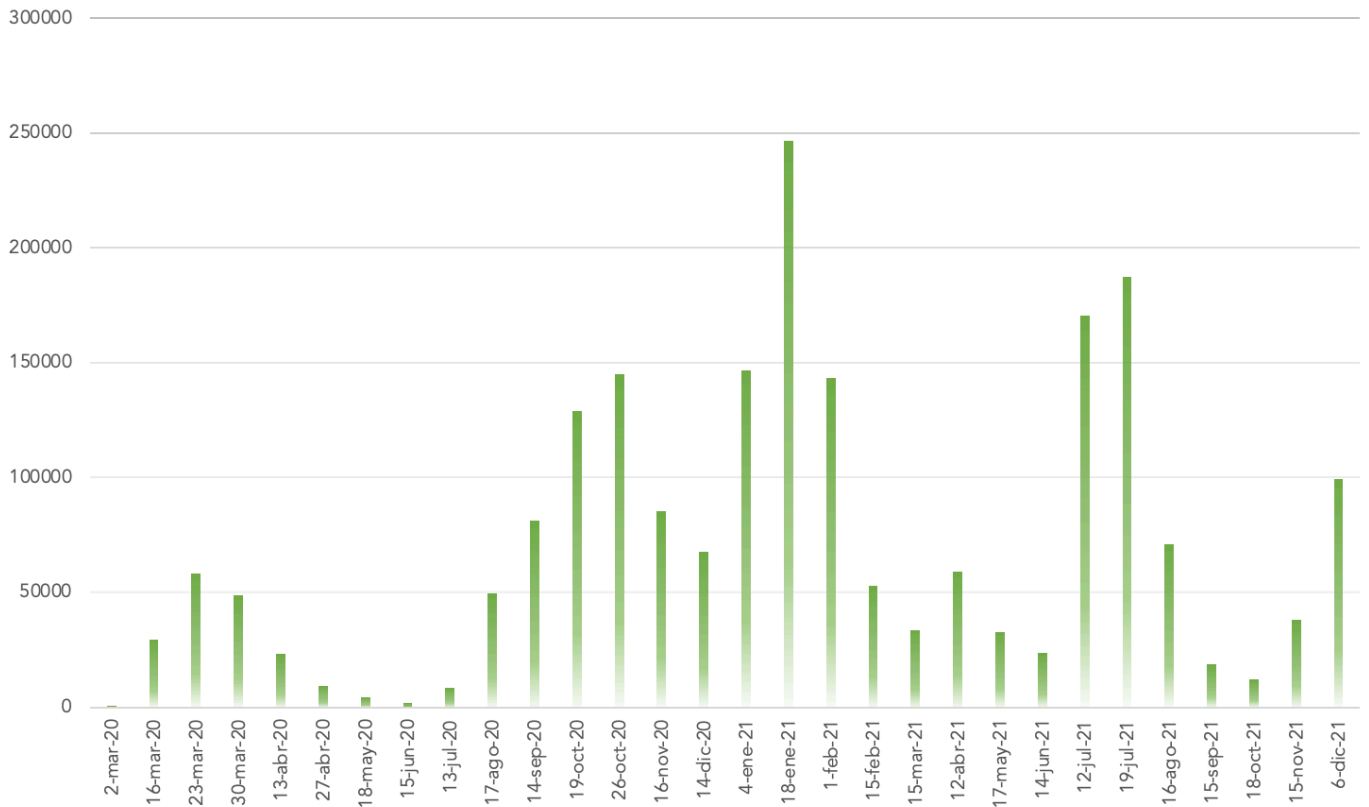


Figura 2. Incidencia acumulada durante los dos primeros años de pandemia por COVID-19. Datos extraídos del panel de la OMS (24).

El periodo de incubación de SARS-CoV-2 es más largo que el del virus influenza, en torno a 2-14 días (después de la infección), presentando un pico de carga viral a los 3-7 días (después de haber iniciado los síntomas). La infección por SARS-CoV-2 puede presentarse de forma asintomática (hasta el 40% de los casos) o causar un amplio espectro de enfermedad, ya sea desde síntomas leves hasta enfermedad potencialmente mortal (8). Los individuos infectados sintomáticos habitualmente desarrollan fiebre, tos seca, disnea, mialgias, náuseas/vómitos/diarreas, cefaleas, debilidad generalizada, rinorrea, anosmia y ageusia. Entre los que requieren hospitalización, las complicaciones más frecuentes son la neumonía bilateral, SDRA, daño cardíaco, coagulopatía asociada, disfunción renal y manifestaciones neurológicas. En los casos más críticos, también pueden presentar una tormenta citoquímica o síndrome de activación de macrófagos. Aproximadamente, hasta un 20% de los pacientes requieren

hospitalización y entre un 3-5% requieren ingreso en UCI debido a insuficiencia respiratoria grave, de los que hasta un 76.1% llegan a necesitar ventilación mecánica invasiva (VMI) (29).

Los pacientes críticos con COVID-19, suelen ser diagnosticados de la enfermedad a los seis días desde el inicio de los síntomas, a los siete días suelen requerir hospitalización, y en tan sólo dos días ingresan en UCI desde que son hospitalizados. Son pacientes con una edad alrededor de 64 años y frecuentemente asocian comorbilidades como la hipertensión (46%), la obesidad (32%) y la diabetes mellitus (20%). En cambio, comorbilidades como las enfermedades respiratorias crónicas como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inmunosupresión, insuficiencia cardiaca congestiva o la insuficiencia renal crónica se presentan en menos del 10% de los casos admitidos en UCI (30). La mortalidad global de los pacientes críticos con COVID-19 en España es del 30%, aunque se han llegado a reportar incidencias de fatalidad más elevadas en torno al 40%. En cambio, la tasa global de letalidad estimada se encuentra alrededor del 1.2% (24).

1.2 Estructura y ciclo vital de los virus influenza y SARS-CoV-2

1.2.1 Virus influenza

El virus influenza pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae*, la cual incluye tres géneros de influenza asociados a la patología humana: *influenza virus A*, *influenza virus B* e *influenza virus C*. Mientras que los virus B y C están prácticamente restringidos al humano, la mayoría de virus influenza A infectan a humanos y otros animales como caballos, cerdos, perros, aves y mamíferos marinos. No obstante, los virus A y B son los de mayor interés desde el punto de vista de la salud humana (1).

Los virus influenza son organismos envueltos, cuyo genoma se encuentra segmentado en porciones de ARN de cadena única con polaridad negativa, presentándose de forma helicoidal y asociándose con una nucleoproteína (NP). Dicho ARN codifica la información genética para la síntesis de 8 proteínas: polipéptido-polimerasas (polimerasa básica-PB1, polimerasa básica-PB2 y polimerasa ácida-PA), hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), proteína de matriz (M) y proteínas no estructurales (NS) (Figura 3).

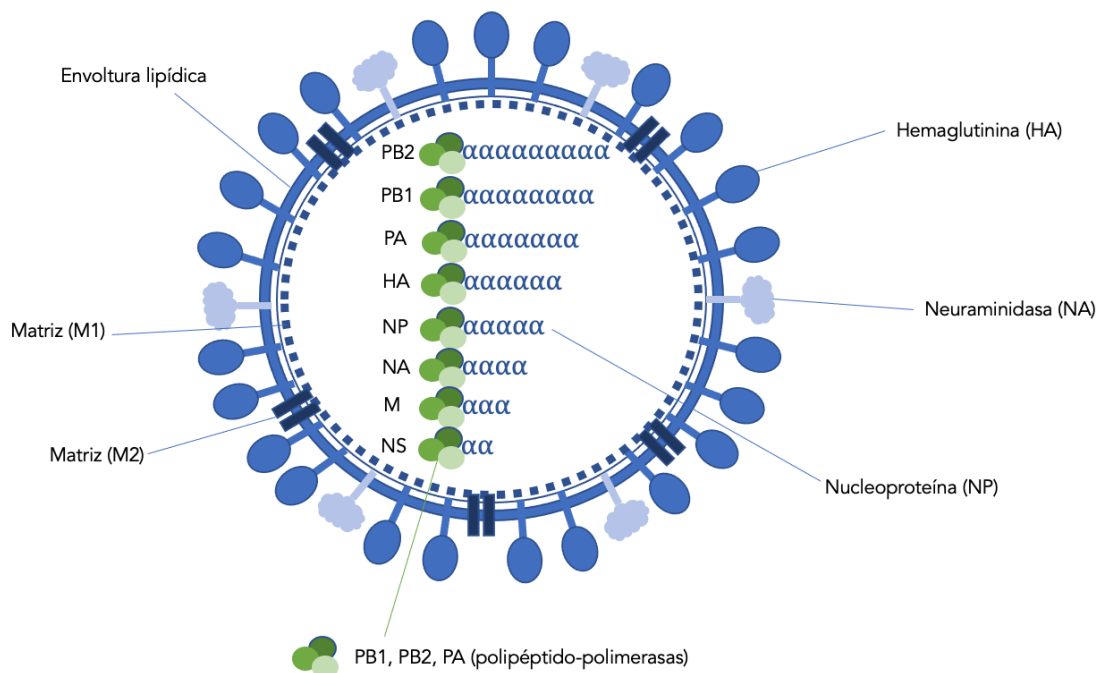


Figura 3. Estructura del virus influenza.

Al microscopio electrónico, se observan como partículas pleomórficas redondeadas u ovaladas con un diámetro de 80 a 120 nanómetros. Su envoltura está formada por unas 500 espículas que están constituidas por las glicoproteínas transmembrana HA y NA. La HA se presenta de forma redondeada y la NA en forma de hongo y se hallan habitualmente en una relación HA:NA de 5:1.

La HA recibe ese nombre ya que tiene la propiedad de aglutinar glóbulos rojos de diferentes especies. Esta proteína permite la adsorción de la partícula viral a la célula huésped mediante la unión a receptores de ácido siálico ubicados en la superficie celular y también promueve la liberación del genoma viral al citoplasma celular (31). Se han descrito 16 subtipos de HA (H1 a H16) dentro de los virus influenza A. La NA es la segunda proteína de superficie de los virus influenza A y B. La NA actúa al final del ciclo de replicación liberando la progenie viral anclada a la superficie celular y facilita el transporte de los viriones a través de la capa de mucina del tracto respiratorio para que alcancen su diana, las células epiteliales (32). Para los virus influenza A se pueden distinguir 9 subtipos de NA (N1 a N9). Por ello, los virus influenza A se clasifican en subtipos basados en la antigenicidad de sus moléculas de superficie: hemaglutinina (H1-H16) y neuraminidasa (N1-N9). Estas dos moléculas (HA y NA) son dianas fundamentales de distintos tratamientos antivirales y vacunas.

Las tres proteínas de gran tamaño denominadas polipéptido-polimerasas (PB1, PB2 y PA) se unen a la NP viral e intervienen en la transcripción y replicación del RNA. Por otro lado, la proteína de la matriz (M1) forma una capa por debajo de la envoltura lipídica y es fundamental para la morfogénesis del virión (33).

1.2.2 Virus SARS-CoV-2

La familia de los *Coronaviridae* está clasificada en cuatro géneros (alpha, beta, delta y gamma). El SARS-CoV-2 pertenece al grupo de los *betacoronavirus*, está formado por una envoltura lipoproteica y su genoma está conformado por ARN de una sola cadena con polaridad positiva. Su genoma expresa 16 proteínas no estructurales y cuatro estructurales (proteína spike o S, membrana, envoltura y nucleocápside). La proteína S está localizada en la superficie de las partículas virales teniendo un papel fundamental en la entrada del virus a la célula huésped del epitelio respiratorio, por lo que es una de las principales dianas de tratamientos antivirales en investigación y anticuerpos neutralizantes (Figura 4). Además de ser determinante para el tropismo del virus, la proteína S facilita la fusión de la membrana viral con la de la célula huésped permitiendo la liberación del genoma viral al interior de la célula infectada (34).

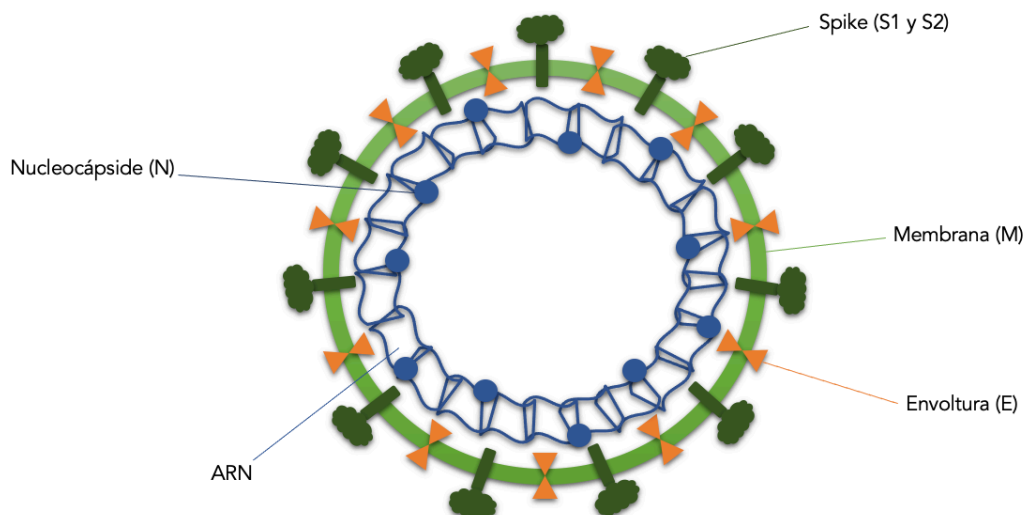


Figura 4. Estructura del virus SARS-CoV-2.

1.2.3 Ciclo vital

Ambos virus comparten ciertas similitudes en cuanto al proceso del ciclo vital con la célula huésped para su replicación. No obstante, se tratan de mecanismos complejos con interacción de múltiples estructuras proteicas, por lo que cada virus tiene peculiaridades específicas en diferentes momentos del ciclo vital (Tabla 1) (35,36). El ciclo vital del virus influenza y del SARS-CoV-2 se puede clasificar claramente en cuatro fases principales (31,36–38): a) acople y entrada viral, b) liberación del material genético, c) transcripción y replicación del genoma viral y d) ensamblaje y liberación (Figura 5).

- a) Acople y entrada viral: el virus influenza reconoce el ácido siálico de la superficie celular huésped presente en el tracto respiratorio, al que se une mediante la HA facilitando la endocitosis del virus. La acidez del compartimento endosómico es crucial para la eliminación del revestimiento del virus (mediante cambio conformacional de HA y canales de iones de hidrógeno por la proteína de matriz M2), lo cual permite que las ribonucleoproteínas virales se liberen de la matriz viral al citoplasma celular. Por otro lado, el SARS-CoV-2 se une mediante la proteína S de superficie al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la célula huésped y entra en ella mediante fusión directa de las membranas o por endocitosis.
- b) Liberación del material genético: las ribonucleoproteínas del virus influenza se transportan al núcleo de la célula huésped por medio de señales de localización nuclear de las proteínas virales, lugar donde se iniciará la transcripción y replicación del ARN viral. A diferencia del virus influenza, donde la replicación viral se realiza en el núcleo, el SARS-CoV-2 una vez ha entrado en la célula y ha liberado su material genético realiza la replicación viral en el citoplasma.
- c) Transcripción y replicación: la replicación del virus influenza se produce mediante la ARN polimerasa dependiente de genoma viral usando el ARN viral de polaridad negativa como molde para sintetizar dos especies de ARN de sentido positivo, uno para la síntesis de proteínas virales y otros complementarios para transcribir posteriormente más copias de ARN de sentido negativo. A diferencia, el SARS-CoV-2 utiliza el ARN de polaridad positiva como plantilla para sintetizar ARN de sentido negativo para la transcripción del ARN y para replicar el ARN de polaridad positiva de la progenie viral. Una vez sintetizado el material genético, ambos virus de forma similar traducen las proteínas virales a través de los ribosomas del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi para empaquetarlas en partículas virales maduras.

- d) Ensamblaje y liberación: una vez producido el empaquetamiento del nuevo genoma viral y de las proteínas sintetizadas, con la consiguiente formación de viriones maduros, éstos son transportados a la membrana celular, donde se produce su liberación mediante brotación (influenza) o por exocitosis (SARS-CoV-2), para infectar a nuevas células con un nuevo ciclo vital.

A diferencia de los virus desnudos, los cuales sólo pueden liberarse de la célula causando la lisis de la misma, los envueltos como el virus influenza y el SARS-CoV-2, en general, tienen la capacidad de salir de la célula huésped sin dañarla. Sin embargo, la infección severa de las células del epitelio respiratorio superior, inferior y del parénquima pulmonar por éstos, conduce a la muerte celular por distintos mecanismos fisiopatológicos y procesos biomoleculares mediante apoptosis, necrosis, necroptosis y posible piroptosis, pudiendo depender del tipo de célula expuesta a la infección o incluso de la cepa viral (39,40).

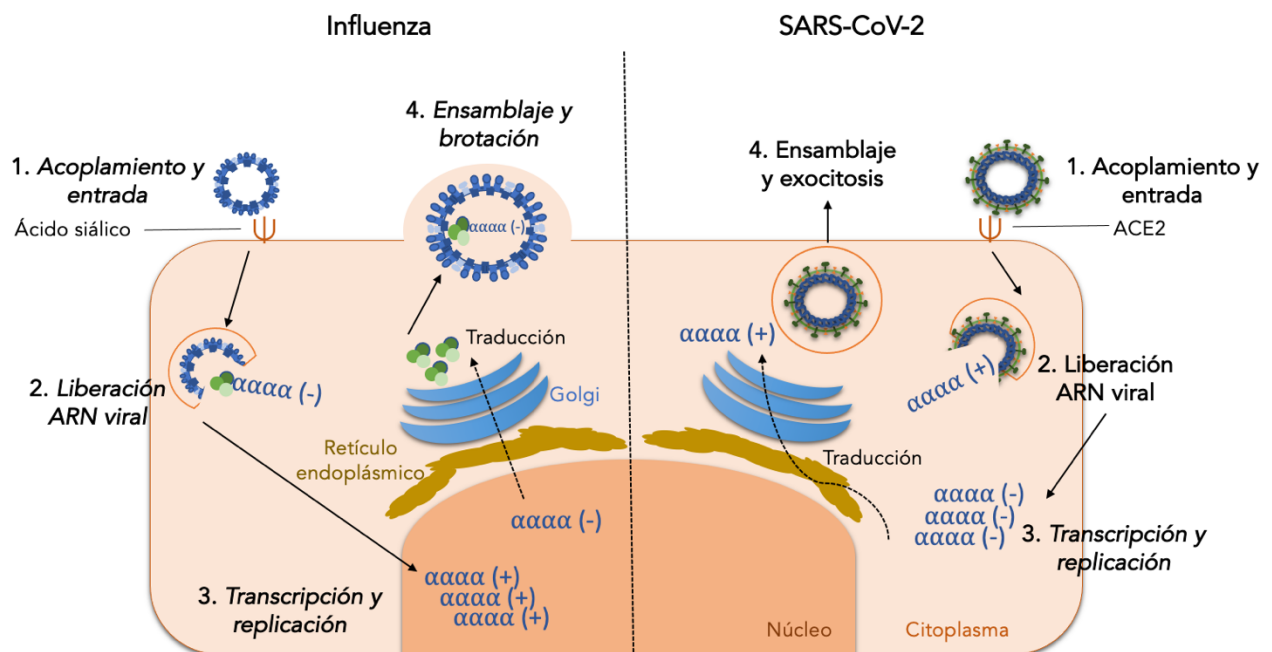


Figura 5. Representación gráfica del ciclo vital de los virus influenza y SARS-CoV-2

Tabla 1. Principales diferencias estructurales y del ciclo vital entre el virus influenza y el SARS-CoV-2.

	Virus influenza	SARS-CoV-2
Familia	<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Coronaviridae</i>
Genoma	ARN cadena única polaridad negativa	ARN cadena única polaridad positiva
Proteína de Superficie	Hemaglutinina (HA)	Spike (S)
Tropismo celular	Epitelio respiratorio: neumocitos I y II y células ciliadas	Epitelio respiratorio: neumocitos II, ciliadas y secretoras, epitelio olfatorio Epitelio intestinal Células endoteliales Células parenquimatosas renales
Receptor	Ácido siálico	ACE 2
Lugar de replicación	Núcleo	Citoplasma
Salida celular	Brotación	Exocitosis

1.3 Fisiopatología y manifestaciones clínicas

1.3.1 Virus influenza

El virus de la influenza se replica principalmente en el epitelio del tracto respiratorio superior (incluidas las fosas nasales) e inferior (hasta los alveolos). Otros tipos de células, incluidas las inmunitarias, pueden ser infectadas por el virus e iniciarán la síntesis de proteínas virales. Sin embargo, en el humano, el epitelio respiratorio es el único tipo donde la molécula hemaglutinina (HA) se puede adherir de forma eficiente para generar nuevas partículas virales infecciosas (41).

Un aspecto clave que determina la extensión de la infección es el grado de afectación en el que se ve implicado el tracto respiratorio inferior, de modo que, aquellos casos con infección a nivel alveolar y aparición de neumonía son los casos más graves con riesgo de ingreso en UCI. Además, se han estudiado ampliamente aquellos factores de riesgo (42–44) de presentar infección grave o complicada por influenza (Tabla 2).

1.3.1.1 Neumonía viral y SDRA secundario

Aproximadamente, el 30-40% de casos hospitalizados por influenza son diagnosticados de neumonía viral. El principal síndrome clínico que conduce a hospitalización e ingreso en UCI es la neumonitis difusa asociada a hipoxemia severa, progresión a SDRA y, en ocasiones, shock e insuficiencia renal (45). Este síndrome representa aproximadamente del 49 al 72 % de los ingresos en UCI tras la infección por el virus H1N1. No obstante, la afectación respiratoria en pacientes críticos durante la pandemia de gripe del 2009 mostró cinco formas principales de presentación: 1) neumonitis viral o neumonía viral primaria con SDRA; 2) episodios de reagudización asmática; 3) reagudización de EPOC; 4) co-infección bacteriana asociada a la infección viral y 5) bronquiolitis en pacientes pediátricos (46).

El mecanismo fisiopatológico principal es el resultado de la infección viral directa del epitelio respiratorio inferior, así como de la inflamación pulmonar causada por la respuesta inmunitaria responsable de controlar la propagación del virus. Esta inflamación puede diseminarse sistémicamente y manifestarse como SDMO, aunque generalmente se produce como consecuencia posterior a la afectación pulmonar de las vías respiratorias bajas por neumonía y SDRA secundario.

El daño directo por la infección desencadena apoptosis y necrosis del epitelio respiratorio, denudación de las vías respiratorias y compromiso alveolar. La interacción inicial entre el virus, los macrófagos alveolares y el revestimiento epitelial es un factor determinante importante para la progresión de la enfermedad alveolar. Una vez se destruye esta frágil capa epitelial, la exposición de citoquinas y antígenos virales en el endotelio puede amplificar la inflamación pulmonar con mayor producción de citoquinas proinflamatorias que impulsará las respuestas inmunitarias innata y adaptativa (47). La respuesta inmunitaria innata es capaz de generar citoquinas tanto locales como sistémicas, conduce a una infiltración celular por neutrófilos y monocitos inflamatorios y degradación de la matriz extracelular que mantiene la estructura pulmonar. La inmunidad adaptativa es responsable de una respuesta exagerada de los linfocitos T (CD4 y CD8), denudación epitelial mediada por células inmunitarias y amplificación de la inflamación por exceso de producción de citoquinas a nivel local y sistémico. Todas estas alteraciones conducen en última instancia a la incapacidad del pulmón para realizar su principal función, el intercambio gaseoso (48). Por lo tanto, el SDRA implica daño a la barrera epitelio-endotelial con fuga de líquido inflamatorio hacia la luz alveolar.

Clínicamente, la fase aguda del SDRA se caracteriza por cianosis, hipoxemia secundaria, edema pulmonar inflamatorio y progresión de la insuficiencia respiratoria, hipercapnia y finalmente se

puede asociar a SDMO, condicionando una elevada tasa de mortalidad (49). La progresión rápida suele ser frecuente, generalmente entre los días 4 o 5 tras el inicio de los síntomas y la VMI suele ser necesaria en las primeras 24 horas del ingreso en UCI (45). Por ello, un alto porcentaje de pacientes que ingresan en las unidades de críticos por neumonía viral y/o SDRA por influenza requieren de soporte respiratorio con VMI y estancias prolongadas.

Tabla 2. Principales factores de riesgo de desarrollar infección grave o complicada por influenza o COVID-19. Información adaptada del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and prevention – CDC) (44,50).

	Virus influenza	SARS-CoV-2
Edad	Niños < 2 años (especialmente < 6 meses) Adultos > 65 años	Adultos > 60 años (especialmente > 75 años) Niños con comorbilidad
Comorbilidad respiratoria	Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística	EPOC, fibrosis quística, Tuberculosis, bronquiectasias, enfermedad intersticial, tabaquismo, hipertensión pulmonar y tromboembolismo pulmonar
Comorbilidad cardiovascular	Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica	Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica, miocardiopatías
Comorbilidad endocrinológica	Diabetes mellitus, Obesidad (especialmente índice de masa corporal [IMC] > 40 Kg/m ²)	Diabetes mellitus (I y II), Obesidad
Comorbilidad renal	Enfermedad renal crónica	Enfermedad renal crónica
Comorbilidad neurológica	Enfermedad cerebrovascular (ictus) o neuromuscular	Enfermedad cerebrovascular (ictus), Síndrome de Down, demencia
Inmunosupresión	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/Síndrome inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma, etc.), tratamientos inmunosupresores (quimioterapia, anticuerpos monoclonales, corticoides crónicos, etc.)	HIV, inmunodeficiencias primarias, neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma, etc.), tratamientos inmunosupresores (quimioterapia, anticuerpos monoclonales, corticoides crónicos, etc.)
Cáncer	Neoplasias sólidas	Neoplasias sólidas, trasplante de progenitores hematopoyéticos
Embarazo	Gestantes o hasta 2 semanas postparto	Gestantes o púperpas
Otras	Cirrosis hepática	Enfermedad hepática crónica, enfermedades mentales (esquizofrenia)

1.3.1.2 Sepsis por influenza

La sepsis es un síndrome heterogéneo identificado como una disfunción orgánica potencialmente mortal que resulta de respuestas desreguladas del huésped a la infección. Las bacterias son los patógenos predominantes causantes de sepsis. Sin embargo, la sepsis causada por virus parece estar infradiagnosticada a nivel global. La sepsis relacionada con el virus de la influenza es bien conocida, y se han reportado incidencias del 73% de sepsis grave en casos de pacientes críticos con gripe (51).

La respuesta inflamatoria provocada por una infección grave por influenza es un arma de doble filo. Puede eliminar eficazmente la infección, pero una respuesta inflamatoria prolongada y excesiva produce una interacción significativa con el sistema inmunitario, lo que puede provocar directamente una sepsis grave o favorecer infecciones bacterianas secundarias (52). Esta respuesta inmunitaria exagerada provoca daño endotelial, desregulación de la coagulación y la consiguiente alteración de la permeabilidad vascular conduciendo a edema tisular, manifestándose en forma de shock (entorno al 45%), SDMO y disfunción renal aguda (alrededor del 18%) (53). Dicha respuesta inmune comparte muchas vías fisiopatológicas comunes con la sepsis de origen bacteriano. De hecho, algunos estudios han demostrado que los receptores tipo Toll (2 y 4), que son los principales receptores de bacterias Gram positivas y Gram negativas, también están relacionadas con el virus influenza (41).

1.3.1.3 Neumonía viral y co-infección bacteriana respiratoria

La co-infección bacteriana en pacientes con neumonía viral por gripe se considera como cualquier infección bacteriana respiratoria diagnosticada en las primeras 48 horas de ingreso en UCI mediante el aislamiento de otros microorganismos, distintos al virus, en los cultivos de las muestras respiratorias. Estudios multicéntricos realizados a nivel nacional en España pusieron de manifiesto que, en los casos de infección grave por influenza ingresados en UCI, la incidencia de co-infección bacteriana se presenta en un 17-26% de los pacientes, conllevando de forma significativa mayor mortalidad en UCI y hospitalaria, además de mayor consumo de recursos al prolongar las estancias en UCI (54–56). Los microorganismos más relacionados con la co-infección bacteriana son el *Streptococcus pneumoniae* (50%), seguidos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM). Es importante destacar el aislamiento de hasta un 7% de *Aspergillus spp.* en las muestras respiratorias de los pacientes críticos con influenza y co-infección.

El mecanismo fisiopatológico que sustenta la mayor predisposición de algunos pacientes a presentar co-infección bacteriana podría deberse a la alteración inmunitaria pulmonar tras la infección por el virus, que provocaría agotamiento temprano de los macrófagos alveolares, células que desempeñan un papel clave en la protección frente a infecciones bacterianas (57).

1.3.1.4 Infección bacteriana respiratoria secundaria / Superinfección

Gran parte de las muertes de los pacientes críticos por influenza grave son debidas a infecciones secundarias, generalmente a partir de la semana de la injuria pulmonar por la influenza.

A medida que avanza la infección viral ocurren múltiples alteraciones del epitelio respiratorio y respuestas inmunitarias que predisponen al huésped al desarrollo de infecciones bacterianas secundarias. Tanto las defensas antibacterianas innatas como las adaptativas se ven afectadas tras sufrir una infección previa por el virus influenza, debido a la alteración del reclutamiento y función de neutrófilos, macrófagos y monocitos (responsables de combatir a las bacterias), por la activación de la señalización del interferón tipo I, efectos del virus sobre la inmunidad mediada por células T y por cambios directos del parénquima pulmonar (58).

La co-patogénesis (Figura 6) entre virus y bacterias se caracteriza por interacciones complejas entre los microorganismos y el huésped, lo que lleva a la ruptura de las barreras físicas, la desregulación de las respuestas inmunitarias y retrasos en el retorno a la homeostasis, promoviendo la superinfección respiratoria que es un elemento clave en la evolución de los pacientes ya que agrava la enfermedad y aumenta la mortalidad (59).

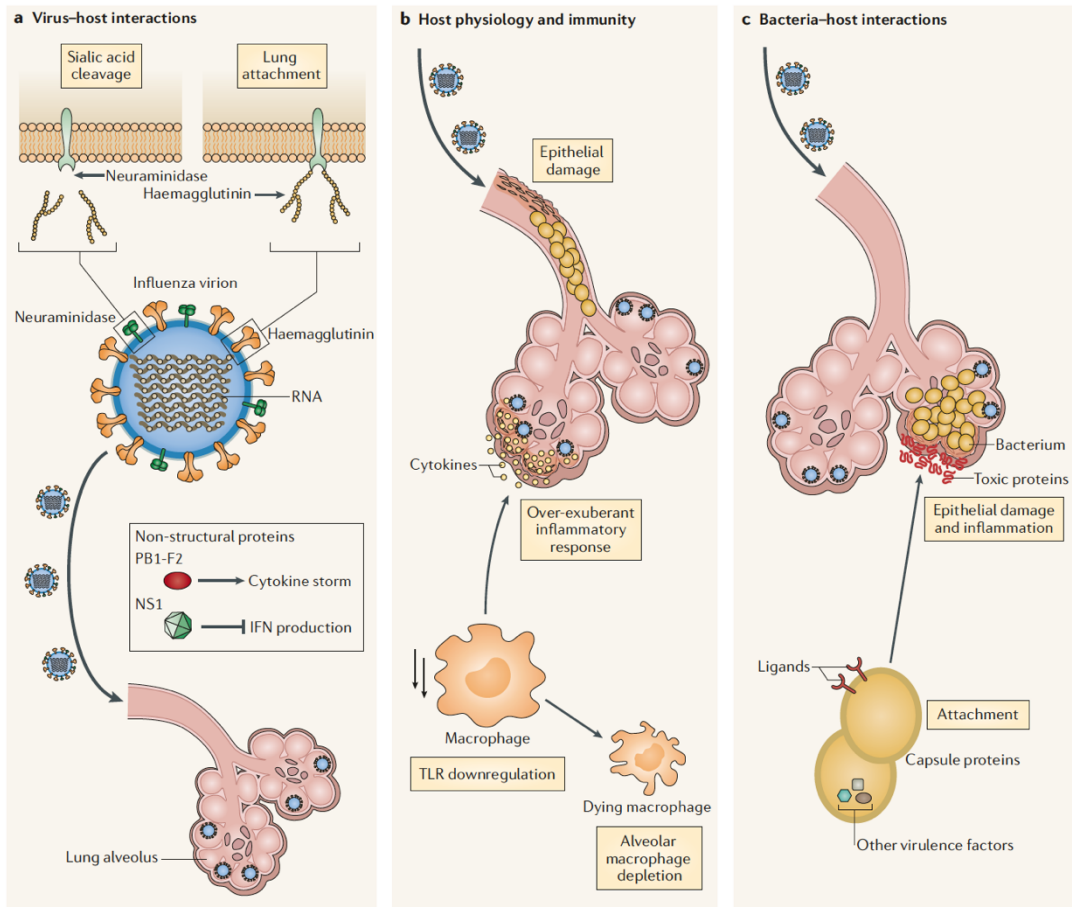


Figura 6. Interacción entre el virus influenza, huésped y las bacterias responsables de la superinfección bacteriana. Imagen extraída de Jonathan A. McCullers, The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Apr;12(4):252-62 (59). Leyenda adaptada. A- Múltiples factores de virulencia que expresa el virus influenza interactúan directamente con los pulmones y el sistema inmunitario del huésped. La HA se une al ácido siálico de la superficie celular iniciando la endocitosis. La actividad sialidasa de la NA se adhiere al ácido siálico de las células epiteliales y de las mucinas que intentan eliminar los viriones, lo que facilita el acceso bacteriano a los receptores. Ciertas proteínas virales causan citotoxicidad y promueve respuestas inflamatorias, incluida la señalización de interferón. B- Estos efectos mediados por el virus generan cambios en las propiedades físicas de los pulmones y comprometen la inmunidad innata en varios niveles. El daño epitelial permite que las bacterias se adhieran y crezcan. El agotamiento de los macrófagos pulmonares (funcionalmente capaces de fagocitar las bacterias) facilita que escapen de la inmunidad innata temprana. C- Las bacterias que expresan factores específicos de virulencia pueden aprovechar estos cambios, crecer sin control y causar infección. Los factores de adherencia, como la proteína A de la superficie neumocócica o los MSCRAMM estafilocócicos (componentes de la superficie bacteriana que reconocen moléculas de adhesión a la matriz), permiten que las bacterias se adhieran al epitelio dañado. Las citotoxinas bacterianas promueven mayor daño físico e inmunológico pulmonar.

Las infecciones secundarias se reconocen desde la pandemia por gripe del 1918, donde casos clínicos y series de autopsias evidenciaron que hasta el 95% de todas las enfermedades graves y fallecidos padecían infecciones secundarias, habitualmente por *S. pneumoniae* (59). Estos hallazgos también se encontraron en una amplia revisión sistemática incluyendo 75 estudios observacionales sobre gripe A(H1N1)pdm09 donde la infección secundaria fue una complicación mayor durante la pandemia (en uno de cada cinco pacientes) claramente asociada con mayor mortalidad, mencionando de nuevo a *S. pneumoniae* como la bacteria más frecuentemente responsable de la infección. En aquellos ingresados en UCI con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), también fueron causadas por *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) o *Escherichia coli* entre otros (60). No obstante, las definiciones de co-infección y/o infección secundaria entre los estudios incluidos fueron sustancialmente diferentes entre ellos.

Una entidad emergente a tener en consideración como una superinfección extremadamente grave en los pacientes críticos con neumonía por influenza es la denominada “influenza-associated pulmonary aspergillosis” (IAPA), posiblemente infradiagnosticada en algunos países, ya que su incidencia varía mucho en función de los estudios diagnósticos realizados. Un estudio multicéntrico reciente observó que la influenza grave es un factor de riesgo asociado de forma significativa de desarrollar aspergillosis pulmonar invasiva, además, asociándose al doble de mortalidad respecto de aquellos pacientes que no sufren IAPA (61).

Inicialmente, se postuló que la IAPA sólo se producía en caso de infección por influenza A, sin embargo, también se han encontrado casos de influenza B con aspergilosis pulmonar asociada. El tiempo medio desde el ingreso en UCI hasta su diagnóstico suele ser de 5 días. Dada su complejidad en el diagnóstico y su posible infradiagnóstico, un grupo de consenso europeo propuso unos criterios de riesgo para la sospecha precoz del desarrollo de infecciones fúngicas invasivas (62), aunque en algunos casos de IAPA dichos factores de riesgo no estaban presentes (o incluso se presentó en individuos sanos), por lo que grupos de expertos recientemente han hecho nuevas propuestas para el reconocimiento precoz de IAPA (63). Específicamente, aquellos casos con mayor probabilidad de desarrollar IAPA son aquellos que sufren mayor daño a nivel del tracto respiratorio inferior, aquellos que requieran VMI prolongada, administración de corticoides o presenten cualquier grado de inmunosupresión. En la patogenia de IAPA, es probable que el daño epitelial producido por el virus influenza y las repuestas inmunitarias/inflamatorias alteradas del huésped frente al hongo predispongan a la enfermedad por *Aspergillus spp.*, de forma parecida a lo que se observa en las superinfecciones bacterianas.

1.3.2 Virus SARS-CoV-2

De forma similar a la infección grave por influenza, tanto los factores virales como los del huésped determinan la extensión y la gravedad del daño pulmonar inducido por el SARS-CoV-2. La respuesta del huésped a la infección es necesaria para la eliminación del virus, pero en exceso puede ser perjudicial y contribuir al desarrollo de formas graves de la enfermedad. Similar a la influenza, el espectro clínico de la COVID-19 es muy heterogéneo, variando desde formas asintomáticas o con síntomas leves, hasta formas graves (en un 20%) requiriendo hospitalización. Entre los ingresados al hospital, un 15-25% pueden presentar rápida progresión de la insuficiencia respiratoria por neumonía bilateral, SDRA, shock séptico y/o SDMO. Los factores asociados a presentar enfermedad grave por COVID-19 se han detallado previamente en la tabla 2.

Tras más de dos años desde el inicio de la pandemia, a día de hoy se siguen estudiando los mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19. El conocimiento científico experimenta un crecimiento constante y, recientemente, se han publicado datos reportando las principales similitudes y distinciones entre los virus influenza y el SARS-CoV-2 (64). Sin embargo, su complejidad fisiopatológica sugiere que el SARS-CoV-2 provoca una respuesta en el huésped que desencadena una amplia gama de trastornos inmunoinflamatorios, trombóticos y parenquimatosos donde, además, la endotelitis podría ser un factor clave en las manifestaciones respiratorias y extrapulmonares de la COVID-19.

1.3.2.1 Neumonía viral por COVID-19

El síntoma guía de la neumonía viral por SARS-CoV-2 es sin duda la hipoxemia, que puede empeorar de forma rápida y progresar a SDRA con diferentes grados de severidad. De forma muy característica en la neumonía por COVID-19, gran parte de los pacientes presentan la denominada “hipoxemia silente”, caracterizada por valores críticos de presión arterial de oxígeno (PaO_2), pero con mínimo o nula sensación de disnea. Desde el punto de vista fisiopatológico, la respuesta a la hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) aumenta el impulso respiratorio, definido como la intensidad del estímulo neural para respirar mediante la regulación de la frecuencia y profundidad respiratorias.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar dicha hipoxemia, incluidos los efectos específicos del virus sobre la quimiosensibilidad de los receptores de oxígeno, la capacidad de difusión reducida y la pérdida de mecanismos compensatorios de vasoconstricción hipóxica. De hecho, se piensa que el receptor ACE2 actúa como un arma de doble filo en la COVID-19; no sólo sirve como receptor funcional para la entrada del virus en las células huésped, sino que también tiene un papel clave en la protección del tejido pulmonar mediante la regulación de los efectos

vasoconstrictores, proinflamatorios y profibróticos de la Angiotensina II en las células vasculares y epiteliales pulmonares (65).

Muchos de las alteraciones fisiopatológicas conllevan un desajuste en la razón de ventilación/perfusión (V/Q) pulmonar (por ventilación de espacio muerto o aparición de shunt derecha-izquierda), y la mecánica pulmonar se altera debido al edema pulmonar inflamatorio favoreciendo el colapso pulmonar con atelectasias, agravando la insuficiencia respiratoria. Adicionalmente, otros fenómenos agregados de la COVID-19 grave son la inflamación endotelial (endotelitis), la neovascularización y los eventos trombóticos (66,67). Estas alteraciones fisiopatológicas se representan gráficamente en la Figura 7.

Durante la fase inicial, el virus infecta los neumocitos alveolares tipo I y II y las células endoteliales capilares. Estas células infectadas junto con el reclutamiento de neutrófilos, linfocitos T y monocitos reclutados liberan moléculas de señalización inflamatoria. Con la progresión de la enfermedad, se activarían los receptores de cininas en el endotelio pulmonar conduciendo a un aumento de la permeabilidad vascular y activación posterior de la coagulación. Las citoquinas proinflamatorias desreguladas (como factor de necrosis tisular, interleucina-1 e interleucina-6) y la liberación de óxido nítrico también contribuyen a estos procesos, aumentando el edema pulmonar inflamatorio, con la consiguiente formación de membranas hialinas compatibles con fases tempranas de SDRA. Los trastornos de la coagulación por inmunotrombosis y disfunción endotelial se traducen en la formación de microtrombos a nivel local pulmonar, que contribuye al empeoramiento de la hipoxemia (Figura 8).

Estos mecanismos fisiopatológicos se corroboran con hallazgos histopatológicos en series de autopsias, encontrando aumento del peso de los pulmones por edema y congestión junto con daño difuso del tracto respiratorio. Habitualmente, los alveolos se han encontrado llenos de fluido alveolar proteico, fibrina y membranas hialinas, hallazgos consistentes con daño alveolar difuso, signo característico de la lesión pulmonar aguda y del SDRA. También se observa un extenso infiltrado inmunitario compuesto principalmente por macrófagos y monocitos activados, así como por linfocitos CD4+ y CD8+.

Finalmente, el tejido pulmonar presenta hallazgos vasculares característicos, incluyendo signos de microangiopatía (con microtrombos de plaquetas y fibrina) en los capilares alveolares, daño endotelial, patrones anormales de angiogénesis (a diferencia de pacientes con SDRA por influenza H1N1), así como partículas víricas intracelulares a nivel de las células endoteliales (64).

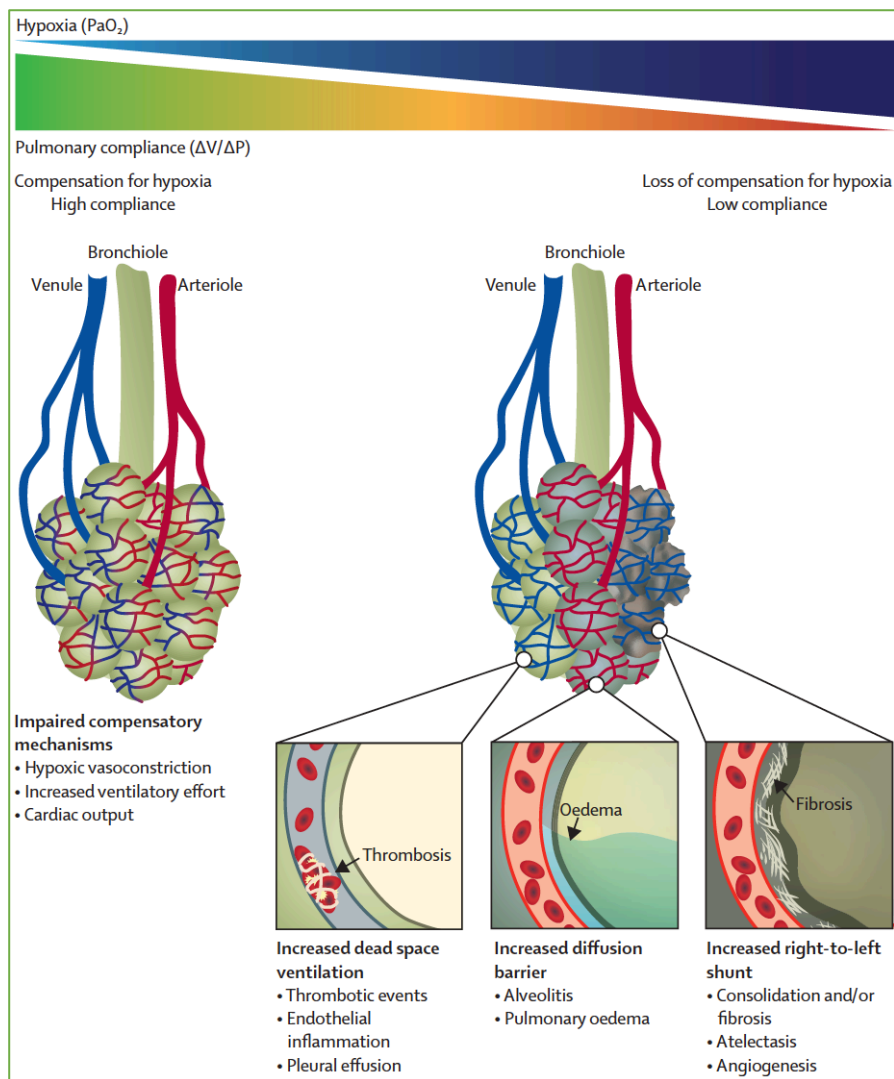


Figura 7. Mecanismos de insuficiencia respiratoria hipoxémica en la COVID-19. Imagen extraída de Marcin F Osuchowski, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* 2021;9: 622–42 (67). Leyenda adaptada. Aunque todavía se debate, se postula que los mecanismos compensatorios para mantener el aporte de oxígeno, como el aumento del esfuerzo respiratorio, la vasoconstricción hipóxica y aumento del gasto cardíaco, eventualmente pierden eficacia con la progresión de la enfermedad. Se produce una mayor ventilación del espacio muerto secundaria a inflamación endotelial y a microtrombosis, aumento de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar por alveolitis produciendo edema pulmonar y aparición de shunt secundario a atelectasias. Todo ello reduce de forma sustancial la capacidad pulmonar de intercambio gaseoso.

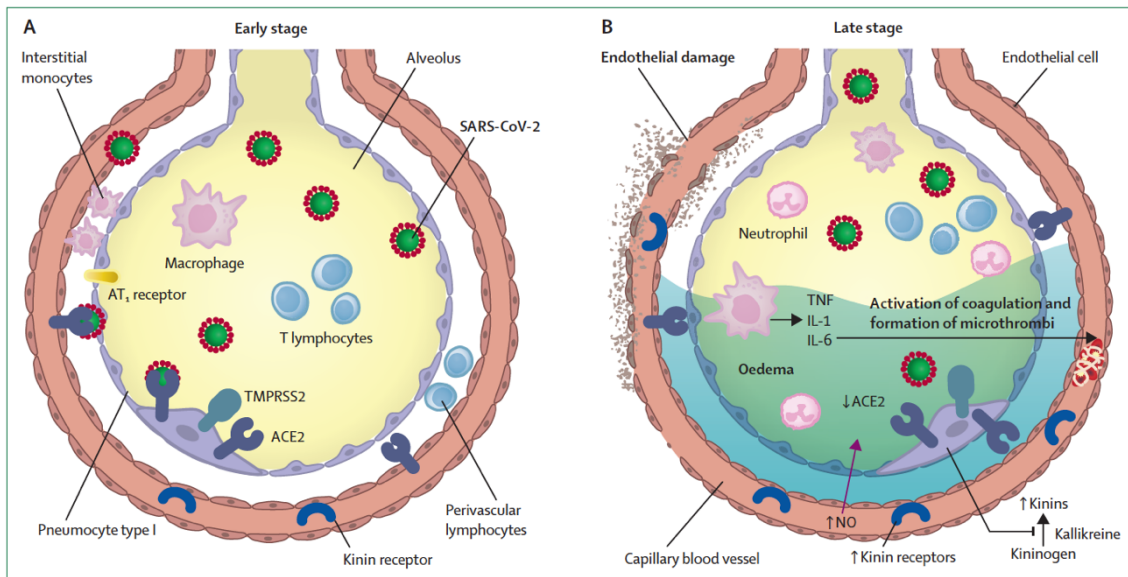


Figura 8. Mecanismos inflamatorios del daño del epitelio pulmonar, lesión endotelial y coagulopatía-asociada a COVID-19. Imagen extraída de Marcin F Osuchowski, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* 2021;9: 622–42 (67).

También se han descrito signos de hemofagocitosis en el sistema linfático pulmonar, lo cuál podría sugerir una respuesta similar al síndrome de tormenta citoquinica observado en pacientes con infección grave por H1N1. De hecho, al inicio de la pandemia por COVID-19, múltiples estudios informaron de concentraciones plasmáticas elevadas de citoquinas inflamatorias, hecho que impulsó hipótesis fisiopatológicas iniciales fundamentadas en un posible síndrome de tormenta citoquinica. No obstante, una revisión sistemática posterior reportó que los niveles de citoquinas inflamatorias en pacientes críticos con COVID-19 (incluida la elevación de interleucina-6) fueron profundamente más bajas que las reportadas en otras patologías como el SDRA no COVID-19 o la sepsis, cuestionando el papel de la tormenta de citoquinas en la fisiopatología de la enfermedad (68).

1.3.2.2 *SDRA-asociado a COVID-19*

El SDRA asociado a la COVID-19 comparte algunas características del SDRA clásico por otras patologías (69), como alteración del intercambio gaseoso y hallazgos característicos radiológicos. Sin embargo, la combinación de diferentes mecanismos patológicos en el SDRA-asociado a COVID-19 se traduce en manifestaciones distintivas que hacen que deba considerarse como una entidad única.

Un ejemplo de ello, es la distensibilidad pulmonar (o compliance) normal que se ha observado en algunos pacientes con SDRA-asociado a COVID-19, a diferencia del SDRA clásico. Estas observaciones condujeron a diferentes expertos a proponer hipótesis sobre dos tipos de fenotipos de SDRA-asociado a COVID-19, de acuerdo con la mecánica pulmonar de los pacientes. Entonces, el tipo H estaría caracterizado por baja distensibilidad, alto shunt derecha-izquierda y con alta capacidad de reclutamiento alveolar (similar al SDRA clásico), y el tipo L estaría definido por una alta distensibilidad, baja relación V/Q y baja capacidad de reclutamiento (70). Sin embargo, estas hipótesis han sido motivo de controversia.

Otro aspecto clave a considerar del por qué el SDRA-asociado a COVID-19 se trata de una entidad única es el tiempo de enfermedad hasta su progresión a SDRA, que se produce habitualmente entre 8 y 12 días tras el inicio de los síntomas. Esto implica que la definición por sí misma de SDRA clásico de acuerdo con los criterios de Berlín no se cumple (71) por lo que, probablemente, existan ciertas bases fisiopatológicas de la COVID-19 aún por descubrir. Asimismo, dichas brechas en el conocimiento de la enfermedad dificultan su entendimiento y generan una necesidad urgente de alcanzar evidencia científica para poder desarrollar nuevos tratamientos basados en su fisiopatología (72). Por consiguiente, diversos estudios han reportado diferentes fenotipos clínicos de enfermedad por COVID-19, tanto en pacientes hospitalizados (73), como en pacientes críticos (30). En particular, el estudio multicéntrico de Rodríguez et al (30), observó tres fenotipos homogéneos entre sí (tipo A, B y C) de pacientes ingresados en UCI por COVID-19 grave, que estaban asociados de forma significativa con distintos grados de gravedad, inflamación sistémica, disfunción orgánica, así como de mortalidad (20.3%, 25% y 45.4% para los fenotipos A, B y C respectivamente). Con ello se pone de manifiesto que los pacientes críticos con COVID-19 pueden presentar distintos factores de riesgo y/o fenotipos específicos, hecho que puede tener relevancia en la práctica clínica diaria de los mismos, sirviendo de punto de partida para diseñar estrategias de tratamiento dirigidas a cada subgrupo de pacientes, alineándose de esta forma con una medicina intensiva más personalizada. No obstante, se requiere más evidencia científica para la validación de los fenotipos clínicos para que estos puedan ser aplicados de forma rutinaria en el cuidado de los pacientes.

En consonancia con lo anterior, y en referencia a las peculiaridades manifiestas del SDRA-asociado a COVID-19, una reciente revisión propone nuevos procesos biológicos que podrían ayudar a conocer mejor algunos mecanismos patogénicos de la enfermedad (74). Basados en estudios clínicos, proteómicos, genómicos y de autopsias, consideran que la enfermedad grave por COVID-19 sería el resultado de la conexión de tres procesos fisiopatológicos básicos caracterizados por un síndrome de activación de macrófagos pulmonares con inflamación exagerada, endotelitis mediada por el complemento junto con microangiopatía trombótica (inmuntrombosis). Además, los autores generan cierta controversia al proponer que los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos de la enfermedad por COVID-19 grave, se asemejan más a un patrón de neumonía organizada que a un SDRA clásico. Aunque en la mayoría de estudios anatomopatológicos se ha observado daño alveolar difuso en aquellos casos graves, también hay datos reportados que sugieren que la neumonía organizada representa el patrón predominante en algunos sujetos (hasta el 26%) (75,76).

1.3.2.3 Neumonía viral y co-infección bacteriana respiratoria

Al inicio de la pandemia por COVID-19, se asumió que la neumonía grave por SARS-CoV-2 podría estar frecuentemente asociada con co-infección bacteriana de forma similar a lo observado anteriormente en las pandemias por gripe, hecho que hizo que las recomendaciones iniciales por parte de la OMS (77) fueran administrar antibioterapia empírica de forma precoz. No obstante, estudios posteriores han puesto de manifiesto que la incidencia de co-infección bacteriana en COVID-19 grave es significativamente menor respecto de la gripe grave (78). Esta incidencia según los estudios varía entre el 3.5 y el 8% (78–81). Los patógenos más comúnmente identificados en las muestras respiratorias han sido el *S. pneumoniae*, *S. aureus* meticilina sensible y *H. influenzae*.

Similares hallazgos se obtuvieron mediante un estudio multicéntrico realizado en base al registro COVID-19 SEMICYUC Working Group, en el que la incidencia de co-infección bacteriana durante la primera y segunda/tercera oleada de la pandemia por COVID-19 fue del 9.6 y 7.6%, respectivamente (29). Sin embargo, a pesar de estos resultados, la administración de antibioterapia al ingreso en UCI de los pacientes sólo disminuyó del 93.1 al 61.2% durante esos períodos. Los motivos fisiopatológicos del por qué se reportan estas incidencias menores en comparación con la gripe grave aún deben ser aclaradas. Aún así, de acuerdo a las incidencias observadas, no estaría justificada la antibioterapia empírica de forma generalizada con lo que deberían usarse diferentes herramientas diagnósticas en la práctica clínica (como el uso de la procalcitonina (82), que puedan ayudar a descartar la presencia de co-infección bacteriana y, de ese modo, evitar el consumo inapropiado e irracional de antibióticos.

1.3.2.4 Manifestaciones extrapulmonares

Sustancialmente, la COVID-19 grave puede manifestarse con múltiples complicaciones extrapulmonares (Tabla 3). Muchas de ellas son atribuidas a la diseminación vascular del propio virus, mientras que otras están asociadas a la propia enfermedad crítica. No obstante, tanto la endotelitis pulmonar como la sistémica es una característica distinguible de la enfermedad (65,67).

Tabla 3. Manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19 grave.

Manifestaciones extrapulmonares	
Cardiovasculares	Miocarditis, disfunción miocárdica, trombosis o tromboembolismo, endotelitis, arritmias (frecuentemente bradicardia), shock cardiogénico, isquemia miocárdica, miocardiopatía, microtrombosis
Renales	Insuficiencia renal aguda, proteinuria, hematuria, acidosis metabólica, alteraciones electrolíticas
Sistema nervioso central	Cefalea, encefalitis/encefalopatía, ageusia, anosmia, enfermedad cerebrovascular (ictus), síndrome Guillain Barré, edema cerebral
Gastrointestinales	Nauseas, vómitos, diarrea, isquemia mesentérica, alteración de perfil hepático
Endocrinológicas	Hiperglicemia, cetoacidosis diabética
Piel	Petequias, livideces, rash, urticaria

1.3.2.5 Infecciones bacterianas respiratorias secundarias/Superinfecciones

Los pacientes críticos con COVID-19 tienen un riesgo elevado de presentar complicaciones infecciosas (especialmente respiratorias, aunque también bacteriemias relacionadas con catéter, infecciones urinarias y abdominales entre otras), debido a un conjunto de factores de riesgo que habitualmente coexisten. Un factor clave es la larga duración de la VMI, frecuentemente más allá de los 20 días (83). El propio SDRA con lesión pulmonar junto con maniobras frecuentes de posición de decúbito prono como parte adyuvante al soporte respiratorio también pueden favorecer las superinfecciones. En efecto, la enfermedad por sí misma ya condiciona una disfunción del sistema inmunitario (limfopenia con reducción CD4 y CD8, disminución de interferón gamma, etc.), resultando así en una mayor probabilidad de padecer infecciones secundarias. No sólo se combinan los factores mencionados, sino que también se añaden múltiples tratamientos usados para el manejo de la COVID-19 grave que aumentan el riesgo de NAV, como los corticoides sistémicos (84,85) u otras medicaciones co-adyuvantes (inhibidores de citoquinas, inhibidores del complemento, etc.) que desajustan aún más el sistema inmunológico (84). El desarrollo de infecciones nosocomiales claramente impacta negativamente en los resultados y en la mortalidad. La superinfección respiratoria más común en los pacientes con COVID-19 grave es la NAV. Dos grandes estudios multicéntricos a nivel europeo han llegado a reportar incidencias de infecciones secundarias del tracto respiratorio inferior del 50-58% (86,87). Los microorganismos más comunes responsables de dichas superinfecciones son los bacilos gramnegativos incluyendo la *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli* seguidos por los cocos grampositivos, principalmente *Staphylococcus aureus*.

Del mismo modo que la influenza, la superinfección por hongos como la Aspergillosis pulmonar invasiva en pacientes con COVID-19 requiere especial mención debido a la creciente incidencia reportada, aunque todavía limitada, y al marcado impacto en la mortalidad. Esta entidad, se ha denominado COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de CAPA son la lesión pulmonar directa por la infección viral, las comorbilidades previas, el desarrollo de SDRA, el tratamiento antibiótico de amplio espectro y especialmente el tratamiento concomitante con corticoides y/o terapias inmunomoduladoras (88,89). La incidencia real de CAPA aún no se ha determinado con claridad, probablemente por haberse infradiagnosticado al tener unos criterios de definición imprecisos y por ser un desafío su reconocimiento clínico aunque, recientemente, se ha estimado que su incidencia está cercana al 8.6-13.5% (90,91). Considerablemente, la CAPA comporta una elevada mortalidad (48.4%) (91). Aún así, un estudio comparativo entre IAPA vs CAPA reportó que, aunque la mortalidad era mayor en aquellos pacientes que padecieron infección secundaria por *Aspergillus spp.* respecto de los que no la tuvieron, no hubo diferencias en la mortalidad entre ambas entidades (92).

1.4 Tratamiento

1.4.1 Influenza grave

1.4.1.1 Vacunación

Indiscutiblemente, el mejor tratamiento de una enfermedad es la prevención y, en el caso de la gripe, ésta es la vacunación. Es bien conocido que los virus influenza normalmente circulan cada año desde finales de otoño hasta principios de la primavera y que pueden afectar de forma potencialmente grave requiriendo hospitalización en personas susceptibles, particularmente en adultos mayores, niños muy pequeños, embarazadas o aquellas con enfermedades crónicas (u otros factores de riesgo descritos en la Tabla 2). De hecho, la vacunación anual de rutina contra la influenza se recomienda para todas las personas de más de seis meses de edad que no tengan contraindicaciones de acuerdo con el CDC desde 2010 (93). Actualmente, se espera que todas las vacunas contra la influenza estacional disponibles para la temporada 2021-22 serán tetravalentes y contendrán hemaglutinina derivada de un virus de influenza A(H1N1)pdm09, un A(H3N2) y dos de influenza B (dos linajes distintos). Sin embargo, entre los diferentes tipos de vacuna (influenza tetravalente inactivada, influenza recombinante o influenza viva atenuada), no existen preferencias de administración entre una u otra. La vacunación brinda una protección importante contra la gripe y sus complicaciones llegando a prevenir hospitalizaciones, así como miles de muertes por causas respiratorias y/o cardiocirculatorias asociadas a la enfermedad. Sin embargo, su eficacia depende de diversos factores como la edad, el estado de salud previo o los subtipos de virus influenza circulantes en la comunidad. Por ello, existen casos que, a pesar de recibir la vacunación, pueden llegar a desarrollar gripe grave y que requieran de tratamiento de soporte o farmacológico.

1.4.1.2 Tratamiento de soporte

Los pacientes que presentan complicaciones graves por influenza como la afectación del tracto inferior de vías respiratorias por neumonía viral primaria y/o progresión a SDRA, requerirán principalmente soporte respiratorio por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. El pilar fundamental del soporte respiratorio inicial se basará en oxigenoterapia convencional para mantener una adecuada oxigenación de los órganos y tejidos. La experiencia con la oxigenoterapia de alto flujo (OAF) en pacientes con gripe grave es escasa dado que es un dispositivo relativamente nuevo. Más experiencia y datos existen sobre el uso de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), aunque ha sido motivo de gran controversia. Aproximadamente, un 30% de los pacientes durante la pandemia de 2009 fueron manejados inicialmente con VMNI,

observándose una alta tasa de fracaso (56.8%), lo cual conlleva mayor mortalidad (38.4 vs 6.3%, $p < 0.001$) comparado con aquellos en los que la VMNI fue exitosa, muy probablemente en relación al retraso en la intubación orotraqueal y necesidad de VMI (94). En efecto, estos datos plantearon posteriormente la posible contraindicación de la VMNI como herramienta de oxigenoterapia inicial en los pacientes con gripe grave. Si bien, la tasa de éxito de la VMNI podría ser ligeramente más elevada en algunos casos específicos, se podría considerar su uso en aquellos centros con alta experiencia en la utilización de VMNI, en aquellos pacientes con bajo grado de disfunción orgánica medido por Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) menor de 5, pacientes con reagudización de EPOC o aquellos con menos de dos cuadrantes de afectación pulmonar por infiltrados en la radiografía de tórax.

Muchos pacientes con insuficiencia respiratoria grave por neumonía viral/SDRA precisan intubación orotraqueal y VMI precoz, situación que puede condicionar una mortalidad del 20% o mayor. La estrategia ventilatoria recomendada para los pacientes con VMI se basa en la ventilación protectora, primordial en el manejo del SDRA cuyo principio básico es optimizar los parámetros ventilatorios de modo que se evite en la medida de lo posible el colapso pulmonar (atelectasias) y reapertura cíclica de las unidades alveolares cerradas, impidiendo también de esta forma la sobredistensión de parénquima pulmonar sano. De acuerdo con las guías clínicas más recientes del SDRA (95), los objetivos de su manejo se resumen en la Tabla 4.

Tabla. 4. Estrategias de manejo del SDRA.

Estrategias
Ventilación protectora:
Volumen tidal/corriente (V_t) en torno 6 ml/Kg peso corporal ideal
Presión Plateau/alveolar < 30 cmH ₂ O
Positive end-expiratory pressure (PEEP) moderadas/elevadas
Bloqueo neuromuscular precoz
Posición de decúbito prono
Minimizar el desreclutamiento con desconexiones y/o aspiraciones endotraqueales
Emplear estrategias para disminuir la incidencia de NAV
Derivación a centro referente para uso de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) en SDRA grave refractario a todas las medidas aplicadas y según criterios de indicación

Conviene mencionar que los pacientes con gripe grave también pueden presentar shock de etiología séptica, miopericarditis, disfunción ventricular o reagudizaciones de enfermedades cardiovasculares crónicas, pudiendo necesitar soporte con vasopresores, inotropos o incluso ECMO.

1.4.1.3 Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la gripe grave es vital para reducir la mortalidad y morbilidad. En la práctica, éste se puede dividir en tres bloques: tratamiento antiviral, tratamiento adyuvante inmunomodulador y, tratamiento de la co-infección si coexiste (96).

1.4.1.3.1 Antivirales

Actualmente, a pesar de que aún subsisten brechas en el conocimiento sobre el manejo de la gripe grave (97), el tratamiento médico se focaliza en la administración precoz de tratamiento antiviral. Según las últimas guías de práctica clínica del 2018 de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), se recomienda que se debe administrar tratamiento antiviral en monoterapia tan pronto como sea posible en la gripe sospechada o confirmada, independientemente del estado de vacunación, en todos aquellos pacientes que presentan gravedad, progresión o complicaciones de la enfermedad, sujetos con factores de riesgo de complicaciones o que requieran hospitalización (98).

Los inhibidores de la neuraminidasa (NAIs) incluyen el oseltamivir, zanamivir, peramivir y laninamivir. Surgieron en los años 90 y tienen actividad frente al virus influenza A y B. Actúan bloqueando la replicación del virus e inhibiendo la liberación de los viriones de la célula infectada, por lo que impiden la infección de nuevas células y, por lo tanto, interrumpen la difusión de la infección en el tracto respiratorio (99). El antiviral óptimo para el tratamiento de la gripe grave y el más usado de forma generalizada es el oseltamivir, dado que la evidencia del zanamivir en pacientes críticos es limitada. La Tabla 5 resume los principales tratamientos antivirales para tratar la infección por virus influenza.

Tabla 5. Principales tratamientos antivirales de la influenza (96,99).

Antiviral	Mecanismo acción/ Actividad	Dosis	Duración	Efectos secundarios	Comentario
Oseltamivir	NAI	75mg/12h oral CICr 30-60: 30 mg/12h oral CICr 10-30: 30 mg/24h oral	5 días	Náuseas, vómitos, cefalea	El más ampliamente utilizado. Alta biodisponibilidad oral en pacientes críticos. Evidencia moderada en hospitalizados. Preferible en embarazadas
	Influenza A y B	CICr <10: No hay datos HD: 30 mg post dialysis TCRR: datos limitados*	10 días (gripe grave)		Primer NAI descubierto. No hay datos en pacientes críticos. No recomendado en hiperreactividad bronquial por broncoespasmo.
Zanamivir	NAI Influenza A y B	10 mg (2 inhalaciones 5mg)/12h	5 días	Rash Nebulización contraindicada	
Peramivir	NAI Influenza A y B	600 mg/24h intravenoso	5 días	Diarrea, rash	Primer NAI aprobado intravenoso. Indicado para gripe no complicada
Laninamivir	NAI Influenza A y B	40 mg inhalado	única dosis	Buena tolerancia	Sólo aprobado en Japón Evidencia limitada
Amantadina y rimantidina	Adamantanos (inhibidores canal iónico M2) Sólo Influenza A	---	---	Sistema nervioso central	Usados durante 30 años previo a NAIs. En desuso por alta tasa de resistencias a nivel global
Baloxavir	Inhibición endonucleasa	Peso 40-80 Kg: 40 mg/oral Peso >80 Kg: 80 mg/oral	única dosis		Actualmente aprobado para gripe no complicada y <2 días síntomas. Puede tratar virus con resistencia a NAI

CICr: Aclaramiento de creatinina. HD: hemodiálisis. TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal. NAI: inhibidores de la neuraminidasa. *Las dosis en TCRR deben ser disminuidas (incluso monitorizadas).

Oseltamivir se administra en forma de pro-fármaco (oseltamivir fosfato), absorbiéndose rápidamente a través de la mucosa gastrointestinal (con una biodisponibilidad oral del 80%) y es metabolizado por carboxilasas hepáticas a su forma activa, carboxilato de oseltamivir. Alcanza su pico de concentración plasmática a las 3-4 horas y su volumen de distribución es similar al del agua total corporal. También se puede detectar a una concentración terapéutica en los tejidos afectados por el virus, incluidos los pulmones, la tráquea, la nariz y mucosas. La eliminación es principalmente renal, por lo tanto, las dosis deben ajustarse en aquellos con insuficiencia renal. Generalmente, la tolerancia al fármaco es buena, presentando como reacciones adversas más comunes náuseas y vómitos, aunque en pacientes críticos bajo sedación tienen escasa relevancia clínica.

La dosis recomendada de oseltamivir es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días. Se llegó a sugerir que estas dosis podían ser dobladas en pacientes críticos, debido a la reducida absorción gastrointestinal en dichos pacientes. Sin embargo, posteriormente se han reportado datos mostrando que la absorción del oseltamivir en pacientes críticos es buena (incluido en sujetos obesos), sin beneficio clínico del aumento de dosis del antiviral (100,101). Lo que parecería ser más relevante que la dosificación, es la duración del tratamiento. La diseminación viral puede estar prolongada en los pacientes críticos con gripe grave con neumonía o sujetos con inmunosupresión, por lo que, en éstos casos se aconseja prolongar el tratamiento hasta los 10 días (96,98).

Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con placebo en adultos, reportó beneficio clínico con la administración de oseltamivir en la reducción de la duración de la sintomatología y del riesgo de algunas complicaciones (como el desarrollo de neumonía viral) asociadas a la gripe (102). Aún así, durante años se generó debate en la comunidad científica respecto a los beneficios del oseltamivir, fundamentados en que la mejoría clínica únicamente era la reducción de la sintomatología en un día. No obstante, estos estudios fueron realizados en pacientes no hospitalizados con gripe leve, cuyos resultados no se pueden extrapolar a los pacientes que presentan gripe complicada o grave. Desafortunadamente, no se han realizado ECA en pacientes hospitalizados con gripe evaluando la eficacia de los NAIs, ya que se plantearían dudas éticas a la hora de aleatorizar pacientes críticos con gripe grave a recibir tratamiento antiviral vs no tratamiento. Por ello, la evidencia científica que avala el tratamiento antiviral en pacientes graves con gripe se basa exclusivamente en numerosos estudios observacionales, en los que se ha reportado beneficio clínico del oseltamivir observando reducción de la estancia hospitalaria y del riesgo de muerte, incluso en pacientes críticos (103).

Quizás, el estudio con más impacto en la comunidad científica que evaluó la eficacia de los NAIs en pacientes hospitalizados, fue el gran meta-análisis con datos individuales de participantes de 38 países incluyendo un total de 78 estudios realizado por Muthuri et al. (104), en el que reportaron una reducción del 38 % en el riesgo de mortalidad en adultos críticos al comparar el tratamiento temprano con NAI (< 48 horas desde el inicio de los síntomas) con el tratamiento tardío (> 48 horas), y una reducción del 69 % en el riesgo de mortalidad entre los que recibieron tratamiento antiviral precoz respecto a aquellos que no recibieron antivirales. Adicionalmente, observaron un aumento del riesgo de muerte con cada día de retraso del tratamiento antiviral con NAIs hasta el día 5, en comparación con el tratamiento iniciado de forma precoz (< 2 días del inicio de la sintomatología). No obstante, el estudio llegó a ser criticado por sus posibles sesgos relacionados con la naturaleza observacional de los estudios incluidos (105).

De hecho, fue en los años posteriores a la pandemia de gripe del 2009 cuando empezaron a surgir estudios observacionales que reportaron la importancia de la precocidad del tratamiento antiviral al observar que un inicio precoz de los NAIs (especialmente cuando se administraba en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas), podría estar asociado con mejores resultados clínicos, incluyendo mayor supervivencia (106). Sin embargo, pocos evaluaron rigurosamente el impacto específico de la efectividad de los NAIs, generando controversia y siendo criticados en gran parte por los posibles sesgos que presentaban por su carácter observacional, como sesgo de selección, débil ajuste por factores de confusión, muestras pequeñas y sesgo de tiempo inmortal (106,107).

Por consiguiente, debido a la escasez de evidencia robusta en pacientes con gripe grave respecto a la efectividad del tratamiento antiviral precoz, el primer estudio que conforma esta tesis doctoral trata de aportar mayor calidad a la literatura científica existente hasta el momento referente a la efectividad del tratamiento precoz con oseltamivir en pacientes críticos con neumonía por influenza.

Finalmente, un área de gran preocupación es la resistencia antiviral. Una característica distintiva de los virus influenza es que las mutaciones ocurren con frecuencia y de manera impredecible en los ocho segmentos de su genoma, especialmente en el gen HA. De hecho, nunca se puede descartar la aparición de un virus inherentemente más virulento durante el curso de una pandemia. En este sentido, se han identificado varias mutaciones que confieren resistencia a los NAIs (99). De acuerdo con las últimas recomendaciones de la IDSA, se puede considerar evaluar la posible resistencia a los NAIs en aquellos pacientes hospitalizados en situación de inmunosupresión con persistencia de la enfermedad y evidencia de replicación viral prolongada del virus más allá de 7-10 días (mediante pruebas moleculares de “reverse transcription-polymerase chain reaction” [rt-

PCR] o cultivos virales), o en aquellos pacientes con influenza grave con falta de resolución clínica con tratamiento antiviral con NAIs y evidencia de replicación viral persistente tras 7-10 días.

1.4.1.3.2 Tratamiento coadyuvante inmunomodulador

Junto con el tratamiento antiviral, cuyo objetivo es la inhibición de la replicación viral, se ha utilizado ampliamente como terapia coadyuvante una serie de fármacos que tienen como objetivo amortiguar la respuesta proinflamatoria del huésped secundaria a la infección grave por influenza. Distintos grupos de fármacos co-adyuvantes se han investigado en este ámbito por sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios como los macrólidos, estatinas, inhibidores de la ciclooxigenasa o agonistas de receptores activados por el proliferador de peroxisomas. No obstante, el tratamiento más utilizado de forma global han sido los corticosteroides.

Los corticosteroides tienen un efecto extenso sobre distintos procesos biológicos, incluida la reducción de la inflamación (108). En el área de la medicina intensiva, están indicados en diferentes contextos clínicos como la reagudización de EPOC y asma, tratamiento de rescate del shock séptico refractario, en meningitis neumocócica y meningocócica y puede considerarse incluso en neumonía comunitaria grave y/o SDRA. Como se detalla anteriormente, la infección grave por influenza produce lesión pulmonar aguda con inflamación local y sistémica, en ocasiones descontrolada. Esta respuesta inflamatoria está mediada por una respuesta innata excesiva con gran liberación de citoquinas proinflamatorias, dando como resultado el daño alveolar difuso. Los corticosteroides tienen varias propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladores y vasculares, incluida la inhibición de citoquinas proinflamatorias, la reducción del tráfico de leucocitos, y el mantenimiento de la integridad endotelial, así como de la permeabilidad vascular. Acorde con estos efectos y su posible plausibilidad biológica, los corticosteroides se han usado de forma generalizada como una opción coadyuvante para el tratamiento de la gripe grave, aunque sus propiedades inmunomoduladores en el contexto de infección por influenza son controvertidas.

Del mismo modo que la efectividad del tratamiento antiviral en pacientes con gripe grave, la corticoterapia carece de evidencia científica sólida, dado que no existen datos derivados de ECA que evalúen la eficacia de dicho tratamiento coadyuvante. Durante la pandemia de gripe de 2009, el tratamiento con corticosteroides se utilizó de forma generalizada, a pesar de que la evidencia procedente de datos observacionales no fue concluyente (109,110), con datos favorables (111) y desfavorables (112,113). Posteriormente, en una revisión sistemática y meta-análisis realizada en 2016 por la Cochrane incluyendo 13 estudios observacionales y 1917 pacientes con gripe

A(H1N1)pdm09 (114), encontraron que la administración de corticosteroides se asoció de forma estadísticamente significativa con mayor mortalidad con un Odds ratio (OR) de 3.06, intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 1.58-5.92, además de datos sugestivos de su asociación con mayor tasa de infecciones hospitalarias. No obstante, los autores concluyeron que la calidad de la evidencia era muy baja y con elevada posibilidad de sesgo de confusión por indicación, siendo necesarios más estudios de alta calidad para determinar realmente la efectividad de los corticosteroides en pacientes con influenza grave.

Dichas conclusiones junto con la escasez de datos clínicos de calidad en la evidencia científica, promovió la realización del segundo estudio publicado que conforma esta tesis doctoral, con la intención de arrojar luz en la incertidumbre del beneficio de los corticosteroides en los pacientes críticos con gripe.

1.4.1.3.3 Tratamiento de la co-infección

Como se mencionó previamente, la co-infección bacteriana es frecuente en la gripe grave y condiciona peores resultados clínicos, incluyendo menor supervivencia. El diagnóstico precoz al ingreso en UCI es crucial, para poder realizar un tratamiento antimicrobiano apropiado una vez se dispongan de los resultados de los cultivos microbiológicos de vías respiratorias inferiores. Desde el punto de vista clínico-práctico, se aconseja el uso empírico de antibióticos mediante la combinación de cefalosporinas de tercera generación (pe. ceftriaxona) asociado a un macrólido (pe. claritromicina), de acuerdo a los microorganismos comunitarios más frecuentes asociados con la co-infección bacteriana en la influenza grave (96). En ocasiones, el tratamiento antipseudomónico puede incluso ser necesario en caso de factores de riesgo de co-infección por *P. aeruginosa* (EPOC severo, bronquiectasias, tratamiento con corticoides previos, etc.). Por otro lado, puede ser necesario el tratamiento antifúngico (pe. Voriconazol) en casos de IAPA dependiendo de la prevalencia de dicha entidad según el área geográfica o factores de riesgo de los pacientes.

1.4.2. Virus SARS-CoV-2

1.4.2.1 Vacunación

Al igual que la influenza y cualquier otra enfermedad viral, la prevención de la enfermedad COVID-19 con la vacunación es la mejor opción estratégica de tratamiento. Sin embargo, dado que el virus SARS-CoV-2 emergió como un nuevo coronavirus causante de enfermedad en el ser humano, al inicio de la pandemia no se disponían de vacunas frente al virus, de tal modo que, las

medidas para prevenir su propagación eran únicamente no farmacológicas, como el distanciamiento social, uso de mascarillas, teletrabajo y cuarentenas impuestas por los gobiernos. Aun así, el virus fue responsable de una de las pandemias más desoladoras de la historia.

Tan pronto como se descubrió la secuencia completa del genoma del virus y se determinaron las estructuras de varias proteínas virales, rápidamente se pusieron en marcha organizaciones, instituciones y la industria farmacéutica para el desarrollo de nuevas vacunas seguras y efectivas para poder llegar a controlar la diseminación global de la enfermedad, evitar enfermedades graves e incluso a disminuir la mortalidad. Nueve meses después la declaración de la pandemia, en diciembre de 2020, el Reino Unido fue el primer país en aprobar el uso de la primera vacuna de ARNm BNT162b2 efectiva. En octubre de 2021, ya había más de 300 vacunas en desarrollo, aunque, en la actualidad nueve de ellas son las más administradas globalmente (115). A día de hoy (abril 2022), un total de 4500 millones de personas han recibido la pauta de vacunación completa según datos de la OMS, aunque esto significa que sólo el 57.5% del mundo ha sido completamente inmunizado.

1.4.2.2 Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte más necesitado en la enfermedad COVID-19 grave es el respiratorio. La alta tasa de VMI precoz (en torno al 95% de los casos) al inicio de la pandemia (116), provocó una gran preocupación generalizada por la falta de respiradores durante las primeras oleadas. Esta escasez de recursos de soporte respiratorio propició que en cierta medida, durante las siguientes oleadas de la pandemia se priorizaran estrategias no invasivas de soporte respiratorio como la OAF y/o la VMNI (29). Cada vez existen más estudios (117,118) sobre los posibles beneficios del OAF en reducir la necesidad de VMI, incluso de poder llegar a mejorar la supervivencia, así como datos clínicos sobre la ausencia de beneficio clínico respecto a la VMNI (incluso pudiendo aumentar la mortalidad), aunque se necesita evidencia fuerte para poder confirmar dichos resultados. El manejo de los pacientes sometidos a VMI ha seguido las estrategias clásicas de manejo del SDRA resumidas en la Tabla 4, requiriendo una mención especial la alta tasa de maniobras de decúbito prono como manejo de la hipoxemia severa. Adicionalmente, en casos de insuficiencia respiratoria refractaria se ha utilizado la ECMO, aunque se han reportado elevadas tasas de mortalidad (36.9%-51.9%) (119). Otras medidas de soporte como drogas vasopresoras, inotropos, técnicas de depuración extrarenal, traqueostomía, etc. pueden ser necesarias en el contexto de la enfermedad crítica.

1.4.2.3 Tratamiento farmacológico

El gran desconocimiento de la enfermedad COVID-19 junto con la inundación de los sistemas sanitarios con pacientes graves al inicio de la pandemia, generó gran preocupación y ansiedad en la comunidad científica por la inexistencia de tratamientos seguros y eficaces para combatir la enfermedad y que pudieran reducir la alta incidencia de mortalidad. Esta situación de incertidumbre derivó en el uso infundado de una serie de fármacos a los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o críticos, que posteriormente se han contraindicado por falta de beneficio clínico e, incluso, por evidencia de perjuicio (120). Entre algunos de estos fármacos se encuentran antivirales (lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina, interferón beta, ivermectina), plasma convalescente, anticoagulación terapéutica como profilaxis o inmunoglobulinas, entre otros. Conforme a lo anterior mencionado, únicamente se discutirán en mayor profundidad los tratamientos que han mostrado beneficio clínico y/o disminución en la mortalidad.

Desde una perspectiva fisiopatológica, los tratamientos antivirales dirigidos a la replicación viral podrían ser más efectivos en las fases iniciales de la infección, mientras que, en una fase más tardía de la enfermedad, en la que existe una respuesta inmunitaria excesiva e inapropiada, los tratamientos antiinflamatorios e inmunomoduladores podrían tener mayor plausibilidad biológica. En consecuencia, el tratamiento farmacológico actualmente más usado de forma generalizada y basado en la existente evidencia científica es el tratamiento antiviral y el tratamiento antiinflamatorio/inmunomodulador.

1.4.2.3.1 Tratamiento antiviral

Desafortunadamente, hoy en día sigue sin haberse descubierto un tratamiento antiviral efectivo para los pacientes críticos con COVID-19. El único antiviral que parece tener un lugar en el paciente hospitalizado con enfermedad moderada (aquellos con necesidad de oxigenoterapia convencional y bajo flujo de oxígeno), es el remdesivir. Es un profármaco de nucleótidos de un análogo de adenosina. Se une a la polimerasa de ARN dependiente de ARN viral e inhibe la replicación viral al interrumpir prematuramente la transcripción de ARN. Remdesivir ha demostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2. Además, es el único actualmente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). No obstante, según la evidencia científica más relevante hasta el momento (121,122), remdesivir parece tener únicamente un modesto efecto beneficioso reduciendo el tiempo hasta la recuperación en la COVID-19 leve-moderada (no críticos), aunque no se ha observado un claro impacto significativo ni en la supervivencia ni en otros resultados.

1.4.2.3.2 Tratamiento antiinflamatorio/inmunomodulador

1.4.2.3.2.1 Corticosteroides

El tratamiento que ha marcado un punto de inflexión trascendente en el manejo de la COVID-19 durante la pandemia ha sido el uso de corticosteroides. Sorprendentemente, y en contra de estudios observacionales existentes referentes a enfermedades virales previas (como el severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV, Middle East respiratory syndrome (MERS)-CoV, el influenza o el virus respiratorio sincitial), en las que los corticosteroides se asociaron con resultados adversos (complicaciones, prolongación de la diseminación viral e incluso mayor mortalidad en el caso de la influenza) (123), el tratamiento con corticosteroides fue el primer tratamiento en demostrar una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con infección viral grave y crítica por SARS-CoV-2.

En base a la evidencia derivada del uso de corticosteroides en neumonías virales previas, durante los primeros meses de la pandemia por SARS-CoV-2 no se recomendaba su administración hasta que, en julio de 2020, se publicaron los resultados preliminares del ensayo clínico RECOVERY (124), donde se reportó una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días con el uso de dexametasona en aquellos pacientes que requirieron cualquier tipo de oxigenoterapia. Se trató de un estudio aleatorizado, controlado y abierto, incluyendo 6425 pacientes (1007 de los cuales en VMI), asignados a recibir 6 mg/día de dexametasona durante 10 días vs tratamiento estándar. En global, la mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en el grupo de dexametasona comparado con el grupo control (22.9 vs 25.7%, razón de tasa ajustada por edad 0.83, IC 95% 0.75-0.93). En concreto, la reducción en la mortalidad con el uso de dexametasona fue más notoria en el subgrupo de pacientes con VMI en el momento de la asignación (29.3 vs. 41.4%, razón de tasa 0.64, IC 95% 0.51-0.81). Si bien es cierto que la base fisiopatológica del beneficio clínico de los corticosteroides en el contexto de la COVID-19 no está del todo clara, podría existir plausibilidad biológica por la capacidad de los corticosteroides de amortiguar la inflamación exagerada debida a la desregulación de la respuesta inmune del huésped entre otras razones (125).

Estos resultados promovieron que, de forma inmediata, se realizara un meta-análisis por parte del grupo de trabajo de evaluación rápida de la evidencia para el tratamiento de la COVID-19 de la OMS, donde se agruparon los datos clínicos disponibles hasta el momento de siete ECA que investigaban la efectividad del tratamiento con corticosteroides en pacientes críticos con COVID-19, incluyendo un total de 1703 sujetos (126). Los autores concluyeron que la administración de corticosteroides sistémicos en pacientes críticos con COVID-19, disminuía significativamente la mortalidad a los 28 días comparado con tratamiento estándar o placebo. Consecuentemente, los

ensayos clínicos que aún estaban en proceso de investigación de la efectividad de los corticosteroides se suspendieron y el manejo de los pacientes hospitalizados y/o críticos con infección por SARS-CoV-2 cambió pronunciadamente. De hecho, la tasa de administración de corticosteroides aumentó marcadamente entre la primera y la segunda/tercera oleada de la pandemia (58.2 al 95.9%, $p < 0.001$) (29), convirtiéndose en el tratamiento estándar de la COVID-19 grave.

No obstante, aunque se reconozca como evidencia fuerte desarrollada durante una pandemia en curso, tanto el estudio RECOVERY trial como el subsecuente meta-análisis llevan consigo considerables limitaciones que se discutirán más adelante (127). No sólo hay que reconocer dichas limitaciones, sino que, además, en el propio estudio RECOVERY se reportan ciertos subgrupos pre-especificados en los que el beneficio de la dexametasona parece ser menos claro, como aquellos pacientes mayores de 70 años, sujetos con menos de siete días de sintomatología, así como aquellos con mayor riesgo basal predicho. A pesar de que con estos resultados podrían existir algunas lagunas respecto a que algunos subgrupos de pacientes en los que el beneficio de los corticoides pudiera ser neutro o incluso perjudicial, el uso de corticosteroides se ha utilizado de forma indiscriminada a la práctica totalidad de los pacientes hospitalizados y en UCI. Adicionalmente, datos procedentes de estudios observacionales multicéntricos con metodología estadística para controlar sesgos y factores de confusión, hallaron resultados controvertidos referentes a la efectividad de los corticosteroides en pacientes críticos con COVID-19 (128–130). En base a todo lo anterior mencionado, se decidió llevar a cabo el tercer estudio que conforma esta tesis doctoral, para aportar nueva evidencia de calidad científica sólida en referencia al impacto de los corticosteroides en la mortalidad en pacientes ventilados con SDRA-asociado a COVID-19, mediante datos procedentes de la práctica clínica real.

Aun cabe señalar los datos asombrosos de un estudio observacional unicéntrico de Wuhan (131), en el que incluyeron 428 pacientes con COVID-19 críticos, en el que observaron que la mortalidad a los 28 días fue significativamente mayor en los sujetos que recibieron corticosteroides aunque, tras un análisis estadístico riguroso para controlar factores de confusión tiempo-dependientes, hallaron que el tratamiento con corticosteroides podía reducir la mortalidad a los 28 días de forma significativa únicamente en aquellos sujetos con un fenotipo hiperinflamatorio, definido por altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias, puntuación de SOFA elevado y alta tasa de complicaciones.

Sumado al trabajo previo, el cuarto estudio que conforma la tesis doctoral trata de corroborar la posibilidad de que el efecto de los corticosteroides pudiera tener relación no sólo con ciertos

subgrupos determinados, sino con unos fenotipos clínicos específicos de pacientes críticos con COVID-19, ya definidos en un estudio previamente publicado (30).

1.4.2.3.2.2 Inhibidores de los receptores de la interleucina (IL)-6

En este grupo de fármacos se encuentran tocilizumab y sarilumab, siendo el primero el que mayor evidencia clínica ha reportado. La IL-6 es una citoquina que activa y regula la respuesta inmune en las infecciones y sus concentraciones elevadas se han asociado a resultados adversos en COVID-19. Sin embargo, el papel de la IL-6 aún no está del todo claro y, como se mencionó previamente, la tormenta citoquímica como factor clave en la patogenia de la enfermedad ha sido cuestionada. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que inhibe la unión de la IL-6 a los receptores de IL-6 solubles y de membrana, bloqueando su señalización y reduciendo la inflamación.

El estudio más robusto realizado sobre la eficacia del tocilizumab en la COVID-19 grave fue promovido por el grupo colaborativo RECOVERY (132). Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado y abierto incluyendo un total de 4116 adultos. Los pacientes fueron asignados a cada brazo de tratamiento en función de si presentaban hipoxemia (definida por saturación de oxígeno $< 92\%$ en aire ambiente o necesitaron oxigenoterapia) junto con evidencia de inflamación sistémica (definida por proteína C-reactiva ≥ 7.5 mg/dl). Los pacientes se asignaron a recibir tocilizumab 400-800 mg intravenoso (según el peso corporal), pudiendo recibir una segunda dosis a las 12-24 horas si no había mejoría clínica vs tratamiento estándar. Los investigadores observaron una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días con tocilizumab (31 vs 35%, razón de tasas 0.85, IC 95% 0.76-0.94), así como mayor tasa de alta hospitalaria. Otro ECA relevante que evaluó la efectividad de los inhibidores de receptores de IL-6 (tocilizumab y sarilumab) en pacientes críticos, ha reportado mejores resultados con el tratamiento en comparación con placebo, disminuyendo los días libres de soporte orgánico e incluso observando mayor supervivencia a los 90 días (133). No obstante, en un meta-análisis que incluyó 27 ECA, con casi 11.000 pacientes hospitalizados sobre los antagonistas IL-6, encontró una disminución de la mortalidad a los 28 días con tocilizumab, aunque sin diferencias significativas respecto a sarilumab (134). Respecto a las infecciones secundarias, que son los eventos adversos más reportados debidos al uso de los antagonistas de IL-6, el estudio anterior también mostró más incidencia de infecciones, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Con todo ello, a día de hoy se recomienda el inicio de tocilizumab en aquellos pacientes hospitalizados que presentan rápido aumento de la necesidad de la oxigenoterapia junto con datos de inflamación sistémica como segunda terapia inmunomoduladora asociada a los corticosteroides.

1.4.2.3.2.3 Inhibidores de la janus quinasa (JAK)

Recientemente, la OMS (135) ha añadido una recomendación fuerte para el uso de inhibidores-JAK (baricitinib) para el tratamiento de la COVID-19 grave o crítica, en base a dos estudios ECA publicados. Baricitinib es un inhibidor selectivo de la janus quinasa selectiva JAK 1/JAK 2 con un perfil antiinflamatorio para el manejo de pacientes con enfermedades autoinmunes. No obstante, el uso de baricitinib aún no está generalizado y su eficacia en pacientes con COVID-19 y necesidad de VMI aún es limitada. El tratamiento parece ser prometedor en base a la publicación de febrero de 2022 de un pequeño ECA exploratorio en pacientes críticos con COVID-19 que requirieron VMI o ECMO, en los que el tratamiento con baricitinib y tratamiento estándar comparado con placebo redujo la mortalidad a los 28 y 60 días, con una reducción absoluta de riesgo del 19 y 17%, respectivamente (136). Las dosis recomendadas son de 4 mg/día vía oral durante 14 días (o hasta el alta hospitalaria), siendo necesario el ajuste de dosis en casos de leucopenia, disfunción renal o hepática. Un aspecto a remarcar es que, baricitinib no puede administrarse conjuntamente con los inhibidores de IL-6.

2. *JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL*

Las pandemias provocadas por los virus influenza y SARS-CoV-2 han sido uno de los mayores desafíos para la salud que la humanidad ha conocido en los dos últimos siglos. Su dimensión ha obligado a adoptar medidas excepcionales y extenuantes a nivel global. La alta tasa de mortalidad asociada a los casos más graves que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos por estas enfermedades infecciosas (22 y 33% en la gripe y COVID-19, respectivamente) y la carencia de evidencia robusta sobre el tratamiento antiviral e inmunomodulador óptimo, han motivado la presente tesis doctoral. La investigación, por lo tanto, está centrada en evaluar el efecto del tratamiento antiviral y con corticosteroides en el pronóstico de los pacientes más graves afectados por dichas entidades. Pretende así, profundizar en el conocimiento científico, mejorando con su aplicación clínica la práctica médica y, en consecuencia, la evolución de nuestros pacientes por y para los que nos debemos como médicos.

3. *HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL*

En los pacientes críticos con infecciones virales pandémicas como la gripe y la COVID-19, el tratamiento antiviral precoz mejora la supervivencia, mientras que, el tratamiento coadyuvante con corticosteroides aporta dudosos beneficios, pudiendo asociarse a resultados desfavorables, incluida mayor mortalidad.

4. *OBJETIVOS*

4.1 Objetivo principal

Evaluar el impacto del tratamiento antiviral y con corticosteroides en la mortalidad en UCI en pacientes críticos con infecciones virales pandémicas por el virus influenza y SARS-CoV-2.

4.2 Objetivos secundarios

- Identificar los factores de riesgo asociados al tratamiento antiviral precoz y al tratamiento con corticosteroides en pacientes críticos con gripe y COVID-19 grave.
- Investigar la duración de la ventilación mecánica invasiva y la estancia en UCI de acuerdo con la administración de tratamiento antiviral precoz o tardío y si recibieron corticosteroides o no en pacientes críticos con gripe y COVID-19 graves.
- Analizar el impacto del tratamiento con corticosteroides en la mortalidad hospitalaria y los días libres de ventilación mecánica en pacientes ventilados con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19 grave.
- Estudiar la asociación entre la administración de corticosteroides y la neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes críticos con COVID-19.

5. *METODOLOGÍA*

5.1 Estudio 1

5.1.1 Diseño del estudio

Estudio observacional de cohortes, retrospectivo, con datos recopilados prospectivamente de sujetos ingresados de forma consecutiva por gripe grave en 184 UCI en España (representando más del 50% de las unidades de críticos del país), entre junio de 2009 y abril de 2018. Los datos se obtuvieron de un registro de ámbito nacional creado por el Grupo Español de Trabajo de Gripe A grave (GETGAG) y con soporte de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

La información fue registrada por el médico tratante u obtenida mediante revisión de la historia clínica, resultados de laboratorio y estudios radiológicos. Los criterios de ingreso en UCI y las decisiones en el manejo médico no fueron estandarizadas entre los centros participantes, y se dejaban a criterio de los médicos tratantes siguiendo las recomendaciones de la SEMICYUC (137).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Joan Universitario XXIII de Tarragona (referencia de aprobación IRB#11809). Todos los datos fueron anonimizados, lo que permitió renunciar al consentimiento informado de los participantes.

5.1.2 Criterios de inclusión de los participantes

Pacientes ingresados en UCI con infección por gripe grave con insuficiencia respiratoria aguda y confirmación microbiológica de influenza A o B mediante rt-PCR.

5.1.3. Criterios de exclusión de los participantes

- a. Niños menores de 15 años.
- b. Pacientes con datos faltantes (sobre el tratamiento antiviral, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario o seguimiento incompleto).
- c. Estancia en UCI menor a 48 horas.

- d. Pacientes que recibieron la primera dosis de oseltamivir más allá de las primeras 24 horas de ingreso en UCI.

5.1.4 Recopilación de datos

Se obtuvieron datos demográficos, comorbilidades, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario, tiempo hasta la administración de la primera dosis de antiviral, dosis de oseltamivir, tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el ingreso en UCI, complicaciones durante la estancia en UCI y resultados de pruebas microbiológicas, de laboratorio y radiológicas.

Las muestras de especímenes nasofaríngeos para el diagnóstico microbiológico de la infección por virus influenza se obtuvieron al ingreso y, en caso de que los pacientes estuvieran intubados, se recogieron muestras del tracto respiratorio inferior. La severidad de la enfermedad se determinó mediante el APACHE II score y la gravedad de la disfunción orgánica mediante el SOFA score.

5.1.5 Definiciones

Se definieron dos grupos de tratamiento:

- 1) Grupo de oseltamivir precoz, que incluyó aquellos que recibieron oseltamivir dentro de los dos primeros días desde el inicio de los síntomas.
- 2) Grupo de oseltamivir tardío, formado por los pacientes que recibieron oseltamivir más allá de los dos días del inicio de los síntomas.

Los pacientes que no recibieron terapia antiviral durante el ingreso en UCI se consideraron como grupo no tratado.

La neumonía viral se definió como aquella insuficiencia respiratoria aguda con presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, confirmación microbiológica del virus influenza como microorganismo causal y con resultados negativos para bacterias en los cultivos de muestras respiratorias o hemocultivos cursados en las primeras 48 horas de ingreso [18].

La co-infección bacteriana o fúngica se definió como cualquier infección respiratoria diagnosticada en las primeras 48 horas de ingreso en UCI a través del aislamiento de bacterias/hongos en hemocultivos o muestras respiratorias.

5.1.6 Análisis estadístico

Las variables discretas se expresaron como frecuencias (porcentaje), mientras que, las variables continuas se presentaron como medianas (rango intercuartílico [RIC]). Para el análisis univariado, las diferencias entre los grupos se evaluaron con el Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y las variables continuas con la prueba *t-Student* o *U* de Mann-Whitney.

En una primera fase del análisis (datos no publicados), se comparó la efectividad del tratamiento con oseltamivir en comparación con tratamiento estándar (sin antiviral) en pacientes con gripe grave. Para ello, se realizó un análisis de supervivencia mediante la regresión de Cox, ajustada por factores de confusión y estratificada de acuerdo a la administración de oseltamivir o no. Los resultados del modelo se presentan como el cociente de riesgo o hazard ratio (HR) con su IC 95 %.

En la segunda fase del análisis, se investigó la efectividad del tratamiento antiviral precoz comparado con el tratamiento tardío. Para ello, se seleccionaron exclusivamente a aquellos sujetos con neumonía por gripe, con el fin de homogeneizar aún más la población. El tiempo cero del seguimiento fue el ingreso en UCI. Por lo tanto, para evitar el sesgo de tiempo inmortal, se controlaron los datos excluyendo los pacientes que iniciaron el tratamiento con antiviral con oseltamivir a partir del punto cero del seguimiento. De esta forma, todos los pacientes al ingreso habrían recibido oseltamivir en el momento del ingreso en UCI.

Se empleó la regresión logística binaria para analizar los factores asociados con el inicio tardío de oseltamivir y para investigar la asociación entre el tratamiento antiviral precoz y la mortalidad en UCI. Los resultados se presentaron como OR (IC 95%). La bondad de ajuste para cada modelo se basó en la prueba de Hosmer-Lemeshow.

Para investigar el efecto del tratamiento y mitigar el sesgo de selección, se aplicó la metodología de “propensity score matching” (PSM) (138). Con dicho método, se realizó un análisis emparejado 2:1 sin reemplazo y con un calibre de 0.2, utilizando un algoritmo de “optimal matching” con el propensity score estimado de pacientes del grupo de oseltamivir precoz con los del grupo de oseltamivir tardío (139). Para predecir la probabilidad del tratamiento (antiviral precoz), se realizó un análisis de regresión logística multivariado regularizado por el método Lasso incluyendo todas las variables observadas.

Una vez obtenido el conjunto emparejado, se llevaron a cabo dos métodos de análisis de supervivencia: un modelo de riesgos proporcionales de Cox aplicado a la causa específica y un análisis de riesgos competitivos mediante el modelo de Fine-Gray (140). El primer modelo consideró el alta de UCI como un evento de censura, permitiendo la interpretación de las relaciones etiológicas entre el uso temprano de oseltamivir y el evento objetivo (mortalidad en UCI). Los resultados del modelo se presentaron como HR (IC 95%). El segundo modelo consideró la mortalidad y el alta de UCI como eventos competitivos. El modelo de Fine-Gray calculó la probabilidad de cualquier evento (muerte o alta vivo de UCI) en el tiempo t basándose en la suposición de que ningún otro evento pudo ocurrir y, por lo tanto, usándose para predecir eventos. El modelo de Fine-Gray se interpreta usando la subdistribución de función de riesgo o “subdistribution hazard ratio” (subHR). Ambos modelos se construyeron para un seguimiento de 60 días. Se comprobó la suposición de riesgos proporcionales en ambos modelos sin hallar ninguna violación.

El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 24 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.), excepto para los modelos de supervivencia, los cuales se llevaron a cabo utilizando R versión 3.6 (cran.r-project.org).

5.2 Estudio 2

5.2.1 Diseño del estudio

Se realizó un análisis secundario de un estudio observacional prospectivo de cohortes de pacientes con infección grave por gripe ingresados de forma consecutiva en 148 UCI en España, entre junio de 2009 y abril de 2014. Los datos se obtuvieron del registro de gripe grave creado por la SEMICYUC.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Joan XXIII (IRB#11809). Los datos fueron anonimizados y se renunció al requisito de consentimiento informado debido a la naturaleza observacional del estudio.

5.2.2 Criterios de inclusión de los participantes

Pacientes ingresados en UCI con fiebre, síntomas respiratorios consistentes en cuadro gripal, insuficiencia respiratoria aguda por afectación de vías respiratorias bajas por neumonía y confirmación microbiológica de infección por el virus de la gripe A, B o C, identificado mediante rt-PCR.

5.2.3 Criterios de exclusión de los participantes

- a. Pacientes que recibieron corticosteroides como terapia de rescate (por shock refractario) o debido a exacerbación de EPOC o asma sin neumonía.
- b. Sujetos menores de 15 años.
- c. Pacientes con gripe grave extrapulmonar.
- d. Pacientes con neumonía asociada a cuidados sanitarios.

5.2.4 Recopilación de datos

Se registraron datos demográficos, comorbilidades, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario, tiempo hasta la primera dosis de tratamiento antiviral y resultados microbiológicos, datos de laboratorio y hallazgos radiológicos. La severidad de la enfermedad se determinó mediante el APACHE II score y la gravedad de la disfunción orgánica mediante el SOFA score. La indicación de tratamiento con corticosteroides se informó específicamente en el formulario de registro de datos de cada caso y fue confirmada por el médico tratante.

5.2.5 Definiciones

Se consideraron dos grupos de tratamiento:

1) Grupo de corticosteroides, formado por aquellos pacientes que recibieron cualquier tipo de corticosteroides como tratamiento coadyuvante de la neumonía viral dentro de las primeras 24 horas de ingreso en UCI.

2) Grupo sin corticosteroides.

La neumonía adquirida en la comunidad se definió de acuerdo con las guías clínicas de la Sociedad Americana Torácica y la IDSA (141).

La neumonía viral primaria se definió como insuficiencia respiratoria aguda y opacidades alveolares en radiografía de tórax que involucran dos o más lóbulos pulmonares junto con estudios microbiológicos de sangre y muestras respiratorias negativas para crecimiento de bacterias u hongos durante la fase aguda de la infección por influenza.

La exacerbación de EPOC se definió como un aumento de los síntomas respiratorios, particularmente disnea, tos y aumento de la purulencia del esputo, sin infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. La exacerbación de asma se definió como episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de síntomas típicos de asma (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) sin infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Los pacientes con EPOC o asma, pero con infiltrados pulmonares radiológicos se consideraron como sujetos con neumonía.

El shock séptico refractario se definió de acuerdo con las directrices de la Surviving Sepsis Campaign (142), como aquellos pacientes en los que la reanimación adecuada con fluidos y vasopresores no es capaz de restaurar la estabilidad hemodinámica.

La NAV se definió como un nuevo evento de neumonía después de la presentación inicial y tras haber estado sometido a ventilación mecánica invasiva por lo menos 48 horas.

5.2.6 Análisis estadístico

Las variables discretas se expresaron como frecuencias (porcentaje), mientras que, las variables continuas se presentaron como mediana (RIC). Para el análisis univariado, las diferencias entre los grupos se evaluaron con el Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y las variables continuas con la prueba *t-Student* o *U* de Mann-Whitney.

Para identificar los factores que se asociaron con el uso de corticosteroides se utilizó la regresión logística binaria. El modelo multivariado incluyó todas las variables de interés clínico y las que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado que comparó los dos grupos del estudio. Los resultados se mostraron como OR (IC 95%). La bondad de ajuste del modelo fue evaluada con el test de Hosmer–Lemeshow.

Se utilizó la metodología de PSM con un algoritmo “full matching” para minimizar el sesgo de selección referente al efecto de los corticosteroides y para controlar los potenciales factores de confusión (143). Esta herramienta estadística permitió estudiar dos cohortes muy comparables (casi idénticos) en referencia a todas las variables observadas: 1) el grupo de corticosteroides, y 2) el grupo de No corticosteroides. Una característica atractiva del algoritmo “full matching” es que crea un nuevo set de pacientes emparejados utilizando toda la muestra. Con ello, se consigue comparar resultados y eventos entre grupos que tienen la misma distribución de todas las co-variables observadas, excepto por la única diferencia de haber recibido o no tratamiento con corticosteroides. Dichos emparejamientos se consiguen al asignarse a todos los pacientes un peso (weight) en función de la probabilidad de recibir o no el tratamiento. Así, el emparejamiento de ambas cohortes se realiza escogiendo la mejor estimación de propensity score y obteniendo un balance óptimo de las variables entre los grupos de estudio. Para evaluar el correcto ajuste del emparejamiento, se comprobó que la superposición del Propensity score entre grupos fuera adecuada mediante un modelo de validación cruzada. El modelo dividió la base emparejada en dos subsets: 1) el set de entrenamiento incluyendo 1466 (80%) pacientes, y 2) el set de validación con 366 (20%) pacientes. Una vez comprobada la validez y el adecuado ajuste de las cohortes emparejadas, se trazó el análisis de supervivencia mediante la curva de Kaplan-Meier estratificada de acuerdo a la administración de corticosteroides (análisis con log-rank test). Para estudiar el efecto del tratamiento con corticosteroides en la mortalidad en UCI se llevó a cabo el modelo de regresión de Cox ajustado por factores de confusión. Los resultados del modelo fueron presentados como HR (IC 95%), con su gráfico de supervivencia correspondiente.

Adicionalmente, y debido a que ser dado de alta vivo de la UCI se ha considerado como un evento competitivo de la mortalidad en UCI (144), se realizó un análisis de riesgos competitivos para

confirmar los resultados del análisis de supervivencia previo. En primer lugar, se obtuvo la función de incidencia acumulada (CIF) de muerte a lo largo del tiempo. En el tiempo t , CIF define la probabilidad del evento (muerte en UCI) cuando la población aún esta en riesgo de poder ser dada de alta viva. Para ello, se utilizó el modelo de Fine-Gray, el cual complementa al modelo de Cox, al considerar ambos eventos competitivos. La estimación del efecto del tratamiento con los eventos se evaluó mediante el subHR.

El análisis de los datos se realizó con SPSS v22.0 para la versión de Windows (IBM Corp., Armonk, Nueva York, EE. UU.) y los modelos de efectos mixtos se realizaron con R (cran.r-project.org).

5.3 Estudio 3

5.3.1 Diseño del estudio

Estudio observacional de cohortes retrospectivo con datos recogidos prospectivamente de pacientes con COVID-19 grave, ingresados de forma consecutiva en 70 UCI (68 españolas, una de Andorra y una de Irlanda), desde el 6 de febrero al 20 de septiembre de 2020. Los datos se recopilaban gracias al registro creado por el grupo de trabajo de la SEMICYUC de pacientes críticos con COVID-19. Todos los datos fueron anonimizados, permitiendo la renuncia del consentimiento informado. El estudio fue aprobado por la junta del Comité Ético del Hospital Joan XXIII de Tarragona (IRB# CEIM/066/2020), fue registrado en la plataforma Clinicaltrials.gov (NCT04948242) y siguió las recomendaciones Strobe. El seguimiento de los participantes se completó hasta el alta hospitalaria o hasta su fallecimiento.

5.3.2 Criterios de inclusión de los participantes

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 16 años ingresados en cualquiera de las UCI participantes por SDRA asociado a COVID-19 y que requirieran VMI durante el primer día de ingreso.

5.3.2 Criterios de exclusión de los participantes

- a. Pacientes con estancia en UCI menor a dos días.
- b. Uso de corticosteroides indicados por shock refractario, como potencial factor de confusión.

5.3.4 Recopilación de datos

Los datos extraídos incluyeron características demográficas, comorbilidades, tiempos sobre el curso de la enfermedad (días de sintomatologías, días hasta el diagnóstico, días hasta el ingreso hospitalaria), resultados de laboratorio, estudios microbiológicos, hallazgos radiológicos, parámetros ventilatorios del primer día de ingreso en UCI, complicaciones durante la estancia en UCI y resultados finales. También se registró el tipo de corticosteroides administrado y su duración. La severidad de la enfermedad se determinó mediante el APACHE II score y la gravedad de la disfunción orgánica mediante el SOFA score. Las estrategias ventilatorias y el manejo médico (como el uso de corticosteroides) no fueron estandarizados entre centros y se dejó a criterio del médico tratante, siguiendo las recomendaciones clínicas habitualmente aplicadas en la práctica clínica de la medicina intensiva.

5.3.5 Definiciones

El tratamiento con corticosteroides fue definido como la administración de corticosteroides sistémicos iniciados el primer día de ingreso en UCI, indicados como tratamiento coadyuvante de la neumonía. Los participantes cuyo tratamiento con corticosteroides fue iniciado hasta dos días antes del ingreso en UCI también fueron considerados como expuestos al tratamiento. Dado que todos los pacientes del grupo de corticosteroides, recibieron el tratamiento como muy tarde el primer día de ingreso en la UCI, éste fue considerado como el tiempo cero del seguimiento.

El diagnóstico de COVID-19 se confirmó mediante una rt-PCR positiva para SARS-CoV-2 en muestras de vías respiratorias altas o bajas.

El diagnóstico de SDRA se cumplió cuando los pacientes presentaban insuficiencia respiratoria aguda dentro de los primeros siete días de síntomas junto con opacidades radiológicas bilaterales compatibles con infiltrados pulmonares, que no pudieran ser explicadas por insuficiencia cardíaca o atelectasias, todo ello de acuerdo con los criterios de SDRA de Berlín (71). La severidad del SDRA se clasificó en leve, moderado o grave en función del grado de hipoxemia por la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 - 200 , <200 - 100 y <100 mmHg, respectivamente.

La NAV fue diagnosticada como aquella neumonía con confirmación microbiológica desarrollada en pacientes ingresados en UCI sometidos a VMI por lo menos 48 horas.

5.3.6 Análisis estadístico

No se realizó cálculo de la muestra, de modo que el tamaño muestral fue equivalente al número total de pacientes incluidos en las UCI participantes durante todo el periodo de estudio. Las variables discretas se expresaron como frecuencias (porcentaje), mientras que, las variables continuas se presentaron como mediana (RIC). Para el análisis univariado, las diferencias entre los grupos se evaluaron con el Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de las variables categóricas, y con la prueba *t-Student* o U de Mann-Whitney en el caso de las variables continuas. Se consideraron diferencias significativas si el valor de p fue < 0.05 para una prueba de dos colas. Los datos faltantes fueron manejados con imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas. Dado que el tiempo cero de seguimiento fue considerado el día de ingreso en UCI, se excluyeron los pacientes censurados durante los dos primeros días de ingreso en UCI, para evitar el sesgo de tiempo inmortal y, además, para asegurar el efecto de la exposición (uso de corticosteroides).

Con el fin de reducir el sesgo de selección y balancear ambos grupos (corticosteroides vs no corticosteroides), se llevó a cabo la metodología PSM con algoritmo “genetic matching” (145). El emparejamiento fue 1:1 con reemplazo y sin determinar ningún calibre. Las variables seleccionadas para el modelo de emparejamiento fueron aquellos factores basales relacionados directamente con el evento en cuestión (mortalidad). En la cohorte emparejada, se utilizó la regresión logística binaria para investigar la asociación entre el uso de corticosteroides y la mortalidad en UCI. Los resultados se reportaron como OR (IC 95%).

De forma complementaria, se llevó a cabo el análisis de supervivencia para estimar el efecto de los corticosteroides en la mortalidad en UCI a lo largo del tiempo, ajustado por factores de confusión. Se ejecutó la regresión de Cox usando un modelo de riesgos de causa-específica para tener en cuenta los eventos competitivos. En ese sentido, el evento competitivo fue ser dado de alta de UCI vivo. Se realizó una regresión de Cox para cada evento competitivo (un modelo con la mortalidad en UCI y otro con alta vivo de UCI como variables dependientes). El modelo cuantificó directamente los HR estimados en cada momento del tiempo en el que los sujetos seguían en riesgo de desarrollar el evento de interés.

Tras crear el modelo de Cox, se observó que la suposición de proporcionalidad de riesgos estaba fuertemente violada para la variable de interés (tratamiento con corticosteroides). Esto implicó que su efecto en la mortalidad varió con el tiempo, volviéndose el efecto más fuerte o más débil según el paso del tiempo. Para controlar la violación del supuesto de proporcionalidad de riesgos, se realizó la regresión de Cox tiempo-dependiente utilizando el “step-function” o función de paso (146). Esta función consistió en la partición del tiempo del seguimiento en dos periodos más cortos, en los que la proporcionalidad de riesgos llegó a cumplirse en cada uno de estos periodos. El punto de división de los dos intervalos se consideró el día 17 de seguimiento en UCI. El razonamiento fundamental de la elección de dicho punto de tiempo fue basado en el pronunciado cambio en la fatalidad de casos observados en dicho momento del tiempo, de acuerdo con las tablas de mortalidad y las curvas de supervivencia. Con esta metodología, se modeló el efecto de los corticosteroides sobre la mortalidad en UCI en dos franjas: 1) a corto plazo y 2) a largo plazo. Los resultados del análisis tiempo-hasta-evento se expresaron como HR (IC 95%).

Posteriormente, se realizó un análisis de sensibilidad con carácter exploratorio para investigar el efecto de los corticosteroides sobre la mortalidad en UCI en distintos subgrupos pre-especificados y para corroborar si el efecto observado en la población global era igual de consistente en los subgrupos, lo cual indicaría que los resultados serían más robustos. Para cada subgrupo de estudio se utilizó la metodología PSM para emparejar los grupos de corticosteroides vs no

corticosteroides. El análisis por subgrupos se realizó comparando la proporción de mortalidad en UCI entre grupos, así como mediante el análisis de supervivencia en cada subgrupo emparejado del mismo modo en el que se estudió en la población global (mediante regresión de Cox causa-específica tiempo-dependiente).

Los subgrupos se establecieron en base a la evidencia científica previa y se categorizaron en:

- Edad: < 60 y ≥ 60 años
- Severidad del SDRA: leve, moderado y grave
- Tiempo desde inicio de síntomas la administración de corticosteroides: < 7 días y ≥ 7 días
- Duración del tratamiento con corticosteroides: < 7 días y ≥ 7 días
- Tratamiento concomitante con tocilizumab: sí y no

Los dos últimos subgrupos fueron analizados post-hoc, de igual forma con naturaleza exploratoria. Para tener en cuenta la multiplicidad y evitar la potencial inflación del error tipo I como resultado de analizar múltiples test (147), utilizamos el método de Benjamini-Hochberg para controlar la tasa de falsos descubrimientos (148).

Los días libres de ventilación mecánica a los 28 días se calcularon como el número de días en vida y libres de ventilación mecánica por lo menos durante 48 horas sin reconexión a la misma en aquellos pacientes que sobrevivieron a los 28 días, mientras que, para los pacientes en ventilación mecánica a los 28 días o más y los que fallecieron antes de los 28 días (independientemente del status ventilatorio), el número de días libres de ventilación mecánica fue registrado como cero. Los resultados se expresaron como medias con su desviación estándar (DE) y como análisis de riesgos competitivos con modelo de Fine-Gray (149).

El efecto de centro para la mortalidad en UCI se tuvo en cuenta y fue analizado con la regresión logística multinivel mediante un modelo de intercepción aleatoria condicional utilizando la variación interhospitalaria como variable de efectos aleatorios (150). Los coeficientes de la regresión se resumieron como la varianza con su DE y el coeficiente de correlación interclase (ICC).

Los datos se analizaron con SPSS v24 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) y con R v3.6 (cran.r-project.org).

5.4 Estudio 4

5.4.1 Diseño del estudio

Se realizó un análisis secundario derivado de un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo (NCT04948242), con datos a gran escala de pacientes críticos con COVID-19 que ingresaron de forma consecutiva en 62 UCI españolas, entre febrero y mayo de 2020. Los datos se recopilaron gracias al registro de pacientes críticos creado por el grupo de trabajo de la enfermedad COVID-19 de la SEMICYUC. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de referencia del Hospital Joan XXIII de Tarragona (IRB# CEIM/066/2020) y de cada centro participante, renunciando al consentimiento informado por la naturaleza observacional del estudio.

5.4.2 Criterios de inclusión de los participantes

Todos los pacientes ingresados en las UCI participantes en el estudio con insuficiencia respiratoria aguda con neumonía viral por COVID-19.

Los sujetos fueron clasificados en tres fenotipos clínicos mediante un análisis de agrupamiento (clúster) no supervisado, de acuerdo con un estudio primario publicado con antelación (30) y se diferenciaron entre: 1) el fenotipo A (COVID-19 grave), 2) fenotipo B (COVID-19 crítico) y 3) fenotipo C (COVID-19 potencialmente mortal). Cada clúster se consideró intrínsecamente homogéneo de acuerdo con las características basales utilizadas para generar los diferentes fenotipos. La homogeneidad de cada fenotipo permitió estudiar la efectividad del tratamiento con corticosteroides dentro de cada clúster y, además, evaluar qué factores se relacionaron con el uso de corticosteroides en cada fenotipo.

5.4.3. Criterios de exclusión de los participantes

Pacientes que recibieran corticosteroides fuera del margen considerado como corticosteroides al ingreso (48 horas previo al ingreso en UCI hasta las primeras 24 horas de ingreso en UCI) o que recibieran corticosteroides por cualquier otro motivo distinto al tratamiento co-adyuvante de la neumonía viral (shock refractario o exacerbaciones de asma y EPOC).

5.4.4 Recopilación de datos

La información recogida incluyó características demográficas, comorbilidades, tiempos sobre el curso de la enfermedad, resultados de laboratorio, estudios microbiológicos, hallazgos radiológicos, parámetros ventilatorios del primer día de ingreso en UCI, complicaciones durante la estancia en UCI y resultados finales. También se registraron el tipo de corticosteroides administrados y la duración del tratamiento.

La severidad de la enfermedad se determinó mediante el APACHE II score y la gravedad de la disfunción orgánica mediante el SOFA score. Las estrategias ventilatorias y el manejo médico (como el uso de corticosteroides) no fueron estandarizados entre centros y se dejó a criterio del médico tratante siguiendo las recomendaciones clínicas habitualmente aplicadas en la práctica asistencial. De forma adicional se registraron los datos referentes al hospital participante (tipo de centro, número de camas).

5.4.5 Definiciones

El término tratamiento con corticosteroides incluyó la administración de metilprednisolona o dexametasona durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI, así como, su administración en las 48 horas previas al ingreso en UCI. Todos los pacientes considerados como el grupo de corticosteroides, recibieron el tratamiento indicado como terapia coadyuvante de la neumonía. Las dosis administradas de metilprednisolona fueron de 40 mg/día y de dexametasona 6 mg/día, con una duración de tratamiento a criterio del médico tratante, usualmente de 7 a 10 días.

La NAV fue diagnosticada como aquella neumonía con confirmación microbiológica desarrollada en pacientes ingresados en UCI sometidos a VMI por lo menos 48 horas.

5.4.6 Análisis estadístico

Las variables discretas se expresaron como frecuencias (porcentaje), mientras que, las variables continuas se presentaron como medias (DE) o medianas (RIC), según procediera de acuerdo con su distribución. Las diferencias basales entre los grupos se evaluaron con el Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y las variables continuas con la prueba *t-Student* o U de Mann-Whitney. Se consideraron diferencias significativas si el valor de p fue < 0.05 para una prueba de dos colas.

La variación inter-hospitalaria referente al uso de corticosteroides fue evaluada mediante un modelo de regresión logística condicional multinivel, con los pacientes anidados de cada centro y analizando el ICC. El ICC cuantificó el grado de homogeneidad de la variable en cuestión dentro de cada clúster y representó la proporción de variación entre centros dentro del total de variación.

En primera instancia, se investigó la efectividad del tratamiento con corticosteroides en la población general (sin clústeres). Se llevó a cabo la metodología PSM con algoritmo “optimal full matching” para crear dos cohortes emparejadas de sujetos que recibieron corticosteroides con al menos otro sujeto que no recibió corticosteroides, con el resto de factores basales balanceados entre los grupos. Se corroboró el rendimiento del modelo de PSM con una validación cruzada dividida en un set de entrenamiento con 1613 (80%) pacientes y un set de validación con 404 (20%) pacientes.

Para evaluar el efecto de los corticosteroides en la mortalidad en UCI, se realizó una regresión logística binaria en la población emparejada. El impacto de cada variable sobre la mortalidad en UCI de cada fenotipo fue reportado mediante el valor de información (VI). Un VI mayor a 0.03 se consideró clínicamente relevante y, por lo tanto, dicha variable fue incluida en el modelo de regresión. Los resultados se detallaron como OR (IC 95%).

En un segundo tiempo, se investigó el impacto del tratamiento con corticosteroides en la supervivencia en cada fenotipo clínico. Este análisis fue posible debido a que el tratamiento objetivo del estudio (corticosteroides), no se utilizó para la generación de los clústeres.

La exposición al tratamiento se consideró cuando los corticosteroides fueron administrados como muy tarde el primer día de ingreso en UCI, mientras que, aquellos individuos que no recibieron corticosteroides se consideraron no expuestos. De esta forma, se asume que los sujetos del grupo no expuesto tuvieron suficiente tiempo de sobrevida para poder ser expuestos. En consecuencia, se pudo controlar el sesgo de tiempo immortal.

Para proceder con el análisis de supervivencia, se construyeron las curvas de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia a lo largo del tiempo de estudio, de acuerdo con la estratificación de grupo tratado y no tratado en cada fenotipo (análisis con log-rank test). De forma adicional, y para evitar factores de confusión, se llevó a cabo la regresión de Cox ponderada (151), la cual proporcionó estimaciones no sesgadas del promedio de HR (pHR) en caso de que el supuesto de proporcionalidad de riesgos no se cumpliera.

Finalmente, para investigar la asociación entre las variables basales y el uso de corticosteroides en cada fenotipo clínico, se utilizó la regresión logística binaria incluyendo todos los factores clínicamente relevantes y aquellas con significancia estadística en el análisis univariado. Todo el análisis estadístico fue realizado usando el software R v3.6 (cran.r-project.org).

6. RESULTADOS

Los resultados principales de los estudios publicados que conforman la tesis se presentan a continuación.

6.1 Estudio 1

Entre junio de 2009 y abril de 2018, un total de 4175 pacientes ingresaron en alguna de las UCI participantes por gripe grave. En la primera fase del análisis, se evaluó la efectividad del tratamiento con oseltamivir comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antiviral. Se excluyeron 638 pacientes por datos faltantes quedando un total de 3537 sujetos, de los cuales 3439 recibieron oseltamivir y se compararon con 98 pacientes que no recibieron terapia antiviral durante el ingreso (Figura 9). Las principales diferencias en las variables basales entre los grupos se detallan en la Tabla 6. Los sujetos que no recibieron tratamiento antiviral fueron mayores (mediana 61 [RIC 46-74] vs 56 [RIC 44-67] años, $p=0.01$) en comparación con los que recibieron oseltamivir y tenían menos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax (mediana 2 [RIC 0-3.5] vs 2 [RIC 2-4], $p<0.001$). La mortalidad en UCI no ajustada fue significativamente menor en la cohorte que recibió tratamiento con oseltamivir en comparación con los que no recibieron antivirales (22.4 vs 31.6%, $p=0.03$) con un OR 0.6 (IC 95% 0.40-0.96).

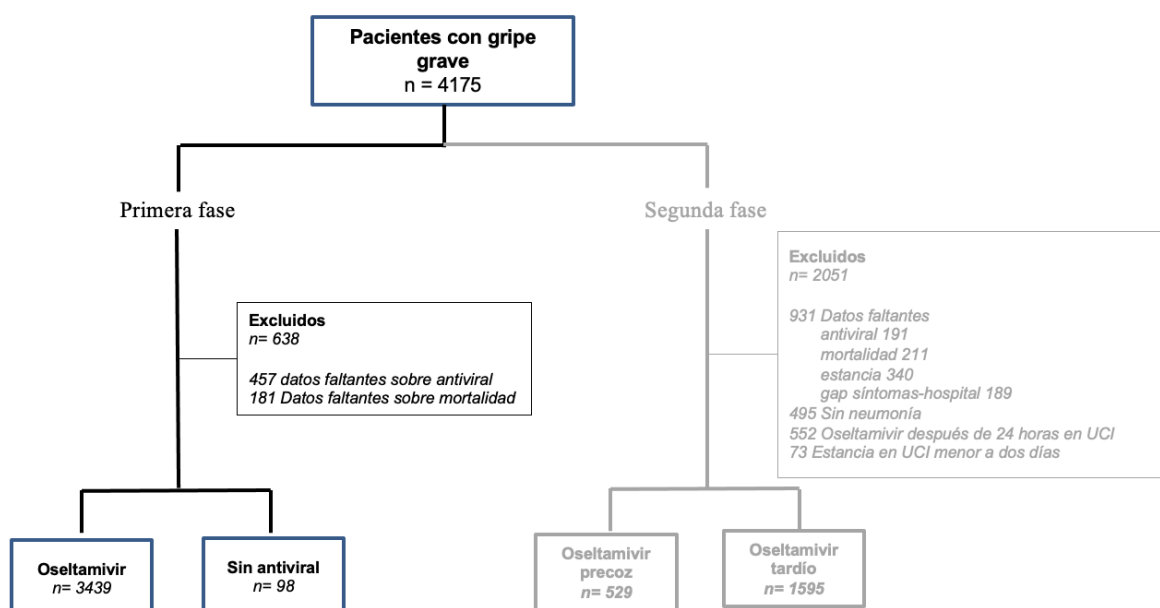


Figura 9. Diagrama de flujo de la primera fase del análisis para evaluar la efectividad del tratamiento antiviral.

Tabla 6. Comparación de las características basales de la población en función de haber recibido tratamiento antiviral con oseltamivir.

	Oseltamivir n = 3439	Sin antiviral n = 98	P
Factores demográficos y severidad de la enfermedad			
Edad, años	56 (44-67)	61 (46-74)	0.01
Género masculino	2066 (60.1)	61 (62.2)	0.66
APACHE II score	16 (11-22)	18 (13-24)	0.05
SOFA score	6 (3-8)	7 (4-10)	0.12
Tratamientos y curso de la enfermedad			
Antibióticos	3263 (94.9)	82 (83.7)	<0.001
Corticosteroides coadyuvantes	1406 (40.9)	36 (36.7)	0.41
Gap hospital	4 (2-6)	4 (2-5)	0.49
Nº cuadrantes con infiltrados pulmonares	2 (2-4)	2 (0-3.5)	<0.001
Laboratorio			
Procalcitonina (ng/ml)	0.7 (0.2-4.2)	0.9 (0.3-8.8)	0.18
Proteína C reactiva (mg/dl)	28 (12.7-94.5)	35.7 (17-164)	0.06
Comorbilidades y factores de riesgo			
Asma	316 (9.2)	11 (11.2)	0.49
EPOC	818 (23.8)	25 (25.5)	0.69
ICC	460 (13.4)	20 (20.4)	0.04
IRC	316 (9.2)	12 (12.2)	0.30
Enfermedad hematológica	252 (7.3)	8 (8.2)	0.75
Embarazo	457 (13.3)	6 (6.1)	0.03
Obesidad	1078 (31.3)	20 (20.4)	0.02
Complicaciones			
Insuficiencia renal aguda	1026 (29.8)	35 (35.7)	0.10
Ventilación mecánica invasiva	2730 (79.4)	75 (76.5)	0.49
Neumonía viral primaria	2156 (62.7)	53 (54.1)	0.08
Co-infección bacteriana	760 (22.1)	20 (20.4)	0.69
Neumonía asociada a la ventilación mecánica	241 (7)	7 (7.1)	0.95
Shock séptico al ingreso	1772 (51.5)	53 (54.1)	0.61
Resultados			
Duración de ventilación mecánica, días	8 (3-17)	4 (2-11)	0.004
Estancia en UCI, días	8 (4-18)	6 (3-13)	0.05
Mortalidad en UCI	769 (22.4)	31 (31.6)	0.03

Los datos representan frecuencias (porcentaje) y medianas (RIC). Gap hospital fue el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. IRC: Insuficiencia renal crónica.

Tras un ajuste por factores de confusión (necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal aguda, shock séptico, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal crónica, inmunosupresión y administración de corticosteroides coadyuvantes), la regresión de Cox mostró una reducción significativa del 33% de la mortalidad en UCI a lo largo del tiempo con el tratamiento con oseltamivir en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento antiviral (Figura 10).

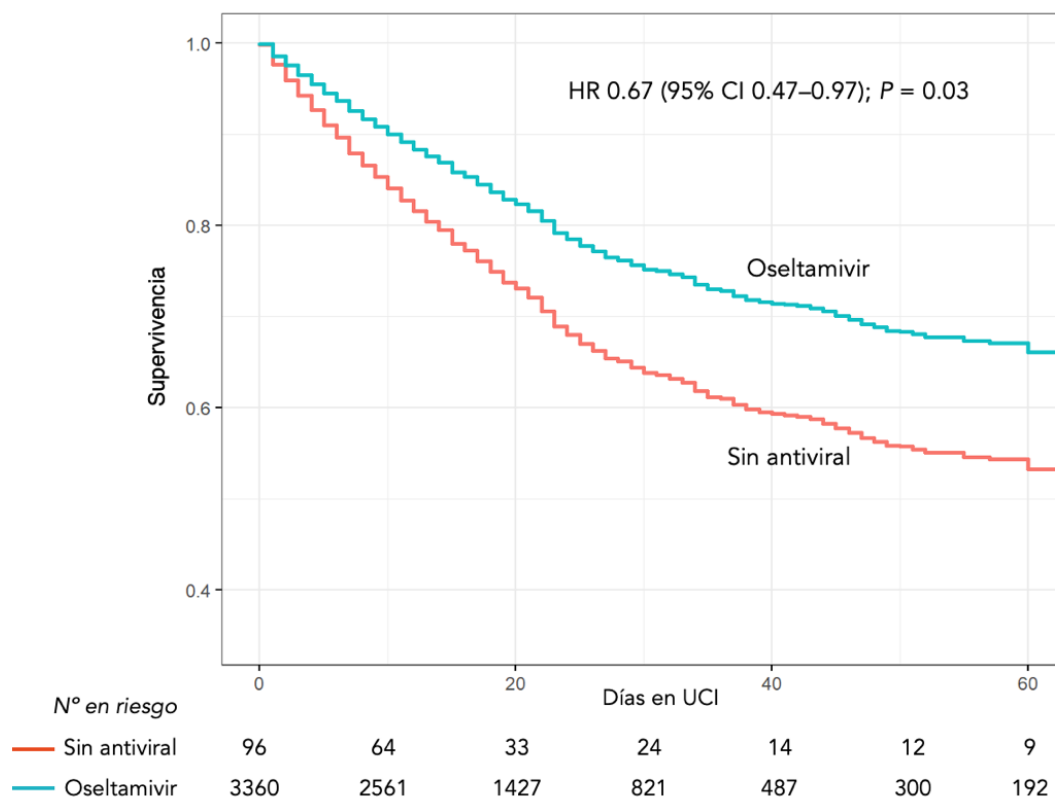


Figura 10. Análisis de supervivencia ajustado por factores de confusión evaluando la efectividad del tratamiento antiviral con oseltamivir.

En una primera aproximación al potencial efecto protector del tratamiento antiviral precoz, la regresión de Cox ajustada se estratificó de acuerdo a la administración de oseltamivir precoz, oseltamivir tardío y sin tratamiento antiviral, observando una mayor supervivencia en el grupo de tratamiento precoz (Figura 11).

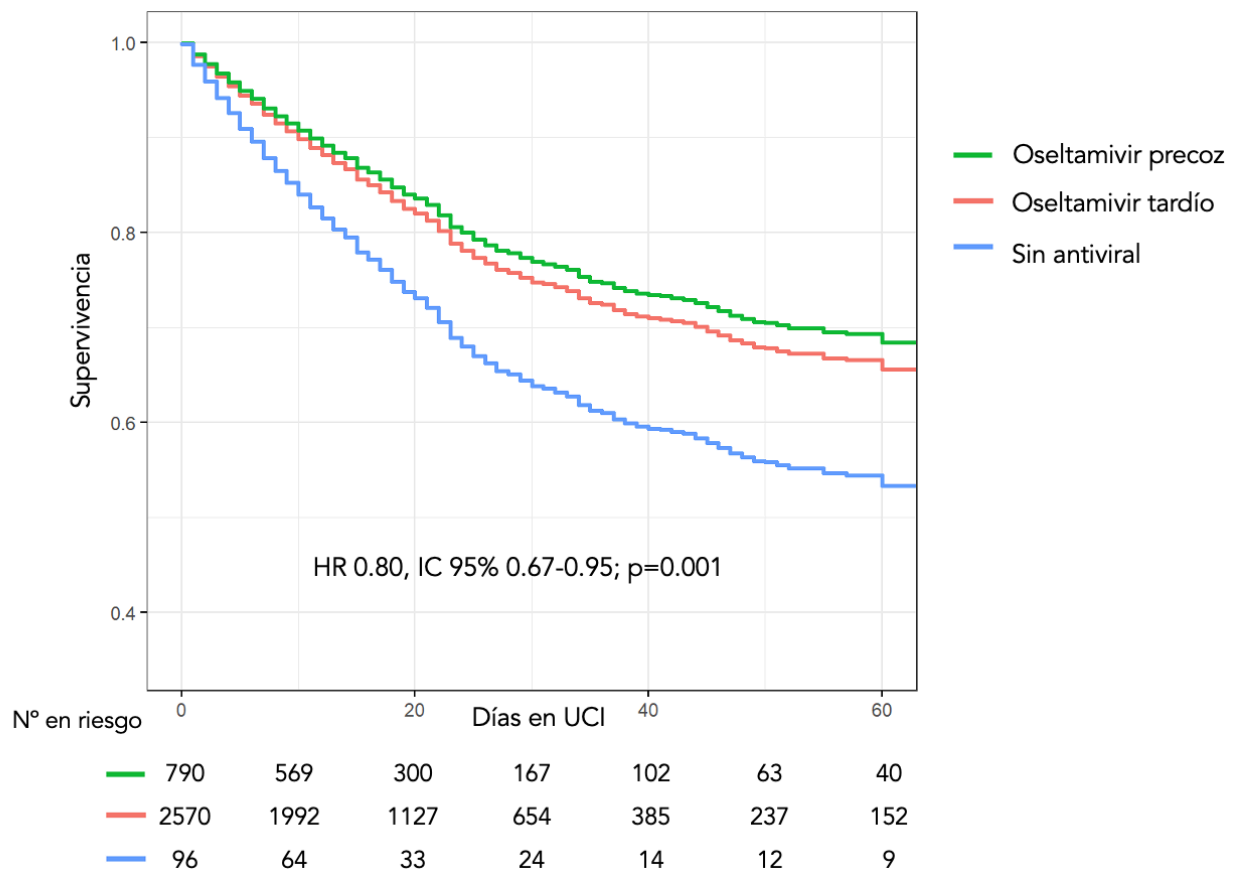


Figura 11. Análisis de supervivencia ajustado con regresión de Cox estratificada de acuerdo al tratamiento antiviral precoz, tardío o sin antiviral.

La segunda fase del análisis se focalizó en el análisis de la efectividad del tratamiento con oseltamivir precoz comparado con el tratamiento tardío, exclusivamente en la población con neumonía por gripe. Un total de 2124 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el análisis (Figura 12).

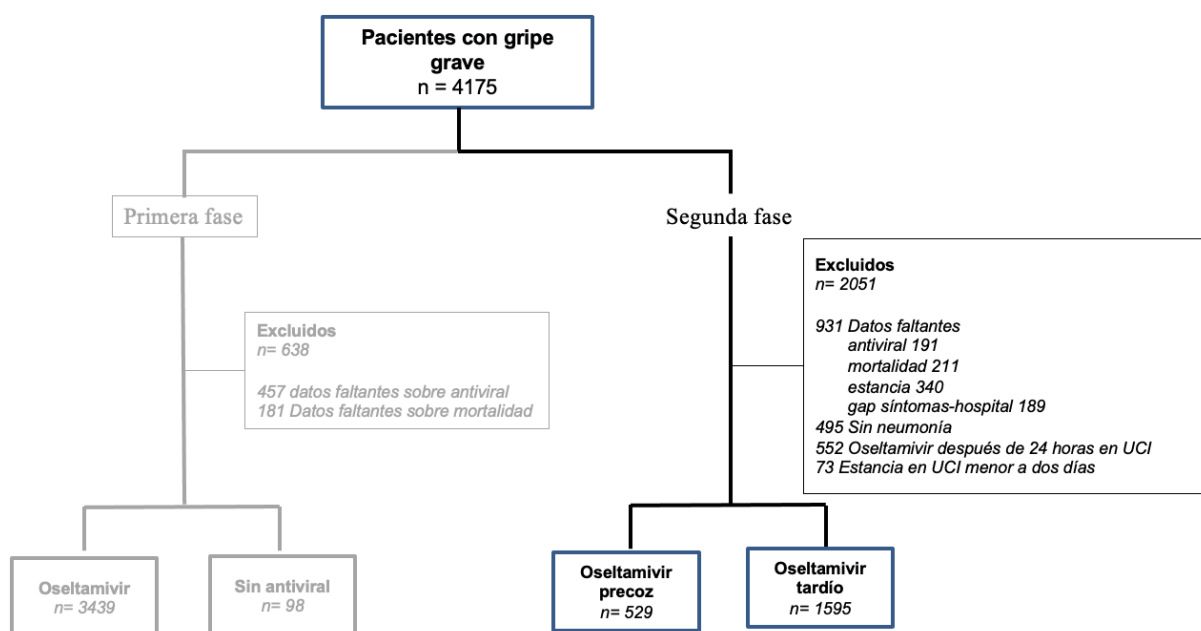


Figura 12. Diagrama de flujo de la segunda fase del análisis para evaluar la comparación del tratamiento con oseltamivir precoz y tardío.

La mediana de edad de la población general fue de 54 (RIC 43-65) años y un total de 1299 (61.2%) pacientes fueron varones. La comorbilidad más frecuente fue la obesidad (n=675, [31.8%]), seguida de la EPOC (n=393, [18.5%]). En general, los pacientes se encontraban en situación de gravedad con una mediana de APACHE II y SOFA scores de 16 (RIC 11-21) y 6 (RIC 4-8), respectivamente. En referencia al tipo de virus aislado en las pruebas de detección molecular, el virus influenza A(H1N1)pdm09 fue el más predominante (n=1533, [72.2%]) seguido del influenza A(H3N2) (n=336, [15.8%]), el influenza B (n=148, 7%) y en menor proporción los virus influenza A no tipificados (n=107, [5%]). Únicamente el 14.5% (n=308) de la cohorte había recibido vacunación previa contra la gripe.

De todos los pacientes, 1586 (74.7%) presentaron neumonía viral primaria, mientras que, 538 (25.3%) desarrollaron neumonía viral con co-infección bacteriana. A nivel radiológico, la mediana de cuadrantes pulmonares con infiltrados por la neumonía fue de 2 (RIC 2-4). La tasa de VMI fue del 59.1%, habiendo requerido hasta el 29% de ellos maniobras de decúbito prono. Al ingreso en UCI, el shock séptico fue una complicación frecuente ($n=1157$ [54.5%]) y 611 (28.7%) sujetos tenían insuficiencia renal aguda.

En referencia al tratamiento antiviral, todos los sujetos incluidos en el análisis recibieron el tratamiento antiviral con oseltamivir antes del ingreso en UCI para poder controlar el sesgo de tiempo inmortal, tal y como se observa en la Figura 13. En total, 529 (24.9%) pacientes recibieron oseltamivir de forma precoz. La obesidad fue el único factor de riesgo asociado a la administración de tratamiento tardío con oseltamivir (tabla 7).

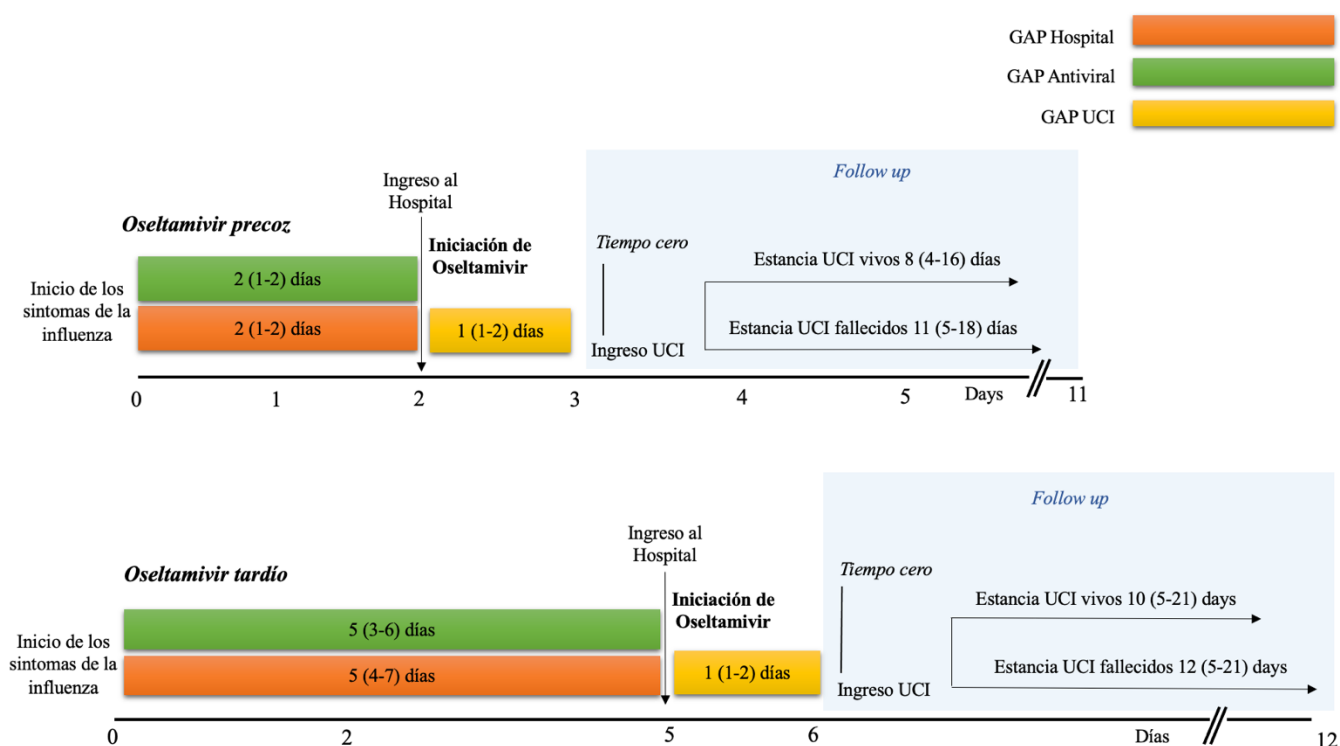


Figura 13. Tiempos del curso de la enfermedad por gripe grave de acuerdo con la administración de tratamiento antiviral con oseltamivir precoz o tardío. Gap fue el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital, hasta recibir el antiviral y hasta el ingreso en UCI, respectivamente.

Tabla 7. Factores asociados de forma independiente con la administración tardía de oseltamivir.

	OR	IC 95%	p
Edad	0.99	0.98 - 0.99	0.003
Inmunosupresión	0.64	0.48 - 0.86	0.003
Asma	0.46	0.32 - 0.64	<0.001
EPOC	0.83	0.64 - 1.07	0.15
Insuficiencia cardíaca congestiva	0.63	0.46 - 0.86	0.004
Obesidad	1.49	1.18 - 1.87	0.01

La mortalidad global en UCI de los pacientes con neumonía por gripe fue del 21.3%. En la población no emparejada, el análisis univariado de mortalidad en UCI mostró diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos.

Los fallecidos fueron mayores (edad 57 [RIC 45-68] vs 53 [RIC 42-63], $p<0.001$), predominantemente varones (65.7 vs 59.9%, $p=0.03$) y presentaron mayor gravedad de acuerdo con el APACHE II score (20 [RIC 15-26] vs 14 [RIC 10-20], $p<0.001$), SOFA score (8 [RIC 5-11] vs 5 [RIC 3-8], $p<0.001$), y con mayor número de infiltrados pulmonares (3 [RIC 2-4] vs 2 [RIC 2-4], $p<0.001$). Además, padecían con mayor frecuencia inmunosupresión e insuficiencia renal crónica (24.1 vs 9.2% y 11.9 vs 7.1%, respectivamente, $p=0.001$). Los fallecidos desarrollaron más complicaciones (insuficiencia renal aguda, necesidad de VMI, co-infección bacteriana, shock y NAV) que los supervivientes.

Tras realizar el ajuste por todos los factores de confusión (Figura 14), la regresión logística binaria evidenció que el tratamiento precoz con oseltamivir se asoció de forma independiente con un efecto protector sobre la mortalidad en UCI (OR 0.69, IC 95% 0.51-0.95, $p=0.02$).

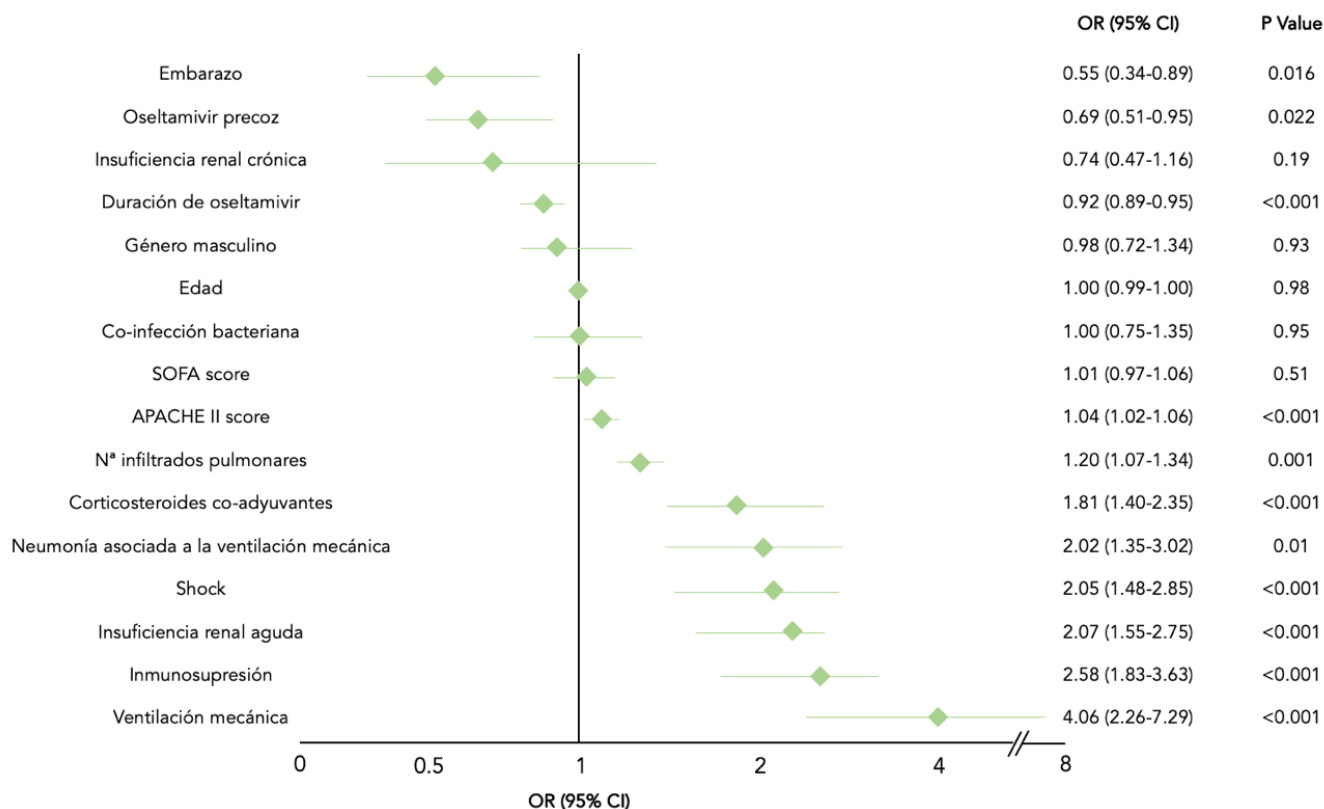


Figura 14. Análisis multivariado con los factores de riesgo asociados de forma independiente con la mortalidad en UCI

Como resultado adicional, en el análisis multivariado se pudo observar cómo por cada día de mayor duración del tratamiento con oseltamivir, se reducía la mortalidad en UCI de forma significativa (OR 0.92, IC 95% 0.89-0.95, $p < 0.001$).

Los factores que se asociaron con mayor mortalidad fueron el mayor número de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, el tratamiento co-adyuvante con corticosteroides, la NAV, la presencia de shock al ingreso, la insuficiencia renal aguda al ingreso, la inmunosupresión y la necesidad de ventilación mecánica.

Seguidamente se realizó el PSM para emparejar la cohorte de tratamiento con oseltamivir precoz (n=529) con la cohorte de oseltamivir tardío (n=1058). Las diferencias en las características basales y complicaciones entre grupos en la cohorte no emparejada y emparejada se resumen en la Tabla 8. Ambos grupos de estudio resultaron bien balanceados en términos de características demográficas, severidad, comorbilidades y complicaciones al ingreso.

Los tiempos del curso de la enfermedad (como el gap síntomas-hospital, gap síntomas-antiviral o el gap síntomas-UCI) no pudieron ajustarse en el emparejamiento, debido a que éstas están estrictamente relacionadas con la administración precoz y tardía del tratamiento antiviral. El gap hospital-UCI, aunque no se incluyó en el modelo de PSM, resultó más ajustado entre grupos en la cohorte emparejada, aunque aún mostró una leve diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, el grupo de oseltamivir precoz tuvo un ligero retraso en el ingreso en UCI en comparación con el grupo control recibiendo, es decir, recibiendo más tarde los cuidados intensivos.

La mortalidad en UCI fue significativamente menor en el grupo de oseltamivir precoz comparado con el grupo de oseltamivir tardío (19.1 vs 24.6%, $p=0.01$). Así mismo, la estancia en UCI (8 [RIC 4-16] vs 10 [RIC 5-21] días, $p<0.001$) y la duración de la ventilación mecánica (5.7 [RIC 2.7-12] vs 8 [RIC 3-18] días) fueron significativamente disminuidas con la administración de oseltamivir precoz.

Tabla 8. Características basales de la población no emparejada y emparejada tras PSM en ambos grupos de tratamiento antiviral.

Variables	Cohorte no emparejada n=2124				Cohorte emparejada n=1587			
	Oseltamivir precoz n = 529	Oseltamivir tardío n = 1595	smd	p	Oseltamivir precoz n = 529	Oseltamivir tardío n = 1058	smd	p
Características demográficas								
Edad	57 (46-68)	52 (42-63)	0,23	<0.001	57 (46-68)	56 (46-67)	0,01	0.49
Género masculino	325 (61.4%)	974 (61.1%)		0.92	325 (61.4%)	657 (61.7%)		0.84
Severidad de la enfermedad								
APACHE II score	16 (12-23)	15 (11-21)	0,19	<0.001	16 (12-23)	17 (12-22)	0,00	0.52
SOFA score	6 (4-9)	6 (4-8)		0.38	6 (4-8.2)	6 (4-9)		0.56
Infiltrados pulmonares				<0.001				
≤ 2	327 (61.8%)	779 (48.8%)	-0,19		445 (84.1%)	889 (84%)	-0,00	0.99
< 2	202 (38.2%)	816 (51.2%)			84 (38.2%)	169 (15.9%)		
Curso de la enfermedad								
Gap síntomas-hospital	2 (1-2)	5 (3-6)		<0.001	2 (1-2)	4 (3-6)		<0.001
Gap síntomas-antiviral	2 (1-2)	5 (4-7)		<0.001	2 (1-2)	5 (4-7)		<0.001
Gap Hospital-UCI	1 (1-2)	1 (1-2)		0.002	1 (1-2)	1 (1-1)		0.04
Gap síntomas-UCI	3 (2-4)	6 (5-8)		<0.001	3 (2-4)	6 (4-8)		<0.001
Datos de laboratorio								
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	9.1 (4.7-13.7)	6.9 (3.9-11.2)		<0.001	9.1 (4.7-13.7)	7.4 (4.0-12.3)		<0.001
Creatinina (mg/dl)	1 (0.7-1.5)	0.9 (0.7-1.4)		0.05	1 (0.7-1.5)	1 (0.7-1.6)		0.36
Urea (mg/dl)	45 (30-72)	41 (28-67)		0.33	45 (30-72)	48 (31-77)		0.13
Comorbilidades								
Cualquiera	401 (75.8%)	1099 (68.9%)		0.003	401 (75.8%)	738 (69.7%)		0.01
Asma	62 (11.7%)	103 (6.4%)	0,16	<0.001	62 (11.7%)	100 (9.4%)	0,07	0.18
EPOC	116 (21.9%)	277 (18.1%)		0.02	116 (21.9%)	204 (19.3%)		0.24
ICC	81 (15.3%)	148 (17.4%)	0,16	<0.001	81 (15.3%)	138 (13%)	0,06	0.24
IRC	44 (8.3%)	128 (8%)		0.90	44 (8.3%)	107 (10.1%)		0.28
Enfermedad hematológica	49 (9.3%)	112 (7%)		0.11	49 (9.3%)	101 (9.5%)		0.92
Inmunosupresión	89 (16.8%)	174 (10.9%)	0,15	<0.001	89 (16.8%)	160 (15.1%)	0,04	0.42
Obesidad	132 (24.9%)	543 (34%)	-0,20	<0.001	132 (24.9%)	261 (24.6%)	0,00	0.95
Embarazo	54 (10.2%)	182 (11.4%)		0.49	54 (10.2%)	131 (12.3%)		0.23
HIV/SIDA	10 (1.9%)	40 (2.5%)		0.52	10 (1.9%)	31 (2.9%)		0.28
Enfermedad neuromuscular	15 (2.8%)	39 (2.5%)		0.73	15 (2.8%)	23 (2.1%)		0.52
Enfermedad Autoinmune	17 (3.2%)	65 (4%)		0.44	17 (3.2%)	51 (4.8%)		0.17
Complicaciones								
Insuficiencia renal aguda	154 (29.1%)	457 (28.6%)		0.88	154 (29.1%)	358 (33.8%)		0.06
Ventilación mecánica	420 (79.4%)	1289 (80.2%)		0.51	420 (79.4%)	869 (82.1%)		0.21
Shock séptico	294 (55.6%)	863 (54.1%)		0.59	294 (55.6%)	608 (57.4%)		0.50
Co-infección bacteriana	144 (27.2%)	394 (24.7%)		0.27	144 (27.2%)	308 (29.1%)		0.46
Tratamiento								
Duración de oseltamivir	7 (5-10)	8 (6-10)		<0.001	7 (5-10)	8 (5-10)		0.02
Corticosteroides	209 (39.5%)	598 (37.5%)		0.43	209 (39.5%)	407 (38.4%)		0.72
Antibióticos	439 (82.9%)	1398 (87.6%)		0.008	439 (82.9%)	919 (86.8%)		0.05

Los datos representan frecuencias (porcentaje) o medianas (RIC). Gap fue el tiempo (en días) entre dos puntos. Smd: diferencias de medias estandarizadas. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. IRC: insuficiencia renal crónica.

Una vez emparejadas con éxito ambas cohortes, se investigó la asociación entre el tratamiento con oseltamivir precoz y tardío con la mortalidad en el tiempo mediante el análisis de supervivencia con el modelo de Cox causa-específica para mortalidad en UCI. El modelo fue ajustado por todos los factores de confusión (Figura 15) y mostró un significativo efecto protector en la supervivencia con el tratamiento precoz con oseltamivir (HR 0.77, IC 95% 0.61-0.99, $p=0.03$). El modelo de causa-específica para alta vivo de UCI también mostró efectos beneficiosos significativos con el tratamiento precoz con oseltamivir al presentar mayor probabilidad de ser dado de alta de la UCI vivo (HR 1.21, IC 95% 1.07-1.36, $p=0.002$).

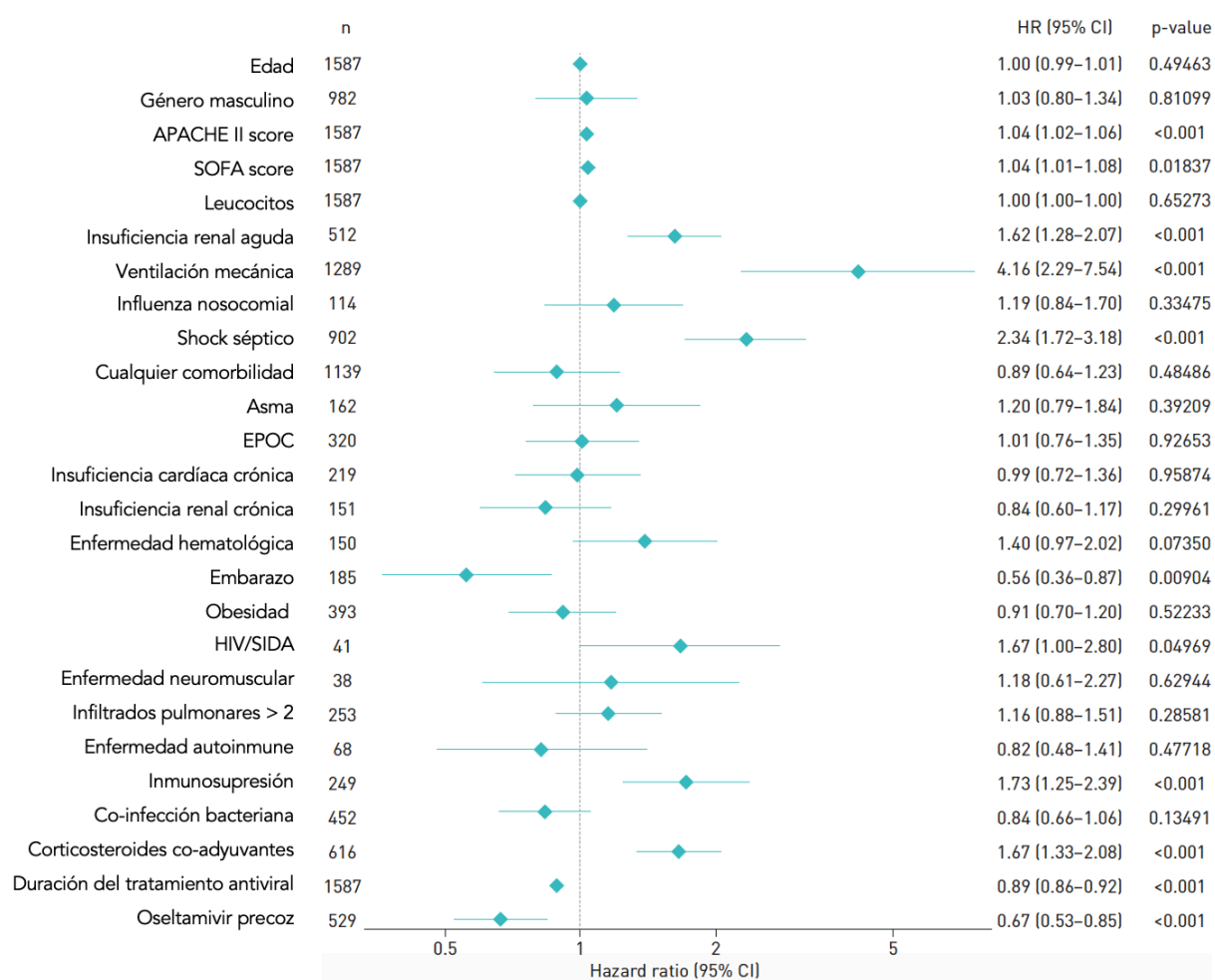


Figura 15. Modelo de Cox causa-específica para la mortalidad en UCI ajustada por factores de confusión.

Finalmente, se realizó el análisis de riesgos competitivos con el modelo de Fine-Gray ajustado por las mismas covariables que en el modelo de causa-específica. Las curvas de supervivencia mostraron que el tratamiento precoz con oseltamivir se asociaba de forma estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de supervivencia en UCI (subHR 0.67, IC 95% 0.53-0.85, $p < 0.001$) y una mayor probabilidad de alta vivo de UCI (subHR 1.28, IC 95% 1.13-1.44, $p < 0.001$), ambas representadas en la Figura 16.

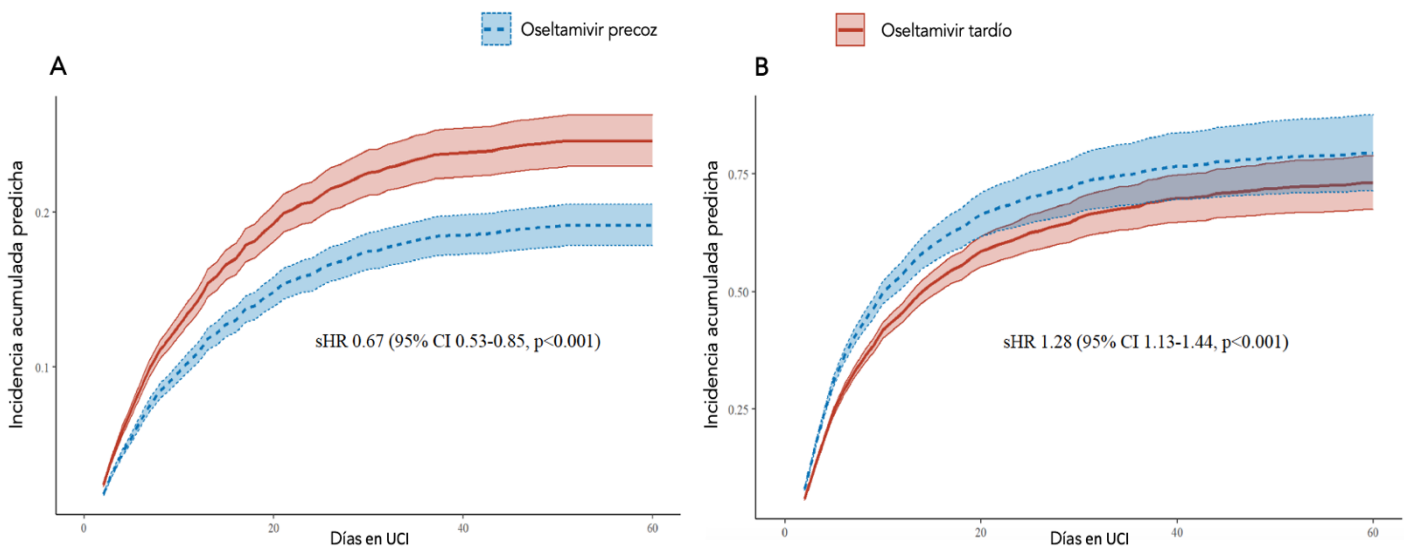


Figura 16. Análisis de supervivencia de riesgos competitivos con modelo de Fine-Gray ajustado para mortalidad en UCI (gráfico A) y para alta de la UCI vivo (gráfico B).

6.2 Estudio 2

Durante el periodo de estudio, se registraron datos de 2684 pacientes con gripe grave confirmada. De éstos, se excluyeron 838 sujetos; 298 por datos faltantes, 272 por shock refractario, 119 por presentarse como exacerbación de asma o EPOC y 149 por presentarse como gripe extra pulmonar, quedando un total de 1846 pacientes con neumonía por gripe que cumplieron los criterios de inclusión para en análisis. De los pacientes incluidos, 604 (32.7%) fueron tratados con corticosteroides coadyuvantes, mientras que, 1242 (67.3%) no recibieron corticosteroides.

Los corticosteroides administrados en el grupo de tratamiento fueron indicados únicamente como terapia coadyuvante en la neumonía viral y fueron iniciados dentro de las primeras 24 horas del ingreso en UCI. En referencia al tipo de corticosteroide, 578 (95.7%) recibieron metilprednisolona, 23 (3.8%) prednisona y tres (0.5%) dexametasona. Los pacientes recibieron una dosis diaria equivalente a 80 (RIC 60-120) mg de metilprednisolona y la mediana de duración del tratamiento con corticosteroides fue de 7 (RIC 5-10) días. La frecuencia del uso de corticosteroides de acuerdo a la temporada de gripe fue del 24.9% en 2009, del 39.6% en 2010, del 29% en 2013 y del 31.4% en 2014. Considerando que el periodo de 2009 fue el basal (debido a la pandemia), sólo existía una reducción estadísticamente significativa del uso de los corticosteroides en 2013 ($p=0.02$).

En la tabla 9 se describen las diferencias en las características clínicas entre los grupos de estudio. El grupo de corticosteroides tenía levemente mayor severidad de la enfermedad en base al APACHE II score (15 [RIC 10-20] vs 14 [RIC 10-19], $p=0.004$) y los pacientes de dicho grupo necesitaron con mayor frecuencia VMI (83.8 vs 74.2%). La proporción de obesidad (36.8 vs 31.2%, $p=0.02$), EPOC (25.5 vs 14.5%, $p<0.001$), asma (13.1 vs 6%, $p<0.001$), enfermedades hematológicas (10.8 vs 5.5%, $p<0.001$), así como la mortalidad en UCI (27.5 vs 18.8%, $p<0.001$) fue significativamente mayor en el grupo de corticosteroides en comparación con los pacientes que no los recibieron. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre grupos respecto a la estancia en UCI ni a los días de ventilación mecánica.

Tabla 9. Comparación de las características clínicas entre el grupo de corticosteroides y el grupo que no recibió terapia con corticosteroides.

	Corticosteroides (n=604)	Sin Corticosteroides (n=1242)	P
Factores demográficos y severidad de la enfermedad			
Edad	53 (41-62)	51 (39-61)	0.08
Género masculino	357 (59.1)	739 (59.5)	0.77
APACHE II score	15 (10-20)	14 (10-19)	0.004
SOFA score	5 (4-8)	5 (3-8)	0.33
Gap síntomas-hospital	4 (2-6)	4 (2-6)	0.64
Infiltrados pulmonares	2 (2-4)	2 (2-4)	0.19
Tratamiento con oseltamivir	591 (97.8)	1198 (96.8)	0.13
Laboratorio			
Lactato deshidrogenasa (UI)	584 (386-924)	608 (373-969)	0.45
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	8.1 (4.6-12.9)	7.6 (4.3-12.1)	0.17
Procalcitonina (ng/mL)	0.5 (0.2-2.0)	0.7 (0.2-3.8)	0.02
Proteína C reactiva (mg/dL)	27 (12-80)	29 (14-105)	0.23
Comorbilidades			
Asma	79 (13.1)	75 (6.0)	0.001
EPOC	154 (25.5)	178 (14.5)	0.001
Insuficiencia cardíaca congestiva	56 (9.3)	126 (10.1)	0.54
Insuficiencia renal crónica	53 (8.8)	98 (7.9)	0.52
Enfermedad hematológica	65 (10.8)	68 (5.5)	0.001
Embarazo	21 (3.5)	52 (4.2)	0.45
Obesidad	221 (36.8)	387 (31.2)	0.02
Complicaciones			
Insuficiencia renal aguda	128 (21.2)	284 (22.9)	0.44
Ventilación mecánica invasiva	506 (83.8)	921 (74.2)	0.001
Neumonía viral primaria	465 (77.0)	994 (80.0)	0.13
Co-infección bacteriana	139 (23.0)	248 (20.0)	0.13
Neumonía asociada a la ventilación mecánica	46 (7.6)	80 (6.4)	0.34
Shock séptico	313 (52.2)	624 (50.2)	0.56
Outcomes			
Días de ventilación mecánica*	8 (3-17)	8 (3-16)	0.96
Estancia en UCI*	10 (5-19)	8 (5-18)	0.50
Mortalidad en UCI	166 (27.5)	234 (18.8)	0.001

Los datos representan números (porcentaje) o medianas (RIC). Gap síntomas-hospital significa el tiempo (en días) desde el inicio de la sintomatología de gripe hasta el ingreso al hospital. * En supervivientes.

Mediante el análisis multivariado se identificaron la VMI, el asma, el EPOC y la enfermedad hematológica como factores independientemente asociados con el uso de corticosteroides (Tabla 10).

Tabla 10. Regresión logística binaria con los factores asociados a la administración de corticosteroides.

	OR	IC 95%	p
APACHE II score	1.00	0.98-1.01	0.79
Asma	2.38	1.68-3.38	0.001
EPOC	2.10	1.63-2.71	0.001
Enfermedad hematológica	2.51	1.72-3.68	0.001
Ventilación mecánica invasiva	1.78	1.35-2.35	0.001
Obesidad	1.16	0.93-1.40	0.16

La mortalidad global en UCI fue del 21.6% (n=400). Entre los fallecidos, 166 (27.5%) sujetos recibieron corticosteroides, mientras que, 234 (18.8%) sujetos fueron del grupo control (OR no ajustado 1.6, IC 95% 1.3-2.0, $p < 0.001$). En el análisis de mortalidad por subgrupos se observó mayor proporción de mortalidad en UCI de forma homogénea en todos los subgrupos con el uso de corticosteroides, a excepción de los sujetos sin ventilación mecánica, SOFA < 5 , PCR < 25 , pacientes con asma y con co-infección bacteriana, en los que las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 17). La mortalidad en UCI también fue mayor en el grupo de corticosteroides en los casos de infección por virus influenza A(H1N1)pdm09 (27.1 vs 18.8%, $p = 0.001$) y en la infección por virus A no-(H1N1)pdm09 (29.8 vs 19.5%, $p = 0.04$), comparado con el grupo sin corticosteroides.

En la cohorte no emparejada, se realizó un análisis multivariado de mortalidad (Tabla 11), encontrando que el uso de corticosteroides se asoció de forma independiente con mayor mortalidad en UCI (OR 1.37, IC 95% 1.01-1.87, $p = 0.001$).

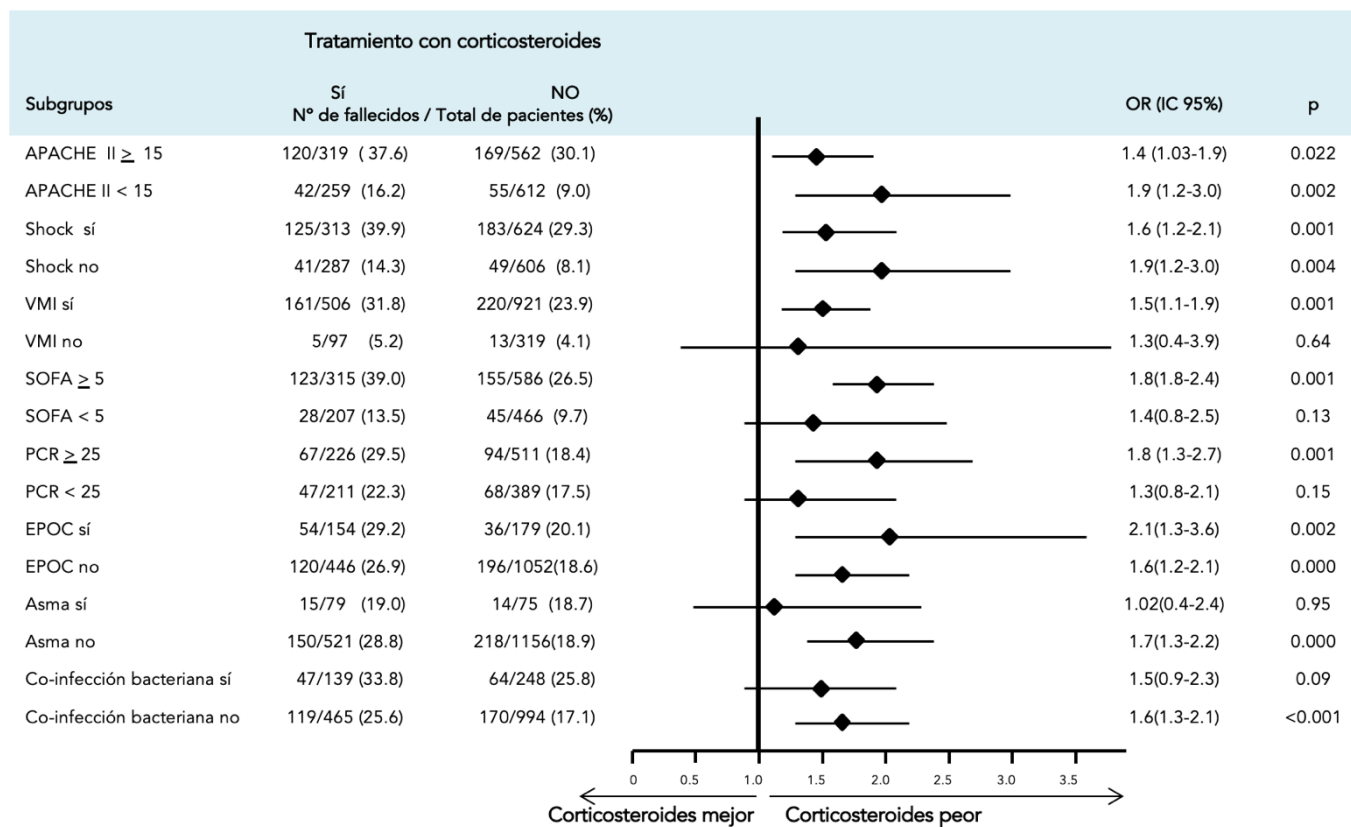


Figura 17. Análisis de mortalidad por subgrupos de acuerdo con la administración de corticosteroides.

Tabla 11. Regresión logística binaria para identificar los factores asociados con la mortalidad en UCI.

	OR	IC 95%	p
APACHE II score	1.08	1.05 - 1.11	<0.005
SOFA score	1.03	0.97 - 1.08	0.12
Retraso del ingreso en UCI	1.07	1.03 - 1.12	0.003
N° de infiltrados pulmonares	1.33	1.17 - 1.53	<0.005
Lactato deshidrogenasa	1.00	0.99 - 1.00	0.15
Contaje de leucocitos	1.00	0.99 - 1.00	0.10
Técnicas de depuración extrarenal	1.99	1.28 - 3.08	<0.005
Proteína C reactiva	1.00	0.99 - 1.00	0.13
Ventilación mecánica	1.65	0.80 - 3.79	0.06
Shock	2.22	1.55 - 3.19	<0.005
Insuficiencia cardiaca congestiva	1.45	0.91 - 2.29	0.05
HIV/AIDS	1.84	0.84 - 3.98	0.08
Neumonía viral primaria	0.89	0.62 - 1.28	0.06
Co-infección bacteriana	1.00	0.99 - 1.00	0.10
Uso de corticosteroides	1.37	1.01 - 1.87	0.001

Seguidamente, se realizó el emparejamiento de los grupos de estudio mediante PSM, emparejando 604 sujetos tratados con corticosteroides y 1242 controles sin corticosteroides. El sumario del balance de las covariables en las cohortes no emparejadas y emparejadas se muestran en la Tabla 12. El poder discriminatorio del modelo de PSM resultó bueno, con un área bajo la curva de la característica operativa del receptor de 0.82 (IC 95% 0.77-0.87, $p < 0.01$). La precisión de la predicción del modelo PSM (set de entrenamiento) con respecto al conjunto de validación fue 0.82.

La supervivencia acumulada estimada de acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier mostraron una menor supervivencia en el grupo de corticosteroides en comparación con el grupo control (log-rank test 560.6, $p < 0.001$). Para determinar la asociación del uso de corticosteroides con la mortalidad en UCI en el tiempo, se procedió a realizar la regresión de Cox ajustada por los factores de confusión (edad, APACHE II, Gap hospital-UCI, número de infiltrados pulmonares, lactato deshidrogenasa, creatina quinasa, insuficiencia renal aguda, técnicas continuas de reemplazo renal, grado de disfunción renal, urea, procalcitonina, ventilación mecánica, fracaso de la VMNI, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal crónica, embarazo, HIV/SIDA, enfermedad neuromuscular, enfermedad autoinmune, inmunosupresión y NAV). El gráfico de supervivencia (Figura 18) mostró cómo la administración de corticosteroides se asoció de forma estadísticamente significativa con mayor mortalidad a lo largo del tiempo (HR 1.32, IC 95% 1.08-1.60, $p = 0.006$). El modelo de Fine-Gray para el análisis de riesgos competitivos (Figura 19) mostró hallazgos similares, reportando mayor probabilidad de muerte en UCI con el uso de corticosteroides (subHR 1.37, IC 95% 1.12-1.68, $p < 0.001$) así como menor probabilidad de alta vivo de UCI, comparado con el grupo sin corticosteroides.

Tabla 12. Características al ingreso de las cohortes expuestas a tratamiento con corticosteroides y sin corticosteroides, antes y después del emparejamiento con PSM.

	Cohorte no emparejada			Cohorte emparejada		
	Corticosteroides (n=604)	Sin corticosteroides (n=1242)	Dist.	Corticosteroides (n=604)	Sin corticosteroides (n=1242)	Dist.
Distancia global	0.372	0.298	0.074	0.372	0.372	0.000
Datos demográficos						
Edad	52.178	51.011	1.166	52.178	51.806	0.371
Femenino	0.406	0.404	0.002	0.406	0.415	-0.008
Masculino	0.593	0.595	-0.002	0.593	0.584	0.008
Severidad						
APACHE II score	16.076	15.121	0.954	16.076	15.666	0.410
SOFA score	5.879	5.827	0.052	5.879	5.641	0.237
Curso y enfermedad						
Gap síntomas-hospital	4.861	4.720	0.14	4.861	4.604	0.256
Gap hospital-UCI	2.686	2.157	0.528	2.686	2.534	0.151
Neumonía viral primaria	0.774	0.800	-0.025	0.774	0.801	-0.026
Co-infección bacteriana	0.225	0.199	0.025	0.225	0.199	0.026
Nº Infiltrados pulmonares	2.486	2.430	0.055	2.486	2.488	-0.001
Laboratorio en plasma						
Lactato deshidrogenasa	832.237	832.313	-0.075	832.237	837.317	-5.080
Creatina quinasa	1633.346	1564.645	68.701	1633.346	1608.037	25.309
Contaje leucocitos	10058.157	9255.053	803.103	10058.157	10008.325	49.831
Procalcitonina	6.039	6.820	-0.781	6.039	5.327	0.711
Proteína C reactiva	65.184	75.870	-10.686	65.184	65.358	-0.173
Urea	52.013	51.558	0.454	52.013	49.520	2.493
Comorbilidades						
Asma	0.130	0.060	0.070	0.130	0.133	-0.003
EPOC	0.259	0.144	0.115	0.259	0.256	0.002
ICC	0.089	0.102	-0.012	0.089	0.089	0.000
IRC	0.086	0.080	0.005	0.086	0.092	-0.005
Enfermedad hematológica	0.108	0.055	0.052	0.108	0.093	0.014
Embarazo	0.035	0.041	-0.006	0.035	0.040	-0.040
Diabetes mellitus	0.171	0.168	0.002	0.171	0.173	-0.002
Obesidad	0.369	0.314	0.055	0.369	0.410	-0.040
HIV-AIDS	0.039	0.019	0.019	0.039	0.022	0.016
Enfermedad neuromuscular	0.020	0.029	-0.008	0.020	0.027	-0.007
Enfermedad autoinmune	0.050	0.029	0.021	0.050	0.049	0.001
Complicaciones						
Insuficiencia renal aguda	0.210	0.230	-0.020	0.210	0.197	0.012
TCRR	0.098	0.091	0.007	0.098	0.095	0.003
Ventilación mecánica	0.839	0.743	0.095	0.839	0.858	-0.019
Shock	0.515	0.507	0.008	0.515	0.487	0.027

Los datos se presentan como números (porcentaje) o medianas (RIC). Gap síntomas-hospital significa el tiempo desde el inicio de los síntomas de gripe (en días) hasta el ingreso al hospital. Dist: distancias. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. IRC: insuficiencia renal crónica. TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal.

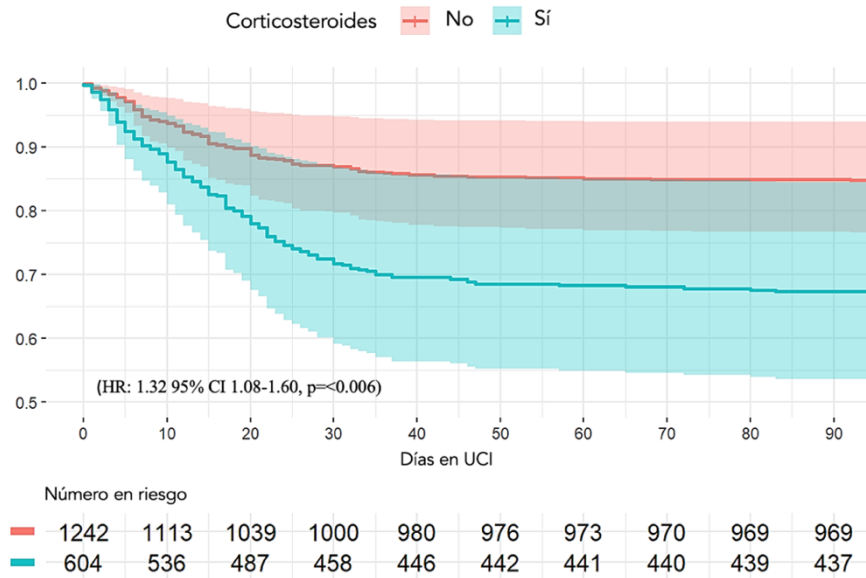


Figura 18. Gráfico de supervivencia ajustado con regresión de Cox estratificada de acuerdo con la administración de corticosteroides.

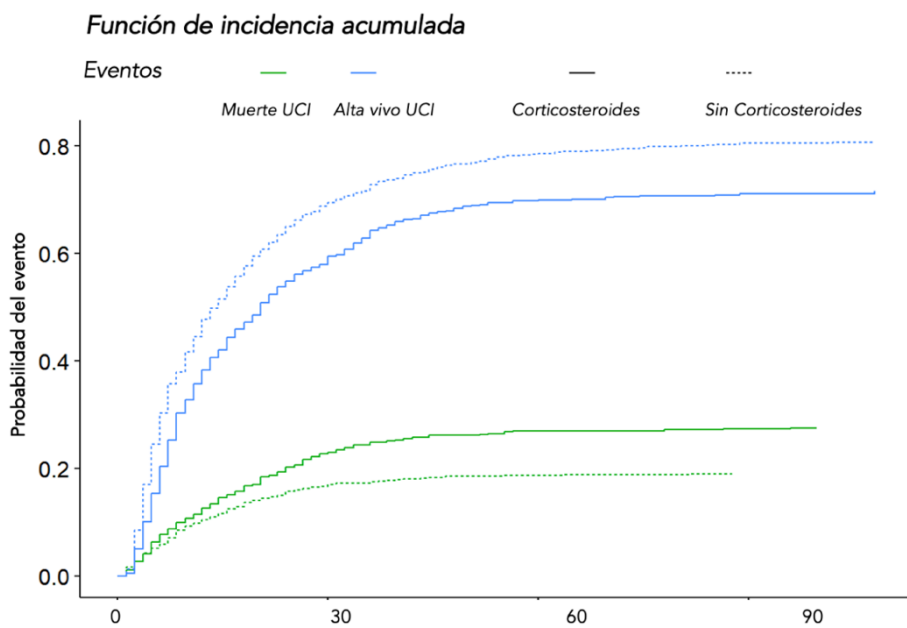


Figura 19. Análisis de riesgos competitivos ajustado realizado con la regresión de Fine-Gray.

6.3 Estudio 3

Entre el 6 de febrero y el 20 de septiembre de 2020, se recopilaron datos de 2516 pacientes críticos con enfermedad COVID-19. Tras aplicar los criterios de exclusión, se incluyeron en el análisis un total de 1835 pacientes sometidos a VMI por SDRA asociado a COVID-19. Entre ellos, 1117 (60.9%) recibieron tratamiento coadyuvante con corticosteroides.

La mediana de edad de la población fue de 65 años (RIC 56-72) y 1290 (70.3%) eran varones. La mediana de APACHE II y de SOFA fue de 15 (RIC 11-19) y 6 (RIC 4-8), respectivamente. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de COVID-19 fue de 6 (RIC 4-8) días y el tiempo desde el ingreso hospitalario hasta la UCI fue de 2 (RIC 0-4) días. Casi tres de cada cuatro (n=1361; 74.2%) pacientes padecían al menos una comorbilidad subyacente, siendo la hipertensión arterial (n=852; 46.4%) la más frecuente de ellas. Todos los sujetos incluidos requirieron VMI por insuficiencia respiratoria aguda, tras el fracaso de la oxigenoterapia convencional (n=278, 15.1%), OAF (n=260; 14.2 %) o la VMNI (n=64, 3.5%), mientras que el resto (n=1234, 67.2%) necesitó VMI como medida de soporte respiratorio de primera línea debido al fracaso precoz de la oxigenoterapia inicial.

En las primeras 24 horas de ingreso en UCI, 476 (25.9%) fueron clasificados como SDRA leve, 933 (50.8%) como SDRA moderado y 426 (23.2%) como SDRA grave. Los pacientes presentaron hipoxemia profunda, con un valor mediano de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 141 (RIC 98-188) mmHg y requirieron maniobras de decúbito prono de forma frecuentemente (n=1186, 64.6%). Las estrategias de ventilación protectora se implementaron ampliamente (Tabla 13), con un V_t de 6.5 (RIC 6-7) ml/Kg de peso ideal, titulaciones de PEEP con niveles moderados (mediana 12 [RIC 10-14] cmH_2O) y presiones alveolares de 25 (RIC 22-29) cmH_2O .

Tabla 13. Parámetros respiratorios en los pacientes con SDRA asociado a COVID-19 de acuerdo con la severidad del SDRA.

	Severidad del SDRA N=1835								
	Leve (n=476)			Moderado (n=933)			Severo (n=426)		
	Corticosteroides (n=267)	No Corticosteroides (n=209)	p	Corticosteroides (n=566)	No Corticosteroides (n=367)	p	Corticosteroides (n=284)	No Corticosteroides (n=142)	p
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	240 (217–266)	240 (220–263)	0.67	145 (121–169)	150 (122–172)	0.15	80 (69–91)	81 (66–90)	0.85
FiO ₂ (%)	60 (50–80)	50 (45–70)	<0.01	70 (60–100)	65 (50–80)	<0.01	100 (100–100)	100 (80–100)	0.06
PEEP (cmH ₂ O)	12 (10–14)	12 (10–14)	0.10	12 (10–14)	12 (10–14)	0.23	12 (10–14)	12 (10–14)	0.73
Frecuencia respiratoria (rpm)	20 (17–22)	20 (18–22)	0.82	20 (18–23)	20 (18–23)	0.73	20 (17–23)	18 (17–22)	0.21
pH	7.36 (7.31–7.41)	7.36 (7.31–7.42)	0.55	7.36 (7.30–7.41)	7.37 (7.31–7.42)	0.15	7.35 (7.28–7.42)	7.33 (7.28–7.39)	0.37
pCO ₂ (mmHg)	43 (38–49)	41 (36–48)	0.05	44 (39–51)	43 (38–49)	0.08	45 (40–54)	46 (40–54)	0.91
V _T (mL/Kg PIC)	6.5 (6.0–7.0)	6.5 (6.0–7.4)	0.31	6.4 (6.0–7.0)	6.4 (6.0–7.0)	0.62	6.5 (6.0–7.3)	6.7 (6.0–7.2)	0.51
Presión Plateau (cmH ₂ O)	25 (22–28)	25 (22–28)	0.26	26 (23–29)	25 (22–28)	0.12	27 (23–30)	26 (23–30)	0.85
Posición prona	172 (64.6%)	123 (58.8%)	0.21	347 (61.3%)	215 (58.5%)	0.40	213 (74.7%)	116 (81.6%)	0.12
ECMO	8 (3%)	4 (1.9%)	0.45	9 (1.6%)	7 (1.9%)	0.71	3 (1.1%)	1 (0.7%)	0.72
Maniobras de reclutamiento	163 (61%)	96 (45.9%)	<0.01	306 (54%)	158 (43%)	<0.01	202 (71.1%)	85 (59.9%)	0.02
Duración de VMI (días)	15 (8–25)	14 (8–25)	0.39	15 (9–27)	15 (9–26)	0.74	17 (9–28)	14 (8–25)	0.15

Los datos representan frecuencias (porcentajes) o medianas (RIC). PaO₂/FiO₂: relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂). PEEP: presión positiva al final de la espiración. pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono. PIC: peso ideal corporal. ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea.

De los pacientes que recibieron tratamiento con corticosteroides, la metilprednisolona fue el corticosteroide más frecuentemente administrado (n=856/1117, 76.6%), seguido de la dexametasona (n=247/1117, 22.1%). El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de los corticosteroides fue de 9 (RIC 7-12) días. La duración del tratamiento con corticosteroides fue de 5 (RIC 3-10) para la metilprednisolona y de 10 (RIC 5-10) días para la dexametasona (Tabla 14).

Tabla 14. Descripción del uso de corticosteroides en los pacientes con SDRA asociado a enfermedad COVID-19 con ventilación mecánica invasiva.

	Grupo Corticosteroides (n=1117)
Tipo de corticosteroides	
Metilprednisolona	856 (76.6%)
Dexametasona	247 (22.1%)
Hidrocortisona	10 (0.9%)
Metilprednisolona más hidrocortisona	2 (0.2%)
Metilprednisolona más dexametasona	2 (0.2%)
Curso del tratamiento con corticosteroides (días)	
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de corticosteroides	9 [7-12]
Duración del tratamiento con corticosteroides	6 [3-10]
Metilprednisolona	5 [3-10]
Dexametasona	10 [5-10]
Severidad del SDRA al inicio de los corticosteroides	
Leve	267 (23.9%)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	240 [217-266]
Moderado	566 (50.7%)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	145 [121-169]
Severo	284 (25.4%)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	80 [69-91]

Los factores que se asociaron de forma independiente con el uso de los corticosteroides fueron el SDRA grave (OR 1.29, IC 95% 1.00-1.65, $p=0.04$) y la administración de tocilizumab (Tabla 15).

Tabla 15. Análisis multivariado de los factores asociados de forma independiente con el uso de corticosteroides.

	OR	IC 95%	p
Disfunción miocárdica	0.64	0.46 – 0.89	0.009
Insuficiencia renal aguda	0.79	0.64 – 0.98	0.03
Proteína C reactiva > 15 mg/dl	0.80	0.65 – 0.98	0.03
SDRA leve	0.82	0.65 – 1.04	0.10
D-dímero	1.00	1.00 – 1.00	0.12
Gap hospital-UCI	1.09	0.98 – 1.03	0.49
SDRA grave	1.29	1.00 – 1.65	0.04
Tocilizumab	1.88	1.50 – 2.35	<0.001

En global, la mortalidad en UCI fue del 33.5% ($n=615$). Con la regresión logística multinivel se encontró una variabilidad inter-hospitalaria despreciable (varianza 0.17, $DE \pm 0.41$ con un ICC de 0.05) para la mortalidad en UCI, indicando que no hubo efecto de centro sobre la mortalidad.

A continuación, se realizó el emparejamiento de la población con PSM de acuerdo con la administración de corticosteroides, de tal forma que, 1117 sujetos del grupo de corticosteroides fueron emparejados con 463 sujetos que no recibieron corticosteroides. Gran multitud de variables fueron incluidas en el modelo PSM y estuvieron bien balanceadas entre cohortes emparejadas (Tabla 16). Tras el emparejamiento, las cohortes se presentaron ajustadas en términos de características demográficas, severidad de la enfermedad, comorbilidades, curso de la enfermedad, resultados de laboratorio, complicaciones al ingreso en UCI, así como, en tratamientos relevantes concomitantes.

Tabla 16. Características basales de los grupos según el tratamiento con corticosteroides antes y después del emparejamiento con PSM.

	Cohorte no emparejada (n=1835)				Cohorte emparejada (n=1580)			
	Corticosteroides (n=1117)	Sin Corticosteroides (n=718)	Smd	p	Corticosteroides (n=1117)	Sin Corticosteroides (n=463)	Smd	p
Características demográficas								
Edad	64 [57-71]	65 [55-72]	-0.03	0.31	64 [57-71]	66 [57-72]	-0.06	0.33
Género			0.04					
Masculino	793 (71%)	497 (69.2%)		0.44	793 (71%)	339 (73.2%)	0.05	0.38
Femenino	324 (29%)	221 (30.8%)			324 (29%)	124 (26.8%)		
Índice masa corporal (Kg/m ²)	28 [26-31]	28 [26-31]	0.02	0.45	28 [26-31]	28 [26-31]	0.03	0.82
Curso de la enfermedad (días)								
Gap síntomas-diagnóstico	6 [4-8]	6 [4-8]	-	0.78	6.2 [4-8]	6.5 [5-8]	-	0.33
Gap síntomas-hospital	7 [5-8]	6 [4-8]	0.06	0.09	7 [5-8]	6.2 [5-8]	0.05	0.37
Gap hospital-UCI	2 [0-4]	1 [0-3]	0.06	0.02	2 [0-4]	1 [0-3]	0.14	0.11
Comorbilidades								
Cualquier comorbilidad	825 (73.9%)	536 (74.6%)	-0.02	0.74	825 (73.9%)	339 (73.2%)	0.01	0.84
Hipertensión arterial	512 (45.8%)	340 (47.3%)	-0.03	0.55	512 (45.8%)	213 (46%)	-0.01	0.99
IECA previos	173 (15.5%)	128 (17.8%)		0.20	173 (15.5%)	87 (18.8%)		0.12
ARA-II previos	201 (18%)	126 (17.5%)		0.85	201 (18%)	68 (14.8%)		0.13
Diabetes mellitus	236 (21.1%)	143 (20%)	0.03	0.57	236 (21.1%)	85 (18.4%)	0.06	0.25
Dislipemia	120 (10.7%)	68 (9.5%)	0.04	0.42	120 (10.7%)	40 (8.7%)	0.06	0.27
Cardiopatía isquémica crónica	73 (6.5%)	49 (6.8%)	-0.01	0.88	73 (6.5%)	25 (5.5%)	0.04	0.49
Asma	80 (7.2%)	41 (5.7%)	0.06	0.25	80 (7.2%)	28 (6%)	0.04	0.47
EPOC	79 (7.1%)	61 (8.5%)	-0.05	0.30	79 (7.1%)	25 (5.4%)	0.06	0.77
Insuficiencia renal crónica	46 (4.1%)	31 (4.3%)	-0.01	0.92	46 (4.1%)	15 (3.2%)	0.04	0.48
Inmunosupresión	40 (3.6%)	24 (3.3%)	0.01	0.88	40 (3.6%)	15 (3.3%)	0.01	0.90
Enfermedad hematológica	34 (3%)	33 (4.6%)	-0.09	0.10	34 (3%)	14 (3%)	0.01	0.99
Enfermedad autoinmune	47 (4.2%)	30 (4.2%)	0.01	0.99	47 (4.2%)	17 (3.7%)	0.02	0.78
Enfermedad neuromuscular	9 (0.8%)	9 (1.2%)	-0.05	0.47	9 (0.8%)	4 (0.8%)	0	0.99
Hipotiroidismo	32 (2.8%)	25 (3.5%)	-0.04	0.54	32 (2.8%)	8 (1.6%)	0.07	0.20
Severidad de la enfermedad								
APACHE II score	15 [11-18]	15 [11-19]	-0.07	0.51	15 [11-18]	15 [11-18]	0.03	0.87
SOFA score	6 [4-8]	6 [4-8]	-0.04	0.74	6 [4-7]	6 [4-7]	0.04	0.49
Infiltrados pulmonares								
≤ 2	355 (31.8%)	223 (31.1%)	0.02	0.78	355 (31.8%)	131 (28.4%)	0.07	0.20
> 2	762 (68.2%)	495 (68.9%)			762 (68.2%)	332 (71.6%)		
SDRA								
Leve	267 (23.9%)	209 (29.1%)	-0.12		266 (23.8%)	110 (23.8%)	0	
Moderado	566 (50.7%)	367 (51.1%)	-0.01	0.005	566 (50.7%)	253 (54.6%)	-0.08	0.22
Severo	284 (25.4%)	142 (19.8%)	0.13		285 (25.5%)	100 (21.6%)	0.09	
Resultados de laboratorio								
Proteína C reactiva (mg/dl)	15.9 [9.1-24.6]	17.1 [10.1-24.8]	-0.09	0.09	16 [9.0-24.3]	17.4 [10.3-24.7]	-0.06	0.11
Procalcitonina (ng/ml)	0.3 [0.2-0.8]	0.3 [0.2-0.9]	-0.05	0.22	0.3 [0.2-0.8]	0.3 [0.2-0.7]	0.06	0.28
D-dímero (ng/ml)	1810 [790-4845]	1600 [742-4193]	0.09	0.03	1801 [790-4817]	1650 [774-4237]	0.13	0.24
Complicaciones								
Shock	545 (48.8%)	370 (51.5%)	-0.05	0.27	545 (48.8%)	242 (52.2%)	-0.07	0.24
Insuficiencia renal aguda								
RIFLE I	94 (8.4%)	84 (11.7%)	-0.12		94 (8.4%)	38 (8.2%)	0.01	
RIFLE II	81 (7.3%)	67 (9.3%)	-0.08	0.01	81 (7.3%)	31 (6.6%)	0.02	0.81
RIFLE III	147 (13.2%)	101 (14.1%)	-0.03		147 (13.2%)	54 (11.7%)	0.04	
Disfunción miocárdica	89 (7.8%)	91 (12.7%)	-0.17	0.001	89 (7.8%)	37 (8.1%)	-0.01	0.99
Co-infección bacteriana	128 (11.4%)	74 (10.3%)	-	0.48	128 (11.4%)	49 (10.6%)	-	0.67
Tratamientos concomitantes relevantes								
Remdesivir	24 (2.2%)	19 (2.7%)	-	0.59	24 (2.2%)	12 (2.6%)	-	0.72
Tocilizumab	392 (35.1%)	156 (21.7%)	0.28	<0.001	392 (35.1%)	147 (31.7%)	0.07	0.21

Los datos representan frecuencias (porcentaje) y medianas (RIC). Gap fue el tiempo transcurrido entre dos puntos. Smd: diferencias medias estandarizadas. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. y ARA-II: bloqueadores de receptores de angiotensina II. RIFLE fue definido de acuerdo a la escala Risk, Injury, Failure, Loss y End stage de la insuficiencia renal. Disfunción miocárdica se definió como la identificada mediante ecocardiografía.

En la cohorte emparejada, la mortalidad en UCI no fue diferente entre ambos grupos de estudio (grupo corticosteroides n=378/1117 [33.8%] vs grupo sin corticosteroides n=143/463 [30.9%], p=0.28). Tras realizar un ajuste por factores de confusión, el tratamiento con corticosteroides no se asoció con la mortalidad en UCI (OR 1.26, IC 95% 0.96-1.65, p=0.09) (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis multivariado para identificar los factores asociados con la mortalidad en UCI en la cohorte emparejada.

	OR	IC 95%	p
Género masculino	1.06	0.81 – 1.39	0.66
Edad	1.06	1.04 – 1.07	<0.001
Gap síntomas-hospital	0.95	0.91 – 0.98	0.002
APACHE II score	1.01	0.99 – 1.04	0.16
SOFA score	1.03	0.97 – 1.09	0.27
Proteína C reactiva	1.01	0.99 – 1.02	0.07
D-dímero	1.00	1.00 – 1.00	0.12
Shock al ingreso	1.26	0.97 – 1.64	0.08
EPOC	2.06	1.31 – 3.23	0.002
Insuficiencia renal crónica	1.13	0.59 – 2.14	0.70
Enfermedad hematológica	2.02	1.04 – 3.95	0.04
Diabetes mellitus	1.12	0.83 – 1.52	0.43
Cardiopatía isquémica crónica	1.94	1.21 – 3.11	0.006
Hipertensión arterial	1.08	0.83 – 1.40	0.52
Inmunosupresión	1.89	1.02 – 3.51	0.04
Corticosteroides	1.26	0.96 – 1.65	0.09
Lopinavir más ritonavir	1.20	0.85 – 1.68	0.28
Interferon beta	1.19	0.92 – 1.56	0.18
Tocilizumab	0.96	0.74 – 1.26	0.78
SDRA leve	0.71	0.52 – 0.97	0.03
SDRA grave	1.57	1.18 – 2.10	0.002
Disfunción miocárdica	1.70	1.11 – 2.58	0.01
RIFLE I	1.24	0.82 – 1.87	0.30
RIFLE II	2.03	1.32 – 3.13	0.001
RIFLE III	5.17	3.56 – 7.50	<0.001
NAV	1.03	0.76 – 1.38	0.84

La disfunción miocárdica fue diagnosticada por ecocardiografía. RIFLE fue definido de acuerdo a la escala Risk, Injury, Failure, Loss y End stage de la insuficiencia renal.

Con el fin de investigar el efecto de los corticosteroides en la mortalidad a lo largo del tiempo, se llevó a cabo un análisis de supervivencia mediante la regresión de Cox causa-específica tiempo-dependiente con “*step function*”. Tras ajustar el modelo con factores de confusión, el modelo mostró un efecto tiempo dependiente de los corticosteroides (Figuras 20 y 21). Es decir, el uso de corticosteroides al ingreso se asoció con una disminución de la mortalidad en UCI (HR a corto plazo 0.53, IC 95% 0.39-0.72, $p < 0.001$) hasta el día 17 de ingreso, aunque a partir de ese punto del tiempo, el efecto de los corticosteroides sobre la supervivencia se invirtió y se observaron efectos perjudiciales asociándose con mayor mortalidad en UCI a lo largo del tiempo (HR a largo plazo 1.68, IC 95% 1.16-2.45, $p = 0.01$).

En el análisis de sensibilidad por subgrupos comparando la proporción de mortalidad en UCI entre grupos de tratamiento, se observaron hallazgos similares al análisis primario. Dicho de otro modo, no hubo diferencias en la mortalidad en UCI entre los subgrupos (Tabla 18). Asimismo, mediante el análisis de supervivencia, el efecto tiempo-dependiente del tratamiento con corticosteroides también se encontró de forma homogénea en la practica totalidad de los subgrupos de estudio (Figura 22). Los gráficos de supervivencia para cada subgrupo estratificados según el grupo de tratamiento con corticosteroides se representan en las Figuras 23 y 24, en las que se pudo observar más visualmente el efecto tiempo-dependiente del tratamiento con corticosteroides con un cruce en las curvas de supervivencia en la mayoría de los subgrupos.

En la mayoría de los subgrupos, el tratamiento con corticosteroides al ingreso en UCI se asoció con una mayor supervivencia a corto plazo hasta el día 17 de ingreso en UCI, aunque la dirección del efecto cambió en ese punto del tiempo observándose, entonces, efectos negativos sobre la mortalidad a largo plazo. No obstante, el tratamiento con corticosteroides se asoció con efectos beneficiosos en la supervivencia sin conllevar mayor mortalidad a largo plazo en los subgrupos de edad < 60 años, Gap corticosteroides > 7 días, SDRA severo y tratamiento concomitante con tocilizumab. En cambio, los corticosteroides no tuvieron ningún efecto sobre la supervivencia en los pacientes con SDRA leve al ingreso.

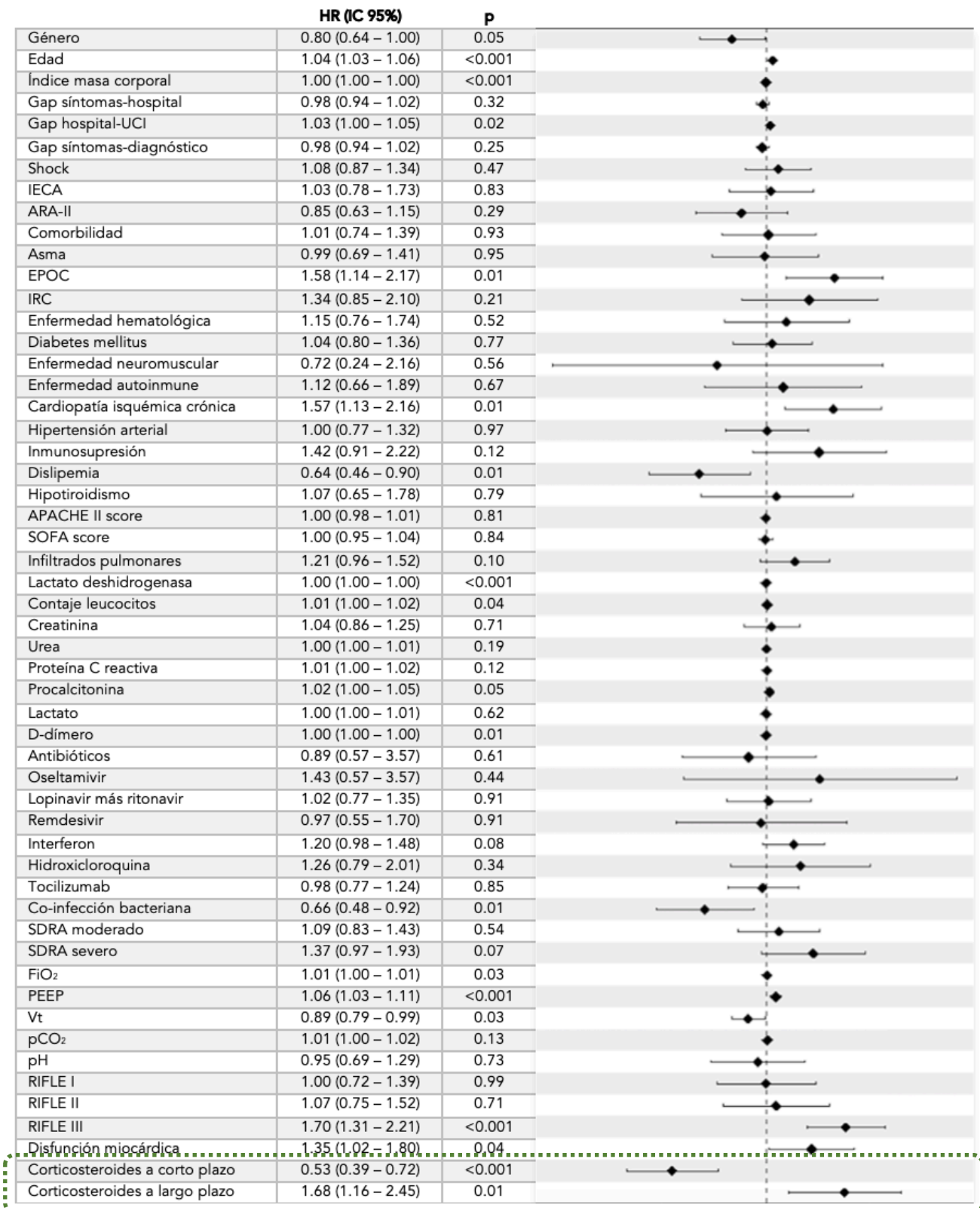


Figura 20. Regresión de Cox causa-específica tiempo-dependiente ajustada para mortalidad en UCI.

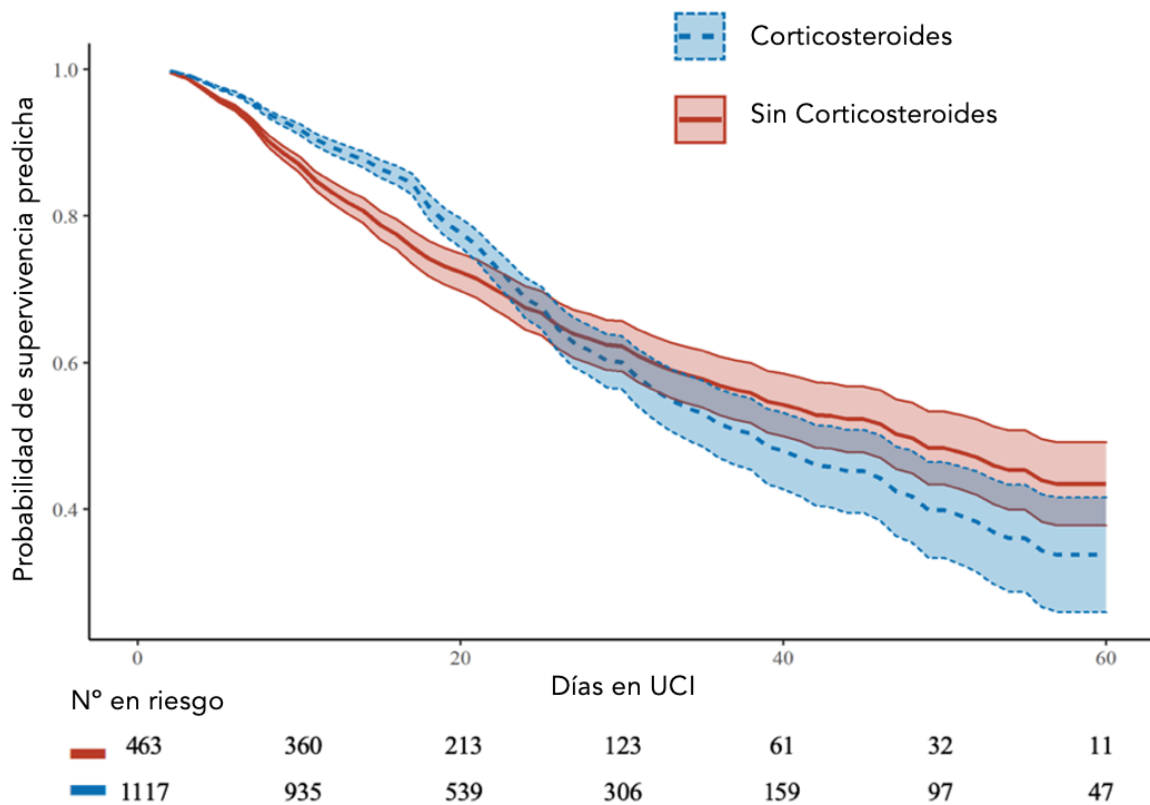


Figura 21. Gráfico de supervivencia del modelo de Cox causa-específica tiempo-dependiente para mortalidad en UCI estratificada por grupos de tratamiento con corticosteroides. Se observa cómo en el grupo de corticosteroides (al ingreso en UCI) hay una disminución significativa de la mortalidad a corto plazo hasta el día 17 de estancia en UCI, aunque a partir de ese punto del tiempo, existe un marcado cambio en el efecto del tratamiento con corticosteroides, generando un cruce de las curvas y condicionando una reducción significativa de la supervivencia a largo plazo.

Tabla 18. Análisis de sensibilidad por subgrupos emparejados comparando la proporción de mortalidad en UCI ajustada por multiplicidad. Gap corticosteroides fue el tiempo desde el inicio de síntomas hasta el inicio de los corticosteroides.

Subgrupos emparejados	Mortalidad en UCI		p	p ajustada
	Corticosteroides (n° fallecidos / n° total)	Sin corticosteroides (n° fallecidos / n° total)		
Edad				
< 60 años	62 / 361 (17.2%)	16 / 149 (10.1%)	0.08	0.33
≥ 60 años	316 / 756 (41.8%)	133 / 314 (42.3%)	0.92	0.99
Gap corticosteroides				
≤ 7 días	129 / 332 (38.9%)	59 / 162 (36.1%)	0.62	0.85
> 7 días	191 / 653 (29.3%)	83 / 256 (32.3%)	0.40	0.62
SDRA				
Leve	69 / 266 (25.9%)	21 / 120 (17.6%)	0.09	0.33
Moderado	187 / 566 (33%)	66 / 239 (27.7%)	0.16	0.35
Severo	122 / 285 (42.8%)	40 / 97 (41%)	0.85	0.99
Duración de corticosteroides				
< 7 días	245 / 683 (35.9%)	111 / 364 (30.5%)	0.09	0.33
≥ 7 días	133 / 434 (30.6%)	88 / 290 (30.3%)	0.99	0.99
Tocilizumab				
Sí	108 / 392 (27.6%)	36 / 114 (31.6%)	0.40	0.62
No	270 / 725 (37.2%)	113 / 349 (32.4%)	0.12	0.33

Los datos representan frecuencias (porcentaje). Gap corticosteroides fue el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento. El valor de p fue ajustado por la multiplicidad.

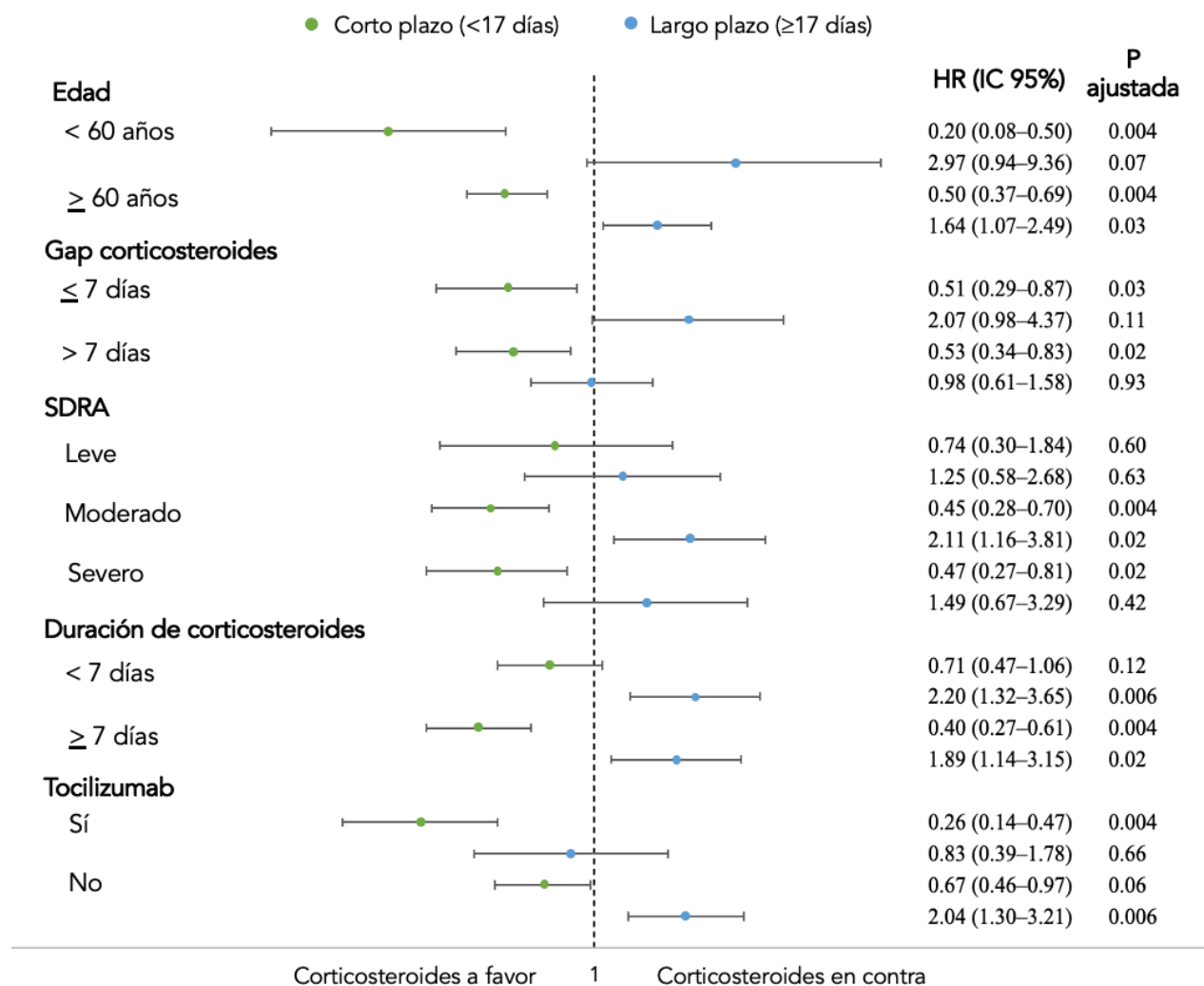


Figura 22. Análisis de sensibilidad por subgrupos mediante modelo de Cox tiempo-dependiente, investigando la asociación del tratamiento con corticosteroides y la mortalidad en UCI en los distintos subgrupos de estudio y ajustados por multiplicidad. Gap corticosteroides fue el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento.

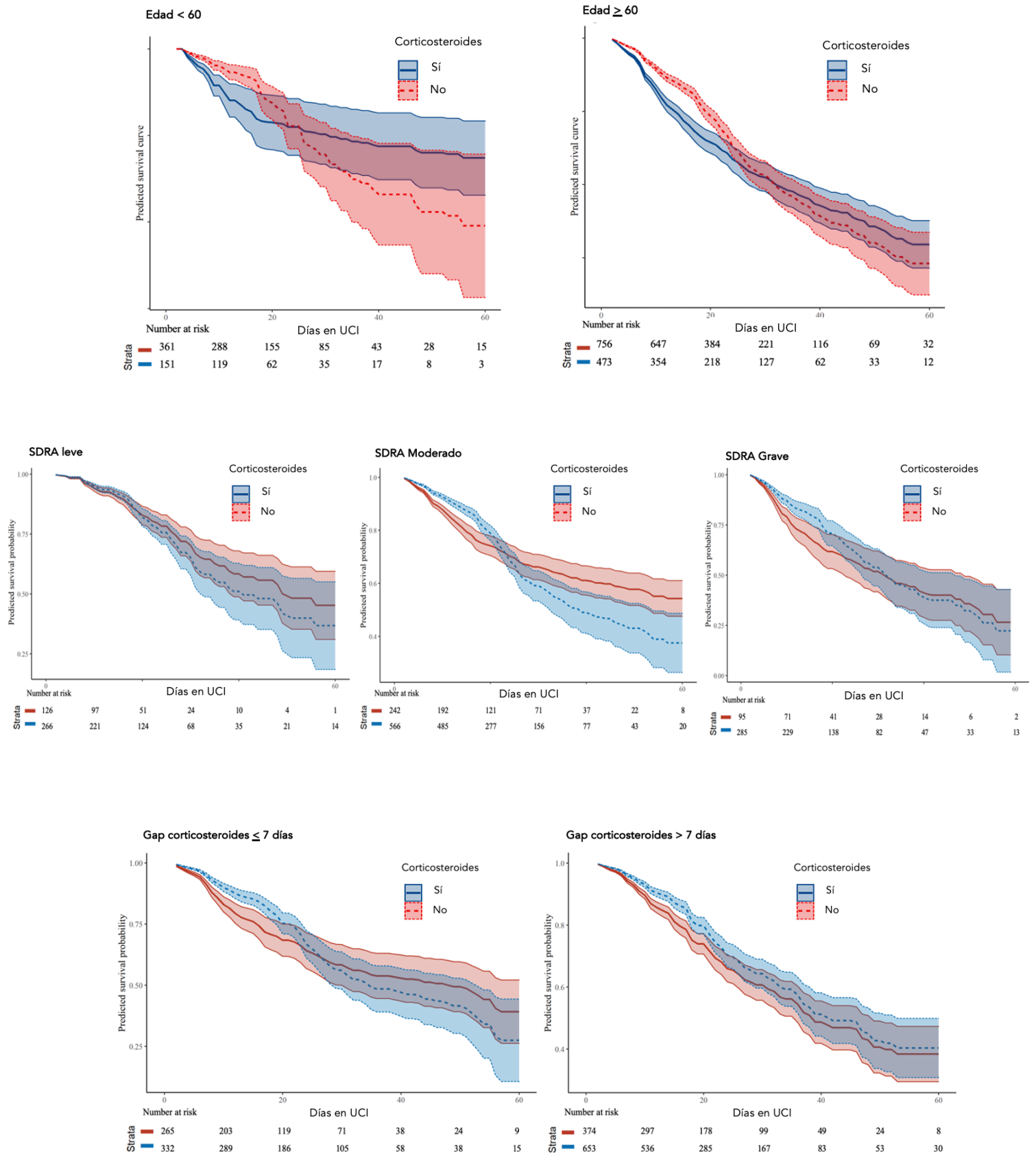


Figura 23. Gráficos de supervivencia del análisis por subgrupos pre-especificados.

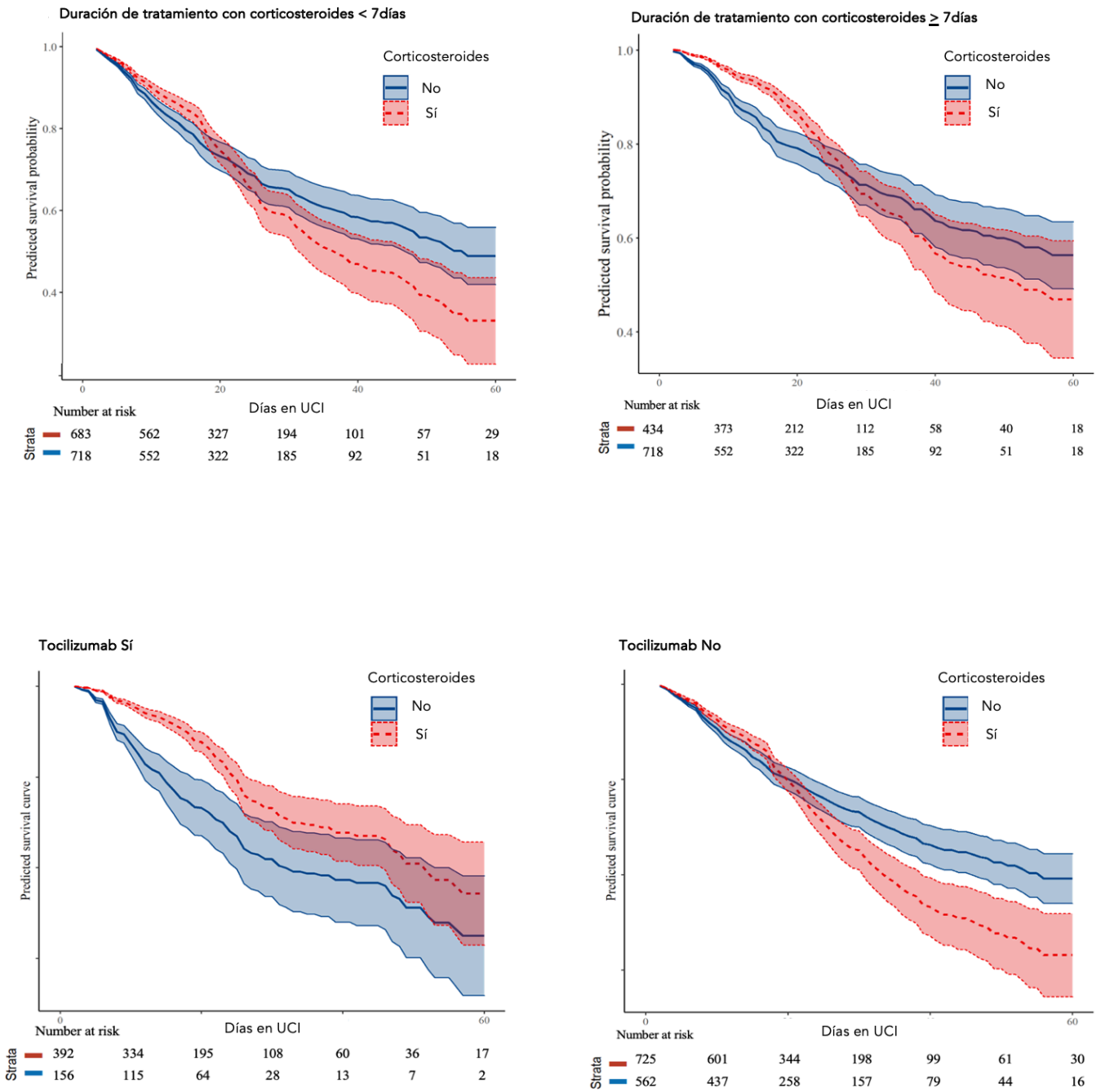


Figura 24. Gráficos de supervivencia del análisis por subgrupos post-hoc.

Los objetivos secundarios del estudio se presentan en la Tabla 19. La mortalidad hospitalaria fue del 38.3% en el grupo de corticosteroides y del 33.0% en el grupo sin corticosteroides ($p=0.05$). El número de días libres de ventilación mecánica a los 28 días no fue estadísticamente diferente y su incidencia acumulada fue similar entre grupos tras el análisis de riesgos competitivos (Figura 25). Tampoco se observaron diferencias en la estancia en UCI en los supervivientes. En referencia a las superinfecciones, los corticosteroides no se asociaron de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de NAV en el análisis multivariado (OR 1.05, IC 95% 0.83-1.34).

Tabla 19. Resumen de los objetivos secundarios del estudio.

	Corticosteroides (n = 1117)	Sin Corticosteroides (n = 463)	p
Mortalidad hospitalaria	428 (38.3%)	153 (33.0%)	0.05
Estancia Hospitalaria (días)			
Global	30 (21-46)	30 (18-46)	0.63
Supervivientes	37 (25-53)	38 (25-52)	0.70
No supervivientes	24 (15-33)	14 (9-24)	<0.001
Días libres de VMI a los 28 días	8.2 ± 9.2	7.5 ± 8.6	0.17
Estancia en UCI			
Global	19 (11-31)	17 (10-31)	0.04
Supervivientes	18 (12 – 33)	20 (12 – 31)	0.82
No supervivientes	19 (11 - 29)	12 (6 - 23)	< 0.001
NAV	225 (20.1%)	90 (19.4%)	0.83

Los días sin ventilador se expresan como media (desviación estándar) utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon con corrección de continuidad. Las estancias se expresan como medianas (RIC). La incidencia de neumonía asociada al ventilador se presenta como frecuencia (%).

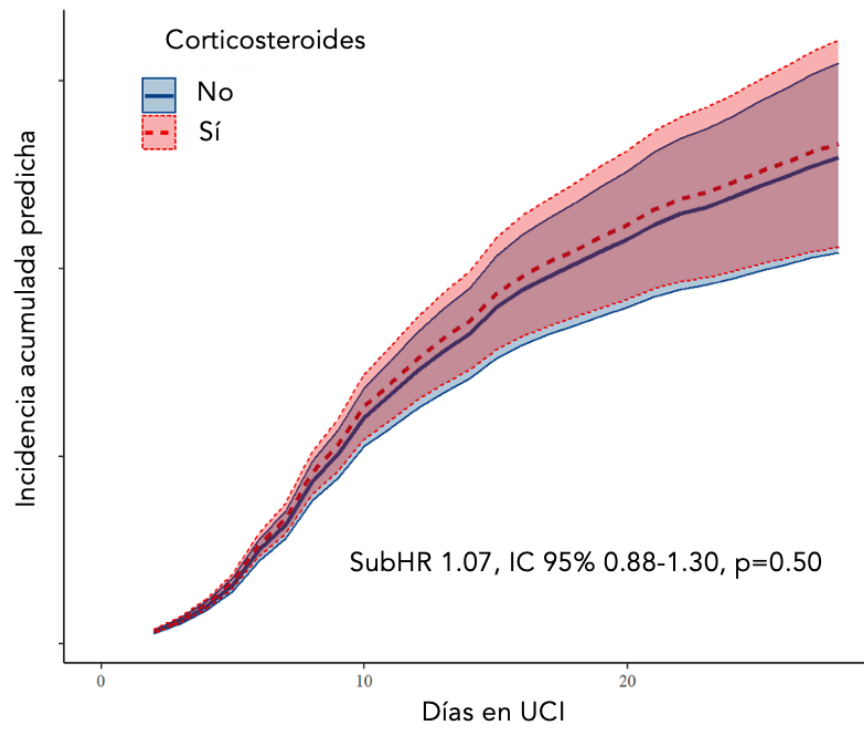


Figura 25. Análisis de riesgos competitivos de los días libres de ventilación mecánica a los 28 días. El evento competitivo fue la mortalidad en UCI.

6.4 Estudio 4

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 2017 pacientes críticos con COVID-19. La mediana de edad fue de 64 (RIC 55-71) años, 1419 (70.3%) fueron varones y la mediana de APACHE II y SOFA scores fue de 13 (RIC 10-17) y 5 (RIC 3-7), respectivamente. En la Tabla 20 se resumen las principales características de la población global y estratificada por cada fenotipo clínico.

Los pacientes que formaron el fenotipo A o COVID-19 grave (n=537), se caracterizaron por ser pacientes más jóvenes (predominantemente menores de 65 años), con menores puntuaciones de gravedad, niveles más bajos de parámetros de inflamación y coagulopatía (mediana D-dímero 1090 [RIC 580-2100] ng/ml), requirieron mayoritariamente de OAF como soporte ventilatorio inicial, escasos pacientes desarrollaron shock (10.4%) o disfunción miocárdica (5.6%), y presentaron una mortalidad en UCI del 20.3%. El fenotipo B o COVID-19 crítico (n=623) fue similar al fenotipo A en cuanto a las características generales y comorbilidades, pero los pacientes presentaron niveles de D-dímero más elevados (1319 [RIC 634-3548] ng/ml), desarrollaron de forma más frecuente shock (31.5%), requirieron muy frecuentemente VMI (76.2%) y su mortalidad en UCI fue del 25.5%. El fenotipo C o COVID-19 potencialmente mortal (n=857) incluyó pacientes predominantemente mayores de 65 años, con mayor severidad al ingreso por APACHE II y SOFA scores, niveles elevados de inflamación (PCR 18 [RIC 10-26] mg/dl, D-dímero 2260 [RIC 1009-4894] ng/ml y ferritina 1800 [RIC 1416-2377] ng/ml), necesidad aún más elevada de VMI (81%), presentaron una alta incidencia de shock y disfunción renal (76.1 y 40.8%, respectivamente), conllevando una mortalidad en UCI del 45.4%.

Entre los 1171 pacientes que recibieron tratamiento con corticosteroides, 825 (70.5%) recibieron metilprednisolona, 346 (29.5%) dexametasona y 50 (4.2%) hidrocortisona combinada con otros corticosteroides. A ningún sujeto se le administró hidrocortisona en monoterapia. La dosis diaria de metilprednisolona fue de 40 (RIC 30-60) mg y 6 (RIC 5-10) mg de dexametasona. La duración de la terapia con corticosteroides fue de 7 (RIC 5-10) días. Las diferencias entre grupos de tratamiento con corticosteroides y en cada fenotipo clínico se resumen en las tablas 21, 22 y 23.

Tabla 20. Características clínicas de la población general y distribuida por fenotipos clínicos.

	General n=2017	Fenotipo A (grave) n=537	Fenotipo B (crítico) n=623	Fenotipo C (potencialmente mortal) n=857
Características generales y severidad				
Edad	64 (55-71)	63 (53-70) ***	63 (53.5-71.5)	66 (58-72)
Género masculino	1419 (70.3)	377 (70.2) *	416 (66.8)	626 (73.0)
APACHE II score	13 (10-17)	12 (9-16) ***	13 (10-16)	17 (14-22)
SOFA score	5 (3-7)	4 (3-5) ***	5 (3-7)	7 (6-8)
Resultados de laboratorio				
Lactato deshidrogenasa (U/L)	537 (417-707)	474 (372-564) ***	477 (378-570)	670 (554-929)
Leucocitos (x10 ⁹)	8.8 (6.2-12.2)	7.7 (5.8-10.2) ***	8.5 (6-11.7)	10 (6.9-13.6)
Creatinina (mg/dL)	0.88 (0.7-1.1)	0.80 (0.66-1.01) ***	0.80 (0.66-1.00)	0.99 (0.76-1.36)
Proteína C reactiva (mg/mL)	15.5 (9.1-24.3)	14 (8-2) ***	14 (9-22)	18 (10-26)
Procalcitonina (ng/mL)	0.3 (0.1-2.0)	0.2 (0.1-0.6) ***	0.2 (0.1-0.5)	0.5 (0.2-1.3)
Lactato (mmol/L)	1.5 (1.1-2.0)	1.5 (1.1-1.9) ***	1.4 (1.0-1.9)	1.6 (1.2-2.2)
D-dímero (ng/mL)	1593 (720-3790)	1090 (580-2100) ***	1319 (634-3548)	2260 (1009-4894)
Ferritina (ng/mL)	1600 (1290-2240)	1538 (1280-1899) ***	1554 (1271-1936)	1800 (1416-2377)
Comorbilidades				
Hipertensión arterial	932 (46.2)	211 (39.3) ***	173 (27.8)	548 (63.9)
Obesidad (IMC > 30 Kg/m ²)	653 (32.3)	159 (29.6)	200 (32.1)	294 (34.3)
Diabetes mellitus	418 (20.7)	112 (20.9) *	108 (17.3)	198 (23.1)
Cardiopatía isquémica crónica	124 (6.1)	35 (6.5)	41 (6.6)	48 (5.6)
EPOC	148 (7.3)	37 (6.9)	38 (6.1)	73 (8.5)
Insuficiencia renal crónica	85 (4.2)	31 (5.8) ***	10 (1.6)	44 (5.1)
Enfermedad hematológica	72 (3.5)	20 (3.7)	22 (3.5)	30 (3.5)
Asma	120 (5.9)	41 (7.6) **	45 (7.2)	34 (4.0)
HIV	5 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)
Embarazo	4 (0.19)	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)
Enfermedad autoinmune	74 (3.6)	20 (3.7)	18 (2.9)	36 (4.2)
Insuficiencia cardíaca crónica	57 (2.8)	21 (3.9)	10 (1.6)	26 (3.0)
Enfermedad neuromuscular	16 (0.8)	3 (0.6)	5 (0.8)	8 (0.9)
Oxigenación y soporte respiratorio al ingreso				
Oxígeno convencional	325 (16.1)	124 (23.1) ***	105 (16.9)	96 (11.2)
Oxigenoterapia alto flujo	375 (18.6)	345 (64.2) ***	3 (0.5)	27 (3.2)
VMNI	140 (6.9)	64 (11.9) ***	26 (4.2)	50 (5.8)
VMI	1172 (58.1)	3 (0.6) ***	475 (76.2)	694 (81.0)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	132 (96-163)	111 (82-133) ***	165 (144-212)	126 (88-155)
Complicaciones y mortalidad				
Shock	904 (44.8)	56 (10.4)	196 (31.5)	652 (76.1)
Insuficiencia renal aguda	579 (28.7)	111 (20.7) ***	118 (18.9)	350 (40.8)
Disfunción miocárdica	169 (8.3)	30 (5.6) ***	43 (6.9)	96 (11.2)
>2 infiltrados pulmonares	1327 (65.7)	341 (63.5)	413 (66.3)	573 (66.8)
Mortalidad en UCI	657 (32.6)	109 (20.3) ***	159 (25.5)	389 (45.4)

Los datos representan frecuencias (%) y medianas (RIC). Todas las comparaciones entre fenotipos significan: *p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001.

Tabla 21. Diferencias entre grupos de tratamiento con corticosteroides en el fenotipo A.

	Fenotipo A		P
	Sin Corticosteroides n = 239	Corticosteroides n = 298	
Características generales y severidad de la enfermedad			
Edad	63 (53-69)	63 (54-71)	0.61
Genero masculino	163 (68.2)	214 (71.8)	0.41
APACHE II	12 (9-16)	11.5 (9-15)	0.39
SOFA	4 (3-5)	4 (3-5)	0.61
Resultados de laboratorio			
Lactato deshidrogenasa (U/L)	478 (381-547)	463 (359-576)	0.49
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	7.2 (5.6-10.2)	8.3 (6.0-10.2)	0.04
Creatinina (mg/dl)	0.80 (0.66-1.03)	0.80 (0.66-1.01)	0.98
PCR (mg/dl)	15 (9-21)	14 (7-22)	0.36
Procalcitonina (ng/ml)	0.29 (0.14-0.60)	0.27 (0.10-0.68)	0.36
Lactato (mmol/L)	1.5 (1.2-1.9)	1.5 (1.1-2.0)	0.94
D-dímero (ng/mL)	1160 (592-2025)	1058 (571-2370)	0.87
Ferritina (ng/mL)	1509 (1264-1825)	1596 (1300-2038)	0.03
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	90 (37.7)	121 (40.6)	9.54
Obesidad	80 (33.5)	79 (26.5)	0.09
Diabetes mellitus	44 (18.4)	68 (22.8)	0.25
Cardiopatía isquémica crónica	10 (4.2)	25 (8.4)	0.07
EPOC	16 (6.7)	21 (7.0)	1.00
IRC	12 (5.0)	19 (6.4)	0.62
Enfermedad hematológica	12 (5.0)	8 (2.7)	0.23
Asma	13 (5.4)	28 (9.4)	0.12
HIV	1 (0.4)	1 (0.3)	1.00
Embarazo	0 (0.0)	1 (0.3)	1.00
Enfermedad autoinmune	5 (2.1)	15 (5.0)	0.11
Insuficiencia cardíaca	14 (5.9)	7 (2.3)	0.06
Enfermedad neuromuscular	2 (0.8)	1 (0.3)	0.84
Oxigenación y soporte ventilatorio al ingreso			
Oxígeno convencional	61 (25.5)	63 (21.1)	0.27
OAF	152 (63.6)	193 (64.8)	0.84
VMNI	21 (8.8)	43 (14.4)	0.06
VMI	2 (0.8)	1 (0.3)	0.84
PaO ₂ /FiO ₂ ,	116 (81-136)	106 (83-130)	0.13
Complicaciones y mortalidad			
Shock	24 (10)	32 (10.7)	0.90
Disfunción renal	54 (22.6)	57 (19.1)	0.38
Disfunción miocárdica	17 (7.1)	13 (4.4)	0.23
>2 infiltrados pulmonares	141 (58.9)	203 (68.1)	0.02
Estancia UCI	12 (5-26)	11 (6-21)	0.65
Mortalidad UCI	47 (19.7)	62 (20.8)	0.82

Los datos representan frecuencias (porcentajes) y medianas (RIC).

Tabla 22. Diferencias entre grupos de tratamiento con corticosteroides en el fenotipo B.

	Fenotipo B		P
	Sin Corticosteroides n = 239	Corticosteroides n = 298	
Características generales y severidad de la enfermedad			
Edad	64 (50-73)	63 (55-71)	0.71
Genero masculino	189 (66.3)	227 (67.2)	0.89
APACHE II	13 (10-17)	12 (10-16)	0.36
SOFA	5 (3-7)	5 (3-6)	0.88
Resultados de laboratorio			
Lactato deshidrogenasa (U/L)	451 (358-543)	492 (400-587)	0.001
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	8.2 (5.8-10.8)	9.2 (6.2-12.4)	0.005
Creatinina (mg/dl)	0.82 (0.65-1.02)	0.79 (0.66-0.97)	0.36
PCR (mg/dl)	14.5 (8.7-21.4)	14.4 (8.0-23.0)	0.82
Procalcitonina (ng/ml)	0.21 (0.12-0.62)	0.23 (0.10-0.50)	0.67
Lactato (mmol/L)	1.3 (1.0-1.8)	1.5 (1.1-2.0)	0.002
D-dímero (ng/mL)	1340 (670-2830)	1305 (615-3980)	0.55
Ferritina (ng/mL)	1528 (1267-1829)	1580 (1276-2016)	0.27
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	83 (29.1)	90 (26.6)	0.54
Obesidad	88 (30.9)	112 (33.1)	0.60
Diabetes mellitus	56 (19.6)	52 (15.4)	0.19
Cardiopatía isquémica crónica	22 (7.7)	19 (5.6)	0.37
EPOC	19 (6.7)	19 (5.6)	0.70
IRC	4 (1.4)	6 (1.8)	0.96
Enfermedad hematológica	12 (4.2)	10 (3.0)	0.53
Asma	21 (7.4)	24 (7.1)	1.00
HIV	1 (0.4)	0 (0.0)	0.93
Embarazo	3 (1.1)	0 (0.0)	0.19
Enfermedad autoinmune	11 (3.9)	7 (2.1)	0.27
Insuficiencia cardíaca	8 (2.8)	2 (0.6)	0.06
Enfermedad neuromuscular	4 (1.4)	1 (0.3)	0.27
Oxigenación y soporte ventilatorio al ingreso			
Oxígeno convencional	68 (23.9)	37 (10.9)	0.001
OAF	2 (0.7)	1 (0.3)	0.88
VMNI	8 (2.8)	18 (5.3)	0.17
VMI	200 (70.2)	275 (81.4)	0.002
PaO ₂ /FiO ₂	167 (148-220)	162 (135-209)	0.05
Complicaciones y mortalidad			
Shock	95 (33.3)	101 (29.9)	0.40
Disfunción renal	54 (18.9)	64 (18.9)	1.00
Disfunción miocárdica	28 (9.8)	15 (4.4)	0.01
>2 infiltrados pulmonares	179 (62.8)	234 (69.2)	0.09
Estancia UCI	13 (5-20)	14 (8-25)	0.001
Mortalidad UCI	72 (25.3)	87 (25.7)	0.96

Los datos representan frecuencias (porcentajes) y medianas (RIC).

Tabla 23. Diferencias entre grupos de tratamiento con corticosteroides en el fenotipo C.

	Fenotipo C		P
	Sin Corticosteroides n=239	Corticosteroides n=298	
Características generales y severidad de la enfermedad			
Edad	66 (58-73)	65 (58-71)	0.05
Genero masculino	230 (71.4)	396 (74.0)	0.45
APACHE II	17 (14-22)	17 (14-21)	0.24
SOFA	7 (5-9)	7 (6-8)	0.95
Resultados de laboratorio			
Lactato deshidrogenasa (U/L)	605 (504-800)	708 (576-990)	0.001
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	9.6 (6.7-12.7)	10.2 (7.0-14.0)	0.08
Creatinina (mg/dl)	1.0 (0.78-1.36)	0.98 (0.74-1.37)	0.22
PCR (mg/dl)	18 (11-27)	18 (10-26)	0.25
Procalcitonina (ng/ml)	0.61 (0.24-1.39)	0.50 (0.20-1.30)	0.06
Lactato (mmol/L)	1.6 (1.2-2.1)	1.7 (1.3-2.2)	0.32
D-dímero (ng/mL)	2200 (1000-4846)	2330 (1023-5099)	0.30
Ferritina (ng/mL)	1780 (1445-2290)	1860 (1375-2440)	0.37
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	233 (72.4)	315 (58.9)	0.001
Obesidad	110 (34.2)	184 (34.4)	1.00
Diabetes mellitus	71 (22.0)	127 (23.7)	0.62
Cardiopatía isquémica crónica	20 (6.2)	28 (5.2)	0.65
EPOC	31 (9.6)	42 (7.9)	0.43
IRC	19 (5.9)	25 (4.7)	0.52
Enfermedad hematológica	12 (3.7)	18 (3.4)	0.93
Asma	9 (2.8)	25 (4.7)	0.23
HIV	1 (0.3)	1 (0.2)	1.00
Embarazo	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Enfermedad autoinmune	13 (4.0)	23 (4.3)	0.99
Insuficiencia cardíaca	14 (4.3)	12 (2.2)	0.12
Enfermedad neuromuscular	4 (1.2)	4 (0.7)	0.71
Oxigenación y soporte ventilatorio al ingreso			
Oxígeno convencional	42 (13)	54 (10.1)	0.22
OAF	15 (4.7)	12 (2.2)	0.07
VMNI	18 (5.6)	32 (6.0)	0.93
VMI	251 (78.0)	443 (82.8)	0.09
PaO ₂ /FiO ₂	124 (88-157)	126 (88-154)	0.54
Complicaciones y mortalidad			
Shock	240 (74.5)	412 (77.0)	0.45
Disfunción renal	144 (44.7)	206 (38.5)	0.08
Disfunción miocárdica	44 (13.7)	52 (9.7)	0.09
>2 infiltrados pulmonares	222 (68.9)	351 (65.6)	0.31
Estancia UCI	15 (7.0-24.0)	19 (11-30)	0.001
Mortalidad UCI	142 (44.1)	247 (46.2)	0.60

Los datos representan frecuencias (porcentajes) y medianas (RIC).

Posteriormente, se procedió a identificar cuáles eran los factores que se asociaban con el uso de los corticosteroides dentro de cada fenotipo. Tras la inclusión en el modelo multivariado de las variables clínicas significativas en el análisis univariado y aquellas que se consideraron relevantes clínicamente, sólo la presencia de más de dos cuadrantes con infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax se asoció de forma independiente con la administración de corticosteroides en el fenotipo A (OR 1.51, IC 95% 1.05-2.16, $p=0.03$). Del mismo modo, en el fenotipo B, los factores que se asociaron de forma independiente con el uso de los corticosteroides fueron los niveles de lactato deshidrogenasa (OR 1.00, IC 95% 1.00-1.00, $p=0.04$), el lactato (OR 1.13, IC 95% 1.23-1.26, $p=0.02$) y el recuento de leucocitos (OR 1.04, IC 95% 1.01-1.08, $p=0.01$). En el fenotipo C, únicamente la variable lactato deshidrogenasa (OR 1.00, IC 95% 1.00-1.00, $p<0.001$) se asoció con el uso de corticoides.

La mortalidad de la población general fue del 32.6%, similar entre los pacientes con corticosteroides (33.8%) y sin corticosteroides (30.8%). Adicionalmente, la mortalidad en UCI entre las cohortes con corticosteroides y sin corticosteroides dentro de cada fenotipo clínico también resultó similar.

En una primera aproximación sobre la asociación de los corticosteroides con la mortalidad, se implementó un PSM, emparejando 1171 pacientes expuestos a corticosteroides con 846 controles. En la población emparejada, se realizó una regresión logística binaria en la que no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de corticosteroides con la mortalidad en UCI (OR 1.0, IC 95% 0.98-1.15). El poder discriminativo del modelo fue adecuado con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0.78 (IC 95% 0.75-0.82, $p<0.01$) y con una precisión de 0.75.

En un segundo tiempo, se investigó la asociación del uso de los corticosteroides con la mortalidad dentro de cada fenotipo clínico mediante el análisis de supervivencia. La probabilidad de supervivencia no ajustada (Kaplan-Meier) no evidenció diferencias estadísticamente significativas en el fenotipo A (log rank test, $p=0.58$), B (log rank test, $p=0.58$) ni C (log rank test, $p=0.06$). Dado que en el análisis univariado entre supervivientes y no supervivientes en cada fenotipo se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, seguidamente se realizó el análisis de supervivencia ajustado mediante la regresión de Cox ponderada.

Para el fenotipo A (Figura 26), se incluyeron 28 factores de confusión en el modelo y el tratamiento con corticosteroides no se asoció con la mortalidad en UCI (pHR 0.85, IC 95% 0.55-1.33). En el análisis de riesgos competitivos, los resultados fueron similares (subHR 0.85, IC 95% 0.55-1.83).

Para el fenotipo B (Figura 27), se incluyeron 20 factores de confusión en el modelo y el tratamiento con corticosteroides no se asoció con la mortalidad en UCI (pHR 0.72, IC 95% 0.49-1.05). Sin embargo, tras tener en cuenta los eventos competitivos, el tratamiento con corticosteroides sí que impactó en el resultado con mayor supervivencia (subHR 0.65, IC 95% 0.46-0.91).

Para el fenotipo C (Figura 28), se incluyeron 20 factores de confusión en el modelo y el tratamiento con corticosteroides se asoció con un efecto protector (pHR 0.75, IC 95% 0.58-0.98, $p=0.03$). Además, el análisis de riesgos competitivos confirmó el efecto beneficioso de los corticosteroides con mayor supervivencia en este fenotipo (subHR 0.79, IC 95% 0.63-0.98).

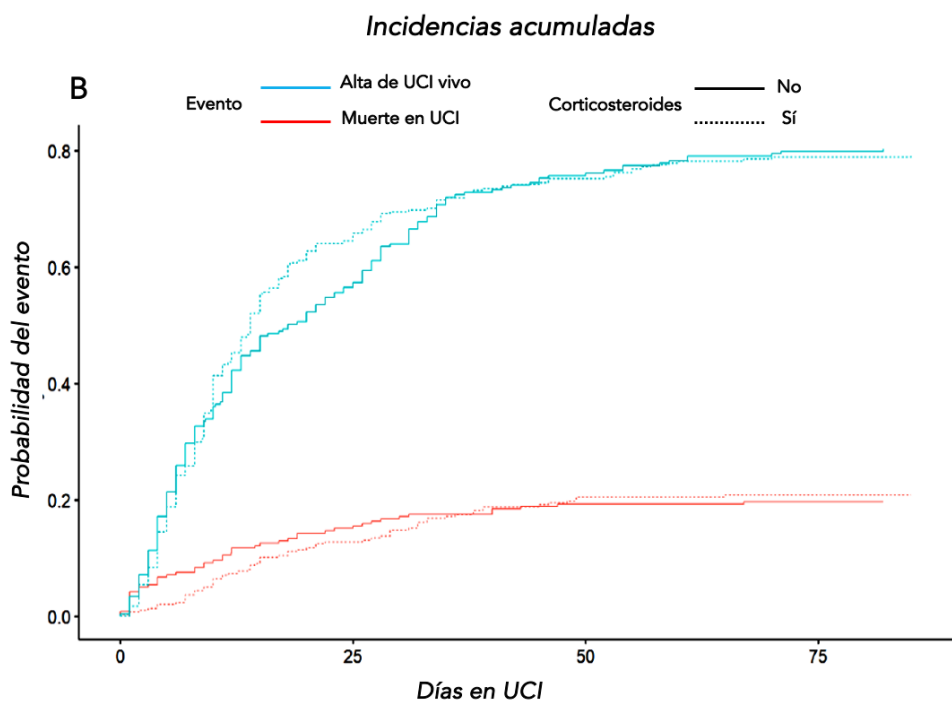
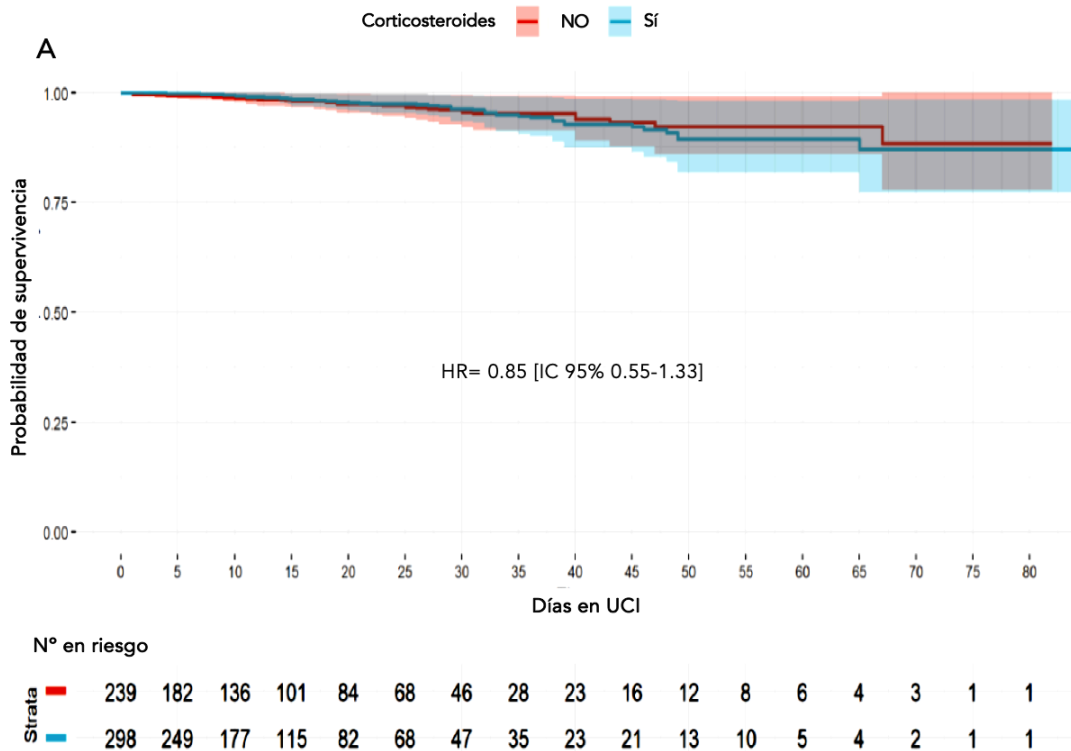


Figura 26. Análisis de supervivencia en el fenotipo A mediante la regresión de Cox ponderada (gráfico A) y la regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos (gráfico B), estratificados según el tratamiento con corticosteroides y sin corticosteroides.

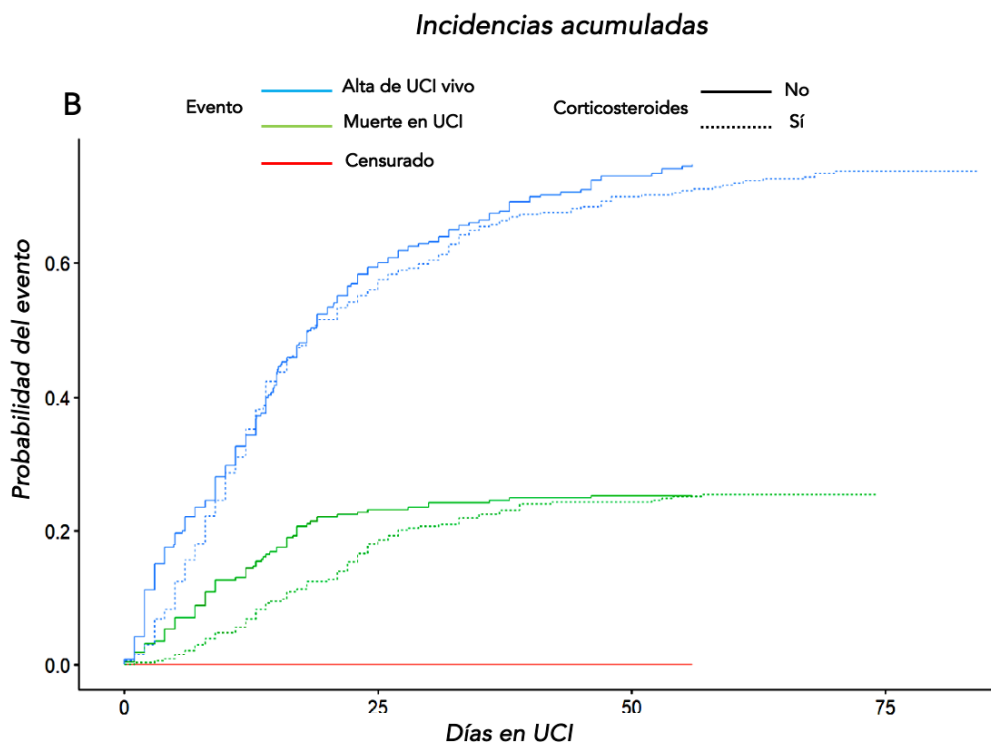
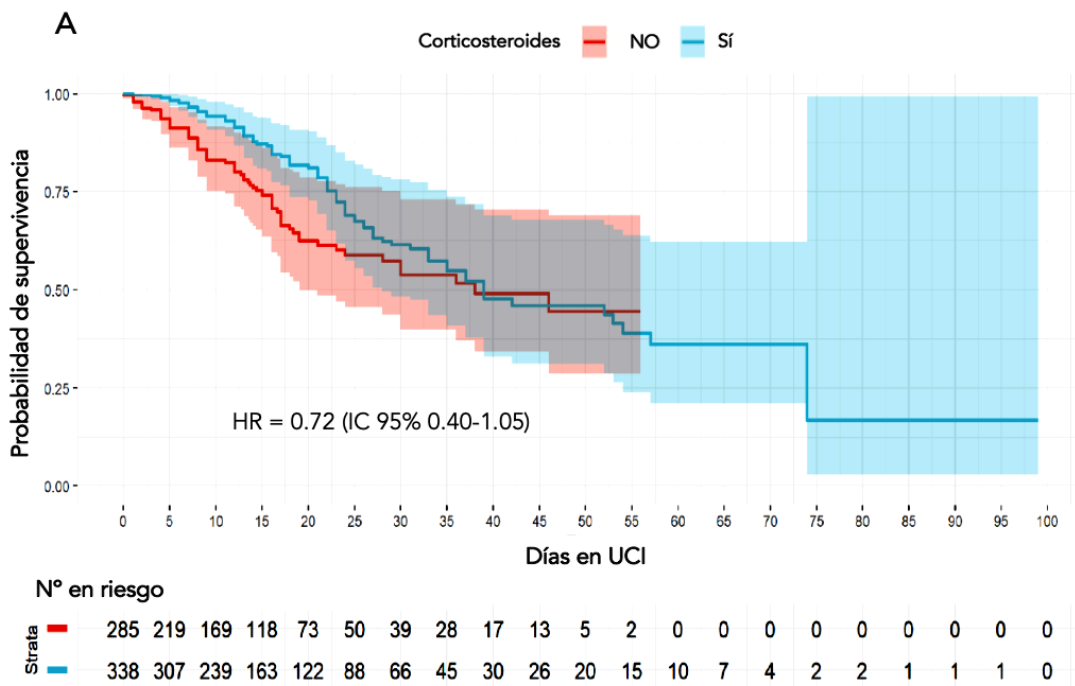
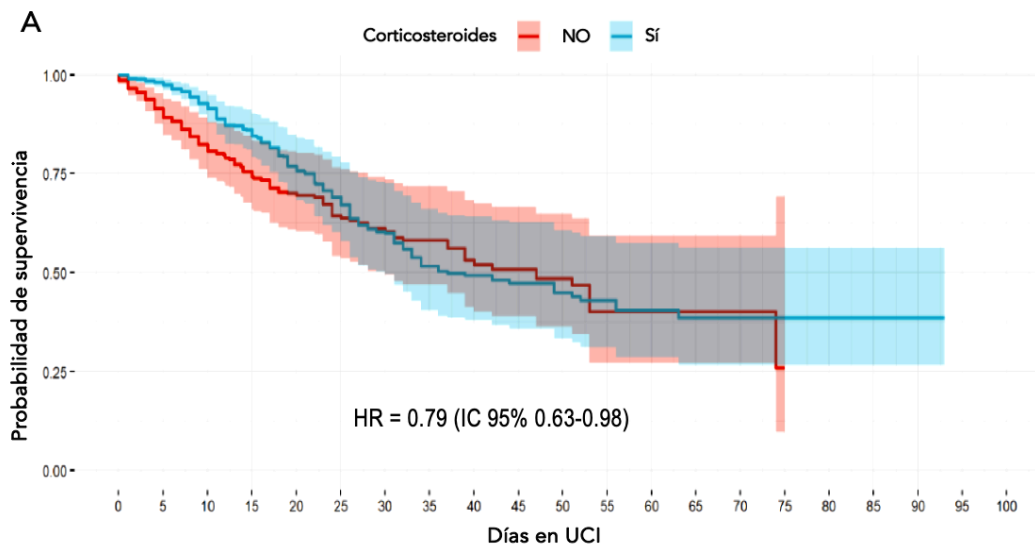


Figura 27. Análisis de supervivencia en el fenotipo B mediante la regresión de Cox ponderada (gráfico A) y la regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos (gráfico B), estratificados según el tratamiento con corticosteroides y sin corticosteroides.



N° en riesgo

■	322	266	215	167	111	76	64	47	33	26	21	7	6	4	3	1	0	0	0	0	
■	535	517	448	346	254	192	135	90	69	51	41	29	20	13	6	4	3	3	2	0	0

Incidencias acumuladas

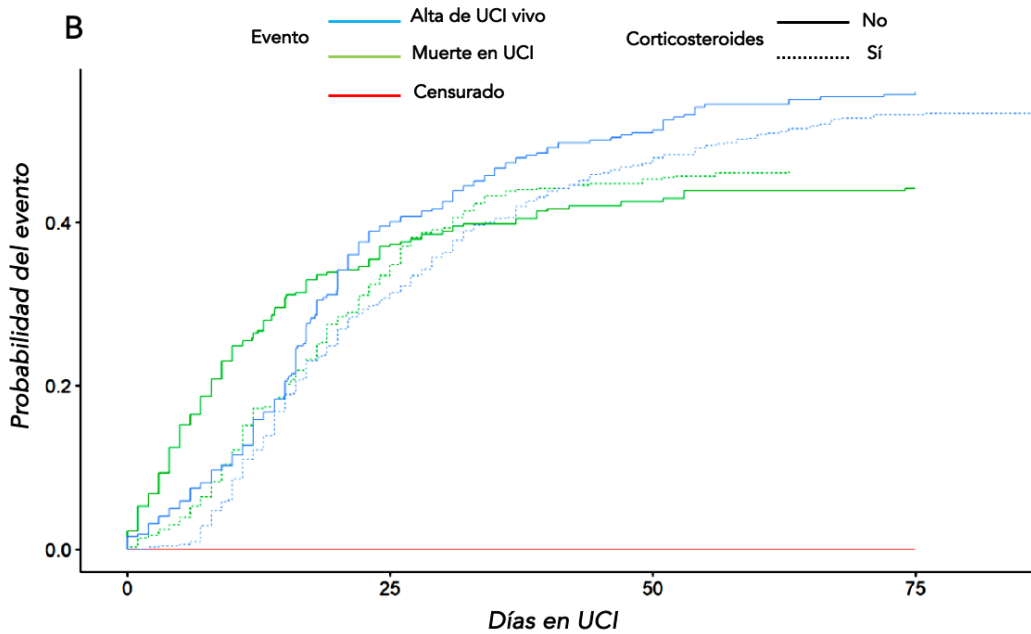


Figura 28. Análisis de supervivencia en el fenotipo C mediante la regresión de Cox ponderada (gráfico A) y la regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos (gráfico B), estratificados según el tratamiento con corticosteroides y sin corticosteroides.

7. DISCUSIÓN

Las infecciones por el virus influenza y el SARS-CoV-2 son capaces de producir enfermedades graves en el humano con insuficiencia respiratoria aguda, pudiendo conllevar disfunción de otros órganos y complicaciones potencialmente mortales, siendo un pilar fundamental el tratamiento de soporte en las unidades de cuidados intensivos. De forma paralela, es de vital importancia conocer la efectividad de los tratamientos médicos más frecuentemente utilizados en los pacientes críticos con dichas infecciones virales pandémicas para determinar sus efectos sobre la mortalidad. Entre ellos, el tratamiento antiviral para disminuir la carga y frenar la diseminación viral, y los corticosteroides para atenuar la respuesta inflamatoria del huésped, han sido los pilares fundamentales del tratamiento de los pacientes con gripe y COVID-19 graves. Sin embargo, el impacto de estas terapias en la supervivencia ha sido motivo de una vasta controversia en la comunidad científica durante años.

En referencia al tratamiento antiviral en el contexto de la infección grave por influenza, diversos estudios observacionales realizados tanto antes (152) como durante la pandemia de 2009, ya reportaron efectos protectores del oseltamivir sobre la mortalidad en pacientes críticos (153–155). Sin embargo, éstos se basaron en muestras de población pequeñas con alta posibilidad de sesgos debido a una falta de ajuste por factores de confusión, siendo sus resultados cuestionados y discutidos posteriormente por algunos autores (156). En efecto, el mayor meta-análisis sobre el tema en cuestión fue el realizado por Muthuri et al. (104) en 2014, incluyendo más de 29.000 pacientes hospitalizados por gripe, de los cuales más de 5000 sujetos fueron pacientes críticos, y que aportó evidencia científica más robusta sobre la efectividad del tratamiento con NAIs (principalmente con oseltamivir), evidenciando efectos protectores del tratamiento antiviral en los pacientes críticos (OR ajustado 0.72, IC 95% 0.56-0.94, $p=0.02$) comparado con los que no recibieron antivirales. A pesar de tratarse de un estudio multicéntrico con datos individuales de pacientes en el que se realizaron ajustes por propensity score, factores de confusión y con regresión de Cox tiempo-dependiente, su análisis fue objeto de algunas críticas por un incorrecto ajuste de sesgo de tiempo immortal y por excesivos datos faltantes (105,157).

Más adelante, Lee et al. (158) llevó a cabo un estudio de cohortes, multicéntrico en Asia incluyendo 2649 pacientes hospitalizados (aunque no críticos) por gripe, en el que observó que el tratamiento con NAI se asoció de forma independiente con una mejor supervivencia (HR 0.28, IC 95 % 0.19-0.43), una vez se ajustó por propensity score y características basales de los pacientes. Otro estudio epidemiológico realizado en Cataluña realizado en pacientes

hospitalizados por gripe grave, también obtuvo resultados similares hallando una reducción de la mortalidad con el tratamiento con NAI, aunque en dicho análisis podría existir sesgo de selección y falta de ajuste por factores de confusión. La agrupación de algunos estudios observacionales en un meta-análisis (159), también observó que el tratamiento antiviral podría reducir la mortalidad, aunque habría aún algunas lagunas sobre su efectividad en algunos subgrupos específicos, debido a que los estudios incluidos tuvieron un bajo poder estadístico.

No obstante, dada a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes críticos, considerados como el “gold estándar” para la evaluación del efecto de un tratamiento, la mayor evidencia que respalda el beneficio clínico del tratamiento con oseltamivir en la supervivencia de los pacientes con gripe grave son los estudios observacionales con metodología estadística sólida para disminuir los sesgos derivados de este tipo de estudios.

Los hallazgos de nuestro primer estudio basados en una muestra homogénea de pacientes críticos con gripe grave, están en la misma línea que la evidencia científica disponible resultante de los estudios previos. Tras el ajuste por factores de confusión para evitar el sesgo de selección, observamos una reducción significativa del 33% de la mortalidad en UCI con el tratamiento antiviral con oseltamivir en comparación con aquellos pacientes que no recibieron el tratamiento.

El momento exacto de inicio del tratamiento antiviral desde el comienzo de la sintomatología de la gripe, es un aspecto clave que ha sido motivo de debate y de estudio durante la última década. El razonamiento fisiopatológico del beneficio de la precocidad del tratamiento se ha constatado en diferentes estudios clínicos, en los que el tratamiento con oseltamivir precoz disminuye significativamente la carga y diseminación viral mejorando el aclaramiento del virus tanto en la gripe estacional como en la pandémica (160–162).

Uno de los primeros estudios de la pandemia de gripe A(H1N1)pdm09 que observó una relación entre la precocidad del tratamiento antiviral con mejores resultados fue el realizado por Jain et al. (153), en el que se halló como único factor de beneficio clínico la administración de antivirales dentro de los dos primeros días de síntomas. De forma similar, el estudio de Louie et al. (155), observó que el tratamiento precoz con oseltamivir se asoció a mayor beneficio clínico, si bien los pacientes que recibieron el tratamiento hasta cinco días después de la aparición de los síntomas también tenían más probabilidades de sobrevivir. No obstante, el estudio no evaluó adecuadamente los posibles factores de confusión. Aunque la mejor supervivencia se ha reportado cuando el tratamiento antiviral se inicia dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, distintos estudios han coincidido también en que los efectos protectores se observan incluso hasta los primeros cinco días de la enfermedad. En concreto, el análisis de Yu et al. (163), mostró mayor

riesgo de desarrollar enfermedad grave cuando el oseltamivir se inició más allá de los primeros cinco días del inicio de la gripe. Por otra parte, Lee et al. (158), encontró también mejor supervivencia cuando el tratamiento antiviral fue administrado entre los 3-5 días del inicio de los síntomas (HR ajustado 0.20, IC 95% 0.21-0.58).

Si bien todos estos estudios sugerían que un inicio más precoz de la terapia antiviral podría estar asociado con mejores resultados clínicos, ninguno realizó un análisis estadístico robusto, al no evaluar rigurosamente el impacto específico del retraso en el inicio de la terapia antiviral ni teniendo en cuenta ciertos factores de confusión.

En consecuencia, el grupo de trabajo de la gripe grave de la SEMICYUC llevó a cabo un primer estudio observacional en 2011, con el objetivo de evaluar el impacto del tratamiento precoz con oseltamivir en comparación con el tratamiento tardío en pacientes críticos con gripe (164). Se incluyeron un total de 657 pacientes ventilados y no ventilados, en el que se realizó un ajuste con propensity score por quintiles y análisis multivariado, reportando que el tratamiento precoz con oseltamivir se asoció de forma independiente con una menor mortalidad (OR 0.44, IC 95% 0.22–0.90, $p < 0.001$). El análisis, con buen método estadístico, aportó información relevante sobre los efectos favorables del tratamiento precoz con oseltamivir, aunque, aún se trataba de una muestra menos amplia de pacientes críticos y con la posibilidad de falta de ajuste de factores de confusión.

Hasta el momento y ya mencionado con antelación, el meta-análisis de Muthuri (104) ha sido el estudio con mayor poder estadístico y, por lo tanto, el que más impacto ha tenido en la evidencia científica sobre los efectos en la mortalidad del tratamiento antiviral precoz. Los resultados de dicho análisis concluyeron que el tratamiento antiviral administrado dentro de las primeras 48 horas, comparado con el tratamiento tardío, se asoció con una reducción en la mortalidad (OR ajustada 0.62, IC 95% 0.49-0.77, $p < 0.001$) en los pacientes críticos. Cuando se comparó el tratamiento antiviral precoz con la ausencia de tratamiento, la asociación aún fue más fuerte (OR ajustado 0.31, IC 95% 0.20-0.47, $p < 0.001$). Asimismo, incluso el tratamiento tardío con oseltamivir (vs sin tratamiento antiviral) se asoció con efectos protectores (OR ajustado 0.65, IC 95% 0.46-0.93, $p = 0.02$). Aunque el estudio también fuera motivo de controversia por la heterogeneidad de los pacientes y porque los estudios incluidos fueron de baja calidad con posibilidad de sesgo de selección, sus resultados coinciden con los nuestros en los que el tratamiento antiviral con oseltamivir precoz se asoció con mejor supervivencia comparado con el tratamiento tardío y el no tratamiento antiviral (HR ajustado 0.80, IC 95% 0.67-0.95, $p = 0.001$).

Recientemente, un estudio nacional que incluyó a todas las UCI de Grecia (165) mediante un sistema de vigilancia de pacientes hospitalizados con gripe, estudió la efectividad del tratamiento

precoz con oseltamivir centrándose en pacientes sometidos a VMI y teniendo en cuenta los distintos tipos de virus influenza causantes de la enfermedad, proponiendo un análisis estadístico robusto tras tener en cuenta los eventos competitivos y el sesgo de tiempo inmortal. Fue un estudio de cohortes de 1330 pacientes, en el que evidenciaron que el tratamiento precoz con oseltamivir redujo la mortalidad en los pacientes con gripe A(H3N2) con un riesgo relativo de 0.69 (IC 95% 0.49-0.94) y un subHR 0.58 (IC 95% 0.37-0.88), mientras que no se observó beneficio en los pacientes con infección por virus influenza A(H1N1)pdm09 o influenza B. Los investigadores sugirieron que los pacientes críticos con gripe deben ser tratados de forma inmediata con oseltamivir, especialmente cuando en la comunidad está circulando el virus A(H3N2) ya que la eficacia del tratamiento podría no ser igual en el resto de cepas de virus influenza. No obstante, múltiples estudios anteriormente mencionados han encontrado beneficios clínicos del tratamiento precoz con oseltamivir, especialmente en estudios realizados predominantemente en pacientes con infección por influenza A(H1N1)pdm09. Aún realizando un análisis de riesgos competitivos y teniendo en cuenta el sesgo de tiempo inmortal, el estudio padece de ciertas limitaciones metodológicas, por lo que sus resultados podrían estar ligeramente sesgados. A pesar de ser una población homogénea de sujetos sometidos a VMI, no se realiza ningún otro ajuste por gravedad como el APACHE II o SOFA score, factores que claramente impactan en los resultados. Notablemente, su mortalidad en UCI fue del 46% en comparación con el 21% de nuestra población, por lo que, sus resultados posiblemente no puedan ser extrapolables a otras poblaciones. Además, tampoco se consideraron complicaciones asociadas a la gripe grave como la co-infección bacteriana, la disfunción renal aguda o el desarrollo de NAV durante el ingreso, también factores asociados con la mortalidad en UCI. En consecuencia, las conclusiones del estudio griego podrían llevar a decisiones confusas de los clínicos de no administrar tratamiento antiviral en pacientes con infecciones distintas al virus influenza A(H3N2), pudiendo dejar de tratar muchos pacientes graves en los que el tratamiento con oseltamivir pueda ejercer un efecto protector sobre la mortalidad, independientemente del tipo de virus circulante.

A diferencia de los resultados del estudio griego, nuestros hallazgos sugieren un claro beneficio del tratamiento con oseltamivir precoz, teniendo en cuenta que la mayor proporción de pacientes tenían infección por el virus A(H1N1)pdm09. El efecto beneficioso del oseltamivir precoz en nuestro análisis mostró una reducción del 31% de la mortalidad en UCI en comparación con el tratamiento antiviral tardío en el análisis multivariado y del 33% en el análisis de supervivencia. Estos hallazgos se obtuvieron en una cohorte homogénea de pacientes críticos con neumonía grave por gripe (A y B), teniendo en cuenta el sesgo de selección con PSM, con ajuste de múltiples factores de confusión, evitando el sesgo de tiempo inmortal y analizando los eventos competitivos. Todos estos sesgos derivados de la naturaleza de los datos observacionales estuvieron presentes en mayor o menor medida en estudios previos sobre la efectividad del

tratamiento con oseltamivir. Por consiguiente, debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados, nuestros datos aportaron más evidencia científica con calidad moderada-alta sobre los efectos beneficiosos del tratamiento antiviral en pacientes críticos con gripe grave, específicamente cuando éste se administra de forma precoz dentro, de los dos primeros días del inicio de la sintomatología de gripe. De acuerdo con nuestros resultados y con los datos de la red de vigilancia de la hospitalización por influenza asociada al CDC de FluSurv-NET (166) en los que concluyeron que las características clínicas de los adultos hospitalizados con infección por el virus de la influenza A y B incluida la duración de la hospitalización, los ingresos en UCI y la mortalidad fueron comparables, es primordial garantizar el uso de oseltamivir en pacientes críticos con gripe grave independientemente de la cepa de virus circulante, haciendo hincapié en el beneficio óptimo cuando el tratamiento se administra de forma precoz en la evolución de la enfermedad.

Conviene enfatizar que la incidencia del tratamiento con oseltamivir precoz en nuestra cohorte global fue del 24.9% y que la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración del antiviral fue de 5 (RIC 3-7) días, cifras relativamente pobres teniendo en cuenta los efectos protectores observados con el inicio temprano del tratamiento. Estos datos son similares a los de los estudios más relevantes mencionados previamente, en los que la proporción de tratamiento con oseltamivir precoz fue del 27.2 y 32% en el estudio griego de Lytras (165) y el de Muthuri (104), respectivamente. En vista de estos resultados cabría proponer la implementación de medidas específicas para mejorar la incidencia de tratamiento precoz con oseltamivir como la educación de la comunidad sobre los beneficios del tratamiento, aumentar la distribución de antivirales dentro de la comunidad, especialmente en los pacientes de riesgo elevado de enfermedad grave y durante los periodos de circulación del virus, así como fomentar protocolos hospitalarios de iniciación de tratamiento antiviral empírico ante la sospecha clínica de infección por gripe sin esperar a los resultados microbiológicos de confirmación de la enfermedad.

Dichas estrategias deberían incluir de forma imprescindible a los pacientes con obesidad ya que, no sólo se considera como un factor de riesgo de enfermedad grave, sino que en nuestros resultados encontramos que la obesidad fue el único factor independientemente asociado con la administración tardía de oseltamivir (OR 1.49, IC 95% 1.18-1.87, $p=0.01$). Además, datos recientes sugieren que la obesidad es también un factor de riesgo de mayor mortalidad (167).

Los efectos favorables del tratamiento antiviral precoz con oseltamivir no sólo se limitan a mejorar la supervivencia, sino que también se asocian con una reducción significativa de consumo de recursos de UCI. Nuestros resultados mostraron cómo aquellos con tratamiento precoz

presentaron menor duración de la VMI, así como menor estancia en UCI, hallazgos parecidos que también han reportado otros autores (164,168,169).

Respecto al tratamiento coadyuvante con corticosteroides en pacientes críticos con neumonía por gripe, nuestros resultados englobados en el segundo estudio que conforma la presente tesis doctoral, sugieren contundentemente que su administración se asocia de forma significativa con un aumento de la mortalidad en UCI. Los efectos negativos de los corticosteroides fueron evidentes en la mayoría de subgrupos analizados y tras múltiples ajustes metodológicos para controlar el sesgo de selección, factores de confusión, así como los eventos competitivos. Asimismo, para la investigación del potencial efecto de los corticosteroides sobre la mortalidad, el análisis se centró en una cohorte bien definida de pacientes críticos con neumonía viral por gripe, en los que se excluyeron otras indicaciones del uso de corticosteroides que no fueran como tratamiento co-adyuvante de la neumonía viral para reducir la confusión por indicación. El análisis se restringió a la administración precoz de corticosteroides (dentro de las primeras 24 horas de ingreso en UCI), para evitar así la inclusión de pacientes que pudieran recibir el tratamiento como terapia de rescate, de tal forma que se redujeron los factores de confusión asociados con la dependencia del tiempo de inicio de los corticosteroides.

En estudios observacionales realizados durante la última pandemia de gripe, el tratamiento coadyuvante con corticosteroides se administró de forma ampliamente generalizada, pero los primeros resultados generaron gran controversia ya que fueron contradictorios (109–113). En vista de los resultados conflictivos sobre los efectos de los corticosteroides en el pronóstico de los pacientes con gripe grave, en 2015 se publicaron tres revisiones sistemáticas y meta-análisis que sugirieron que el tratamiento con corticosteroides se asociaba de forma significativa con un incremento de la mortalidad en pacientes hospitalizados dentro y fuera de UCI (170–172). No obstante, los autores reconocieron limitaciones serias de los estudios por su gran heterogeneidad, falta de datos sobre las indicaciones de los corticosteroides, dosis utilizadas, tiempo de inicio y duración del tratamiento, tipo de corticosteroides administrados, así como falta de ajuste por severidad de la enfermedad.

Dos estudios observacionales multicéntricos posteriores realizados en Asia, también encontraron que el tratamiento con corticosteroides se asociaba con un aumento de la mortalidad a los 30 días (HR ajustado 1.73, IC 95% 1.14-2.62) en pacientes hospitalizados (173), y a los 60 días (HR ajustado 1.98, IC 95% 1.03-3.79) en pacientes con neumonía por gripe por influenza A(H7N9) (174). Por el contrario, otro estudio observacional multicéntrico también realizado en Asia (175), incluyendo 2141 pacientes hospitalizados con gripe, sugirió que dosis bajas-moderadas de corticosteroides se asociaron con una reducción de la mortalidad a los 30 días (HR ajustado 0.49, IC

95% 0.32-0.77) y a los 60 (HR ajustado 0.51, IC 95% 0.33-0.78) días, especialmente en aquellos con valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menores de 300 mmHg. No obstante, cabe remarcar que sólo un 45% de los pacientes incluidos en dicho análisis fueron pacientes ingresados en UCI y más importante aún es que, a pesar de realizar PSM para evitar el sesgo de selección, los resultados del análisis de supervivencia se observaron basados en las curvas de Kaplan-Meier, sin proporcionar un correcto ajuste por factores de confusión.

En contraposición con los resultados del estudio anterior, nuestros datos en pacientes críticos con neumonía por gripe mostraron que dosis moderadas de corticosteroides (dosis medias de metilprednisolona 80 mg/día) se asociaron con una mayor mortalidad en UCI (OR 1.37, IC 95% 1.01-1.87, $p=0.001$) y con una menor supervivencia en UCI a lo largo del tiempo (HR 1.32, IC 95% 1.08-1.60, $p=0.006$) tras ajustar por múltiples factores de confusión, hallazgos que se confirmaron tras tener en cuenta los eventos competitivos (subHR 1.37, IC 95% 1.12-1.68, $p<0.001$).

Los efectos perjudiciales de los corticosteroides se observaron de forma homogénea en el análisis no ajustado por subgrupos. Sin embargo, en los subgrupos con menor gravedad por SOFA < 5 , los pacientes no ventilados, aquellos con menor inflamación medida por PCR < 25 mg/dl, los asmáticos y en aquellos con co-infección bacteriana, la asociación de los corticosteroides con la mortalidad no fue significativa, aunque siguió existiendo una tendencia hacia mayor mortalidad. Una limitación a tener en cuenta del análisis por subgrupos es que no fue un análisis ajustado y además no se tuvo en cuenta la multiplicidad. Sin embargo, los datos sugirieron de forma generalizada que en ningún subgrupo los corticosteroides aportaron efectos positivos en la supervivencia.

Nuestros hallazgos han proporcionado evidencia de calidad científica moderada-alta que se ha tomado en consideración al incluirse en dos meta-análisis publicados posteriormente y que han confirmado los efectos negativos de los corticosteroides en el contexto de neumonía viral por gripe. El primero de ellos (176), más focalizado en pacientes críticos con neumonía por gripe, agrupó datos clínicos de 10 estudios observacionales incluyendo un total de 6548 pacientes, evidenciando que el tratamiento con corticosteroides se asociaba con mayor mortalidad (OR 1.75, IC 95% 1.30-2.36, $p<0.001$), mayor estancia en UCI (diferencia de media 2.14, IC 95% 1.17-3.10, $p<0.001$) y con mayor incidencia de infecciones secundarias (OR 1.98, IC 95% 1.04-3.78, $p=0.04$), aunque no se asoció a mayor duración de los días de VMI. En nuestra cohorte, no se encontraron diferencias entre grupos ni en la duración en la VMI ni en la estancia en UCI. El segundo meta-análisis (177), que agrupó datos de 21 estudios incluyendo un total de más de 99.000 pacientes (críticos y no críticos), reportó que los corticosteroides confieren efectos

negativos en la mortalidad con un OR 3.90 (IC 95% 2.31-6.60 en 15 estudios) y con un HR ajustado de 1.49 (IC 95% 1.09-2.02 en 6 estudios). Además, también se observó un posible incremento en el riesgo de infecciones nosocomiales con el uso de corticosteroides.

A pesar que nuestros datos no investigaron los motivos de los efectos negativos en la mortalidad asociados al uso de los corticosteroides, una posible explicación podría ser el incremento de las infecciones secundarias como la NAV (incluida la IAPA), que ya han sido reportadas por los meta-análisis anteriormente discutidos. Cabría mencionar que, ciertos efectos perjudiciales de los corticosteroides en los pacientes con gripe grave observados podrían ser debidos a la prolongación de la replicación del virus influenza (174,178) o ralentizar el aclaramiento viral (160), aunque su evidencia es más baja y focalizada en estudios con influenza A(H7N9) y A(H3N2), respectivamente.

Sorprendentemente, la única enfermedad viral en la que los corticosteroides se han convertido en el tratamiento estándar de tratamiento ha sido la COVID-19 grave. Esto fue a raíz del lanzamiento de los resultados preliminares del RECOVERY trial al final de la primera ola de la pandemia, que indicaban que dosis moderadas de dexametasona (6 mg/día durante 10 días) reducían la mortalidad a los 28 días en los pacientes con COVID-19 que requirieron cualquier grado de oxigenoterapia, presentando un mayor beneficio en aquellos que recibieron VMI (razón de tasa 0.64, IC 95% 0.51-0.81) (124). El estudio marcó un punto de inflexión en la práctica clínica de los pacientes con COVID-19 a nivel mundial, ya que conllevó la finalización temprana de otros ECA que estaban en curso, cuyos objetivos eran investigar el impacto de los corticosteroides en los diferentes resultados de dichos pacientes.

Sin embargo, en el estudio RECOVERY se perciben ciertas incertidumbres y limitaciones que han sido cuestionadas (127,179), por lo que merecen una especial discusión. Un aspecto de mayor preocupación es que, aproximadamente el 75% de los pacientes aleatorizados, al día 28 de evolución seguían hospitalizados. De tal modo, la evolución final de gran parte de los sujetos del estudio es incierta e investigar la mortalidad a largo plazo (más allá de los 28 días), podría haber afectado sustancialmente a los resultados finales observados. En efecto, estudiar los resultados a largo término en el contexto de la COVID-19 es fundamental, ya que la enfermedad conlleva largas estancias en UCI (mediana 19 [RIC 11-31] días) y hospitalarias (mediana 30 [RIC 21-46] días), tal y como se observaron en nuestros datos. De forma adicional, hubo 1707 (15%) sujetos que no fueron considerados apropiados para la aleatorización a recibir dexametasona, aunque las razones de su exclusión no fueron debidamente reveladas. Podría existir la posibilidad que, los clínicos tratantes excluyeran dichos sujetos al percibir posibles efectos deletéreos de los corticosteroides, lo cuál representa un relevante sesgo de selección. Tampoco se tuvo en cuenta

el posible efecto de centro, pudiendo existir cierto desequilibrio en la mortalidad según el hospital participante, especialmente en el grupo de pacientes ventilados donde la media de sujetos incluidos fue de seis por centro, lo cuál podría afectar realmente a la extrapolación de los resultados a la mayoría de centros a nivel global. Además, el estudio incluyó todo tipo de pacientes (críticos y no críticos) con una tasa de mortalidad sustancialmente elevada (alrededor del 20% en cada brazo aleatorizado) en los pacientes no ventilados. Múltiples factores que pueden influir en los resultados como la severidad o el grado de hipoxemia de los pacientes ventilados tampoco fueron recogidos. En ese sentido, nuestros resultados observaron beneficio clínico de los corticosteroides en el subgrupo de SDRA grave, mientras que en los pacientes con SDRA leve, el tratamiento no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad. De hecho, la única estratificación de riesgo se estudió en un análisis secundario de subgrupos, sin ajuste por multiplicidad y en el que aquellos con mayor riesgo basal ($\geq 45\%$) considerados como los más críticos, la dexametasona no tuvo efectos significativos en la mortalidad a los 28 días (razón de tasas 0.90 [IC 95% 0.76–1.07]). De acuerdo con el análisis por subgrupos, la dexametasona tuvo mayor efecto protector en los pacientes menores de 70 años, varones, con riesgo basal intermedio y aquellos con más de 7 días de sintomatología. Por lo tanto, los efectos protectores de los corticosteroides sobre la mortalidad de forma generalizada son cuestionables.

A pesar de que tras los resultados del estudio RECOVERY se suspendiera en gran parte la investigación que se estaba llevando a cabo mediante ensayos clínicos evaluando la efectividad de los corticosteroides, se llegaron a publicar los resultados de cuatro ECA posteriormente. Sin embargo, ninguno de ellos observó resultados positivos en cuanto a mortalidad con el tratamiento con corticosteroides. El ensayo REMAP-CAP (180), se basó en una plataforma adaptativa aleatorizada y abierta de pacientes con COVID-19 grave ingresados en UCI de 121 centros en ocho países, en los que se evaluaron los efectos de los corticosteroides sobre el soporte de órganos cardiovascular o respiratorio. Sus resultados concluyeron que el tratamiento con hidrocortisona (50-100 mg/6 horas durante 7 días) en comparación con placebo, aportaba una mayor probabilidad de superioridad respecto a los días libres de soporte orgánico a los 21 días (93 vs 80%). No obstante, el estudio no llegó a cumplir los criterios especificados para la superioridad estadística, por lo tanto, no se pueden considerar como conclusiones definitivas. El CAPE COVID trial (181), se realizó en Francia utilizando también dosis bajas de hidrocortisona, pero el estudio se finalizó prematuramente tras incluir sólo 149 pacientes (con poca potencia estadística) y no pudo llegar a encontrar beneficio de los corticosteroides en reducir el fracaso del tratamiento (basado en un objetivo primario compuesto por muerte o fracaso respiratorio persistente). El tercer ECA finalizado fue el CODEX trial (182), llevado a cabo en Brasil, en pacientes con SDRA asociado a COVID moderado o grave (de acuerdo con la clasificación de Berlín) e incluyendo casi 300 pacientes, concluyendo que el uso de dexametasona incrementó de forma significativa

el número de días libres de ventilación mecánica a los 28 días. A diferencia de estos resultados, nuestros datos no mostraron diferencias en cuanto a los días libres de VMI con el uso de corticosteroides. Finalmente, el Metcovid trial realizado por Jerónimo et al. (183) también en Brasil, un ECA doble ciego, controlado con placebo, pero unicéntrico, asignó a los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave a recibir 0.5 mg/Kg/12horas de metilprednisolona durante 5 días vs placebo en ratio 1:1, con la mortalidad como objetivo primario. Tras la inclusión de 416 pacientes, la mortalidad a los 28 días no fue distinta entre grupos. Como resultado secundario observaron en el análisis de subgrupos, una menor mortalidad a los 28 días con el uso de metilprednisolona en aquellos pacientes menores a 60 años, hallazgos que coinciden con nuestros resultados observados, precisamente en el análisis por subgrupos.

De forma prácticamente simultánea a la publicación de los resultados favorables del RECOVERY y de los ECA mencionados, se publicó un meta-análisis por el Grupo de Trabajo de Evaluación Rápida de Evidencia para Terapias COVID-19 (REACT) de la OMS (126), que agrupó los resultados de siete ECA incluyendo 1703 pacientes críticos, concluyendo que los corticosteroides, comparado con placebo, se asociaron con una reducción de la mortalidad a los 28 días. Sin embargo, las conclusiones se basaron en el modelo de efectos fijos (OR 0.66, IC 95% 0.53-0.82, $p < 0.001$), mientras que los resultados de los efectos aleatorios no fueron significativos (OR 0.70, IC 95% 0.48-1.01, $p = 0.053$). Es remarcable que se decidió realizar el análisis sólo en pacientes críticos, por lo que el meta-análisis únicamente agrupó a los pacientes del estudio RECOVERY que necesitaron VMI en el momento de la aleatorización. Además, tres de los ECA incluidos no llegaron a tener una muestra superior a 50 pacientes y, ninguno de los siete estudios incluidos exceptuando el RECOVERY trial que contribuyó con un peso del 57% en el análisis, evidenció efectos beneficiosos con el uso de corticosteroides en la mortalidad a los 28 días, como ya se mencionó anteriormente. También conviene enfatizar que, los pacientes del Metcovid se analizaron de forma secundaria en un sub-análisis agrupando también únicamente los pacientes que necesitaron VMI (70 sujetos por brazo de tratamiento), encontrando en dicho sub-análisis resultados positivos con el uso de los corticosteroides al observar una reducción significativa de la mortalidad. Aunque las conclusiones del meta-análisis son que los corticosteroides, en global, reducen la mortalidad a los 28 días, el efecto positivo según el tipo de corticosteroide sólo se halló en el grupo de dexametasona, ya que los datos derivados de la hidrocortisona y metilprednisolona no conciliaron la significación estadística.

Evidencia científica procedente de otros meta-análisis (184–186), también ha revelado efectos favorables de los corticosteroides en la mortalidad, aunque se trata de estudios con elevada heterogeneidad referente a la severidad de la enfermedad en el que, de forma relevante, la contribución de peso del estudio RECOVERY es mucho mayor que la del resto de los estudios

incluidos, hecho que hay que tener en cuenta por sus limitaciones anteriormente mencionadas. Un meta-análisis reciente que agrupó datos de siete ECA con 6250 pacientes con COVID-19 grave (78% de ellos fueron pacientes del estudio RECOVERY) (187), observó cómo el efecto protector de los corticosteroides desaparecía al excluir dicho estudio, sugiriendo que aún se necesitan más ensayos clínicos para confirmar los resultados. Se han publicado resultados controvertidos en otros meta-análisis que incluyeron tanto ECA como estudios observacionales (188–190). Los meta-análisis más recientes continúan generando resultados conflictivos respecto a la efectividad de los corticosteroides (191–193). Uno de los últimos, publicado sobre pacientes con SDRA (asociado a COVID-19 y no COVID-19) incluyendo datos de 18 ECA con 2826 pacientes (194), concluyó que el tratamiento con corticosteroides probablemente reduce la mortalidad en pacientes con SDRA de cualquier etiología. Sin embargo, a pesar de dichas conclusiones, los datos agrupados estimados en los sujetos con SDRA por COVID-19 usando los criterios de Berlín (razón de riesgo 0.92, IC 95% 0.76-1.11) o en los pacientes sometidos a VMI (razón de riesgo 0.89, IC 95% 0.71-1.12) no llegaron a ser significativos en cuanto a disminución de la mortalidad a los 28 días en los modelos de efectos aleatorios.

Datos derivados de estudios observacionales también han generado cierta confusión sobre la efectividad de los corticosteroides en pacientes críticos con COVID-19. En un estudio multicéntrico en 882 pacientes con alta tasa de pacientes con VMI (195), los autores encontraron que el tratamiento precoz con corticosteroides (administrado dentro de las primeras 48 horas del ingreso en UCI), se asoció con una reducción significativa de la mortalidad en UCI, comparado con el uso tardío de corticosteroides o sin corticosteroides, tras realizar un análisis de ponderación de probabilidad inversa. Sin embargo, su análisis de supervivencia no tuvo en cuenta los riesgos competitivos. Además, en dicho estudio se muestra un claro cruce de las curvas de supervivencia en el gráfico de Kaplan-Meier, en el que se podría suponer un efecto tiempo-dependiente de los corticosteroides secundario al hecho de no cumplir la proporcionalidad de riesgos al igual que se observó en nuestros resultados. De ese modo, nuestro análisis resultó más robusto y objetivo al tener en consideración los potenciales efectos tiempo-dependientes de los corticosteroides, así como los eventos competitivos.

Algunos estudios retrospectivos con un enfoque estadístico sólido (196,197) también han evidenciado efectos protectores de los corticosteroides en la mortalidad de los pacientes con COVID-19 grave y SDRA, aunque se trata de estudios con muestras de población más limitadas y de pacientes no críticos (con incidencias de VMI muy bajas), por lo que sus resultados tampoco pueden generalizarse a los pacientes más graves. En el lado opuesto, estudios multicéntricos de pacientes con SDRA asociado a COVID-19 (129,130) y pacientes críticos (128), han sugerido que el tratamiento con corticosteroides podría estar incluso asociado a mayor mortalidad, tras

hacer un cuidadoso y fuerte ajuste de distintos sesgos relacionados con los estudios observacionales.

Toda esta gran controversia en la evidencia podría deberse a la heterogeneidad de los pacientes estudiados, conduciendo a datos inconcluyentes, lo que podría indicar la existencia de sujetos tanto respondedores como no respondedores a corticosteroides entre los pacientes con COVID-19 grave y críticos. En base a ello, cabría la necesidad de investigar en qué subgrupos de pacientes críticos con COVID-19 puede observarse un efecto positivo, neutro o incluso negativo sobre la mortalidad con el uso de los corticosteroides.

Nuestros datos se focalizaron en una población homogénea de pacientes críticos con SDRA asociado a COVID-19 con VMI en las primeras 24 horas de ingreso. Esta población que requirió soporte respiratorio invasivo sería, entonces, similar al grupo de pacientes que presentaron una mayor reducción de la mortalidad en el estudio RECOVERY. Nuestros resultados pusieron de manifiesto que los corticosteroides administrados al ingreso en UCI, conllevan un efecto tiempo-dependiente sobre la mortalidad en UCI. Mientras que el tratamiento parecer tener efectos protectores dentro de las dos primeras semanas de la enfermedad crítica, la probabilidad de supervivencia cambia en ese punto del tiempo a partir del cual se asocia con una mayor mortalidad. Según nuestro conocimiento científico, nuestro estudio es el primero en observar este efecto tiempo-dependiente de los corticosteroides en la mortalidad en UCI. Estos hallazgos se han observado en una amplia cohorte representativa de SDRA asociado a COVID-19, con similitudes cercanas a otros estudios en términos de severidad de la insuficiencia respiratoria aguda, parámetros ventilatorios y manejo de soporte respiratorio. En efecto, se aplicaron multitud de herramientas estadísticas para controlar posibles sesgos derivados de la naturaleza observacional de nuestro estudio, como son el sesgo de selección mediante PSM, sesgo de confusión por indicación, sesgo de tiempo inmortal, riesgos competitivos, así como la multiplicidad. Por consiguiente, nuestros datos han contribuido sustancialmente a la comunidad científica para continuar ampliando el conocimiento en el campo de la efectividad de los corticosteroides en los pacientes más graves de la enfermedad COVID-19.

Los efectos beneficiosos a corto plazo, también observados en el estudio RECOVERY especialmente en los pacientes que requirieron VMI, podrían deberse a la capacidad de los corticosteroides de amortiguar tanto la respuesta inflamatoria a nivel pulmonar, así como, en cierta medida, la fibrosis secundaria a medio plazo producida en algunos casos con daño pulmonar severo por la infección viral y el SDRA (69). De hecho, nuestros datos observaron como el subgrupo de SDRA grave tenía efectos protectores en la supervivencia a corto plazo sin que se presentaran efectos perjudiciales a largo plazo. Por el contrario, en los pacientes con SDRA leve,

asumiendo que pudieran tener menos inflamación pulmonar, los corticosteroides no aportaron ningún beneficio clínico a corto ni a largo plazo, cuestionando la efectividad de dicho tratamiento en este subgrupo de sujetos. Los efectos beneficiosos a corto plazo de los corticosteroides también se pudieron observar en los pacientes menores de 60 años, hallazgos que coincidirían en cierta medida con los del estudio RECOVERY en los que, los pacientes menores de 70 años también tuvieron un mayor beneficio. Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado en 303 pacientes críticos con COVID-19 reportó que el tratamiento precoz con corticosteroides se asoció con menor mortalidad a los 60 días en pacientes mayores de 60 años (198). Estos resultados, opuestos a los nuestros, se podrían explicar debido a que la población incluida en dicho estudio es menos comparable con nuestra cohorte, ya que sólo una tercera parte de sus pacientes requirieron VMI.

Paralelamente, las potenciales explicaciones de los efectos perjudiciales a largo plazo de los corticosteroides deberán evaluarse en futuras investigaciones, ya que la información sobre los posibles efectos dañinos de los corticosteroides en la COVID-19 siguen siendo limitados en la actualidad. Aunque algún meta-análisis (192) ha sugerido que los corticosteroides en la enfermedad COVID-19 no se asocian con mayor incidencia de superinfecciones, un reciente estudio observacional, multinacional que incluyó a más de 3700 pacientes críticos, observó cómo el tratamiento con dexametasona fue identificado como un factor de riesgo asociado de forma independiente con el desarrollo de infecciones secundarias del tracto respiratorio inferior (particularmente NAV) con un OR 1.64 (IC 95% 1.37-1.97, $p < 0.001$) (85). El tratamiento con corticosteroides no sólo predispone a mayor riesgo de infecciones secundarias bacterianas sino que, además, en un estudio alemán multicéntrico realizado en 13 UCI con 522 pacientes críticos con COVID-19, el tratamiento con dexametasona se ha asociado como factor independiente con tres veces mayor riesgo de desarrollar CAPA (OR 3.11, IC 95% 1.11-8.69) (199). Aunque nuestros datos en los pacientes con SDRA asociado a COVID-19 con VMI no encontraron asociación entre el uso de corticosteroides y la NAV, en el análisis por fenotipos se encontró mayor incidencia estadísticamente significativa de NAV en los fenotipos B y C que recibieron corticosteroides en comparación con los que no los recibieron. Otras posibles explicaciones de los efectos negativos a largo plazo del tratamiento con corticosteroides podrían ser la tendencia hacia una mayor prolongación de la replicación viral y tromboembolismos venosos observados por algunos autores (184,188,200–202).

Las distintas respuestas, beneficiosas o perjudiciales, del tratamiento con corticosteroides podrían deberse a la distinta respuesta inflamatoria de cada huésped o de las características clínicas inherentes a cada sujeto. Los beneficios que ofrecen los corticosteroides para atenuar la disregulación inmunitaria deben equilibrarse con su efecto inhibitorio sobre la respuesta inmune necesaria para controlar la replicación viral, así como el riesgo de infecciones oportunistas y los

efectos secundarios asociados. Por lo tanto, es racional considerar que pueden existir ciertos subgrupos respondedores a corticosteroides, en los que el tratamiento pueda estar asociado a efectos protectores y mayor supervivencia, mientras que, en otros no respondedores, el tratamiento pueda acarrear consecuencias negativas, efectos adversos e incluso mayor mortalidad.

En nuestro análisis, la cohorte global presentó inicialmente efectos protectores a corto plazo, aunque los sujetos que recibieron corticosteroides y que necesitaron más allá de dos semanas de ingreso en UCI, tuvieron mayor mortalidad a largo plazo, en comparación con los que no recibieron corticosteroides. Estos efectos tiempo-dependientes en la mortalidad también se pudieron observar de forma homogénea en el análisis por subgrupos, confirmando nuestros resultados. No obstante, se observaron ciertos subgrupos específicos en los que, el tratamiento con corticosteroides podría asociarse con efectos positivos a corto plazo sin que posteriormente presentaran efectos perjudiciales. Estos subgrupos con un efecto neto positivo en la supervivencia fueron los de pacientes menores de 60 años de edad, aquellos con SDRA grave y los que recibieron corticosteroides junto con tocilizumab.

En referencia a la duración del tratamiento con corticosteroides, un curso corto de tratamiento no aportó beneficios clínicos, hallazgos que son similares a los reportados por el Metcovid trial (183). De hecho, en el meta-análisis mencionado previamente realizado en pacientes con SDRA (COVID-19 y no COVID-19) (194), observaron que la administración de corticosteroides en un curso más largo de siete días, tuvo mejores tasas de supervivencia en comparación con cursos más cortos de tratamiento. A pesar de observar estos efectos favorables a corto plazo en la supervivencia con cursos largos de tratamiento, a largo plazo se podrían presentar posibles efectos deletéreos, tal y como observamos en nuestro análisis por subgrupos. Por lo tanto, los efectos de los corticosteroides sobre la mortalidad en función de la duración del tratamiento deberían confirmarse con futuras investigaciones.

El uso del tocilizumab asociado a los corticosteroides también podría estar relacionado con efectos protectores a corto plazo, sin afectar a la mortalidad a largo plazo. Nuestros resultados coinciden con un reciente ECA realizado en pacientes hospitalizados con COVID-19 que presentaron hipoxia e inflamación sistémica, en los que los pacientes asignados al grupo de tocilizumab (junto con tratamiento estándar), tuvieron una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días en comparación con el tratamiento estándar únicamente (132).

La hipótesis planteada sobre la posibilidad de obtener distintas respuestas clínicas con el uso de los corticosteroides en base a unos conjuntos de pacientes específicos con COVID-19 y SDRA, estaría alineada con un razonamiento fundamentado en una medicina personalizada basada en las

necesidades de cada individuo. De hecho, en entidades heterogéneas como el SDRA, se han realizado investigaciones que proponen la existencia de distintos fenotipos clínicos, cuyos resultados finales o respuestas a diferentes tratamientos puedan diferir entre los mismos (203). No cabe duda que las investigaciones futuras encaminadas a una medicina de precisión, especialmente en patologías heterogéneas, prometen un enriquecimiento del conocimiento científico, tanto a nivel pronóstico como predictivo para futuros ensayos clínicos. El SDRA asociado a COVID-19 es sin duda una nueva enfermedad compleja en la que se han propuesto la existencia de fenotipos clínicos que puedan afectar de forma distinta en los resultados finales. El grupo de trabajo de la COVID-19 de la SEMICYUC llevó a cabo un análisis secundario de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, recopilando datos clínicos de 2017 pacientes con COVID-19 ingresados en 62 UCI españolas, en el que se identificaron a tres fenotipos clínicos que claramente impactaban en el pronóstico (30). Los tres fenotipos se clasificaron en función de la respuesta inflamatoria del huésped, de tal forma que se pudo distinguir claramente un fenotipo A o grave (caracterizado por ser pacientes más jóvenes, con menor gravedad, con pocos signos de inflamación sistémica y sin disfunciones orgánicas), un fenotipo B o críticos (caracterizado por pacientes jóvenes, con mayores niveles de inflamación y incidencia moderada de desarrollo de shock), y el fenotipo C o potencialmente mortal (caracterizado por ser pacientes de más de 65 años, con mayor severidad de la enfermedad, niveles elevados de marcadores inflamatorios acompañados de disfunciones de órganos). En base a la identificación de dichos fenotipos, se llevó a cabo el último estudio de la presente tesis, en el que se pudo observar claramente un efecto diferente del tratamiento con corticosteroides en la mortalidad, en función del fenotipo clínico en cuestión. Es decir, la respuesta al tratamiento con corticosteroides podría depender, no únicamente de un subgrupo específico de edad, gravedad, u otros parámetros clínicos aislados, sino más bien de un conjunto de factores y de la respuesta de cada huésped, lo que en conjunto caracteriza a cada fenotipo clínico de la enfermedad. Así, el tratamiento con corticosteroides no tuvo ningún efecto en la supervivencia en el fenotipo A. En el fenotipo B, los corticosteroides mostraron cierto beneficio clínico, aunque los efectos protectores únicamente se observaron al tener en cuenta los eventos competitivos (subHR 0.65, IC 95% 0.46-0.91). En contraposición, el fenotipo C fue el conjunto de pacientes en el que el tratamiento con corticosteroides se asoció de forma estadísticamente significativa con mayor supervivencia (pHR 0.75, IC 95% 0.58-0.98, $p=0.03$), incluso al tener en cuenta los eventos competitivos (subHR 0.79, IC 95% 0.63-0.98).

Hallazgos muy parecidos a los nuestros también se han reportado en un estudio retrospectivo unicéntrico realizado en 428 pacientes críticos con COVID-19 en los que, el tratamiento con corticosteroides se asoció con efectos positivos en la supervivencia únicamente en aquellos caracterizados por un fenotipo hiperinflamatorio (HR 0.51, IC 95% 0.34-0.78) comparado con el fenotipo hipoinflamatorio, en los que el tratamiento no tuvo ningún efecto en la mortalidad (131).

De forma análoga, los autores tampoco observaron ningún efecto en la mortalidad a los 28 días con el tratamiento con corticosteroides en la cohorte global (HR ajustado 0.80, IC 95% 0.54-1.18), tras realizar un ajuste estadístico sólido con modelos estructurales marginales. El fenotipo hiperinflamatorio se caracterizó, de forma similar a nuestro fenotipo C, por elevados niveles de citoquinas proinflamatorias, mayor gravedad de la enfermedad y mayor incidencia de complicaciones durante su evolución.

Un reciente estudio muy similar al previo y realizado en 483 pacientes críticos con SDRA asociado a COVID-19 en dos hospitales, también identificó dos fenotipos clínicos de SDRA (hiperinflamatorio e hipoinflamatorio) en los que el tratamiento con corticosteroides, con carácter exploratorio, se asoció con una disminución de la mortalidad a los 90 días (sólo ajustada por gravedad) en el fenotipo hiperinflamatorio, mientras que, en el fenotipo hipoinflamatorio la terapia con corticosteroides se asoció a mayor mortalidad (61 vs 77% y 51 vs 45%, respectivamente, interacción $p=0.03$) (204).

Aunque los dos últimos estudios mencionados identificaran dos fenotipos clínicos basados en la respuesta del huésped a la infección por SARS-CoV-2 mediante la investigación de distintas citoquinas, lo cual da por resultado un campo de investigación valioso, los hallazgos se obtuvieron de cohortes pequeñas y con datos de pocos centros por lo que su validez externa es limitada. Acorde con los hallazgos de éstos dos estudios, nuestros resultados obtenidos de una cohorte más amplia de pacientes críticos procedentes de múltiples centros y con un enfoque estadístico también consistente para minimizar sesgos, refuerzan la hipótesis generada de que el tratamiento con corticosteroides de forma generalizada e indiscriminada a todos los pacientes críticos posiblemente no esté justificado, sino que se debería considerar la individualización de la terapia en función del subgrupo o fenotipo clínico en cuestión. No obstante, para confirmar dichas conclusiones sobre la individualización del tratamiento con corticosteroides en pacientes críticos con COVID-19 se requiere mayor evidencia científica que soporte dichos resultados.

La investigación científica llevada a cabo en la presente tesis doctoral está sujeta a una serie de limitaciones que se deben reconocer y que se detallan a continuación.

El aspecto limitante fundamental es que se ha realizado mediante estudios retrospectivos cuyo fin fue evaluar la efectividad de distintos tratamientos médicos en una cohorte de pacientes críticos. La naturaleza observacional de dichos estudios puede acarrear importantes sesgos de selección, información o de medición.

Indiscutiblemente, el “gold estándar” en la investigación científica para determinar los efectos de una intervención específica sobre una población son los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, mediante comparaciones entre grupos asignados al azar y que, asumiblemente son idénticos en sus características basales, lo que hace que ambos grupos sean adecuadamente comparables entre ellos. Es decir, la única diferencia entre los grupos es la intervención. Por ello, se puede garantizar la relación causa-efecto derivada de la exposición al tratamiento en estudio.

No obstante, la realización de ensayos clínicos en pacientes críticos no siempre es factible, ya que se llevarían a cabo en un entorno de alta complejidad en la práctica clínica diaria donde, además, podrían generarse dilemas éticos al asignar placebo o un fármaco (oseltamivir/corticosteroides) con beneficio no probado en ECA a pacientes con una enfermedad severa, en el momento actual en el que la evidencia derivada de los estudios no aleatorizados abogan por un claro beneficio o perjuicio de dichos tratamientos.

En efecto, los estudios observacionales son un reflejo más claro de la práctica clínica habitual que, debidamente realizados con una metodología estricta, pueden aportar resultados más robustos y mejorar su calidad científica, especialmente cuando hay falta de evidencia directa de ensayos clínicos. Asimismo, para tratar de controlar el sesgo de selección y disminuir las diferencias entre grupos de tratamientos, en cada estudio llevado a cabo en la presente tesis doctoral, se utilizó la metodología de emparejamiento mediante “propensity score matching” que permite establecer una comparación de grupos casi idénticos de los factores de confusión observados. Con el mismo propósito se aplicaron otras herramientas metodológicas para disminuir el sesgo de confusión por indicación, el sesgo de tiempo inmortal, así como los eventos competitivos.

El segundo punto clave limitante de nuestros resultados es que éstos no se pueden generalizar a otras poblaciones distintas de pacientes críticos. La investigación se ha centrado en poblaciones homogéneas de pacientes ingresados en UCI con alta gravedad, con lo que los hallazgos observados no se pueden extrapolar a pacientes hospitalizados fuera de las unidades de críticos, a pacientes pediátricos, ni a sujetos enfermos con gripe o COVID-19 de la comunidad.

La tercera limitación a resaltar es que la investigación se ha focalizado en la exposición de los tratamientos en cuestión sin una estandarización estricta de las dosis o duración de los tratamientos, pudiendo observar cierta variabilidad. No obstante, cabe mencionar que dichos tratamientos y las prácticas clínicas siguieron las recomendaciones clínicas establecidas por diferentes sociedades reconocidas a nivel nacional e internacional. En ese mismo contexto, no se

recogieron posibles efectos secundarios de los tratamientos en estudio, información relevante cuando se investiga la efectividad de distintas terapias.

En cuarto lugar y, en la misma línea a lo anterior mencionado, tampoco se recogieron datos sobre la replicación o aclaramiento viral, resistencia antiviral, factores étnicos o socioeconómicos basales, aplicación de medidas de limitación del soporte vital durante el ingreso o información sobre la capacidad de camas de críticos en periodos de inundación de las UCI durante las pandemias. Todos ellos son considerados como potenciales factores que podrían haber impactado en los resultados finales.

En definitiva, nuestra investigación padece de ciertas flaquezas, aunque esta circunstancia no nos desalienta, sino que nos promueve a recomendar la realización de futuros estudios que puedan abordar cada uno de estos aspectos y que pueda aportar mayor riqueza a la evidencia que existe hasta la fecha, sobre los efectos del tratamiento antiviral y con corticosteroides en los pacientes con infecciones virales por gripe y COVID-19. Así pues, nuestros extensos estudios de cohortes de pacientes críticos con gripe y COVID-19, de carácter multicéntrico a nivel nacional y con una metodología rigurosa con el fin de reducir posibles sesgos, brindan nueva evidencia científica a la previa existente que puede ayudar a los clínicos en el manejo clínico diario de los pacientes críticos con dichas enfermedades virales.

8. CONCLUSIONES

La presente tesis doctoral ha permitido ampliar el conocimiento científico en referencia al impacto del tratamiento antiviral y coadyuvante con corticosteroides en la mortalidad de los pacientes críticos con gripe y COVID-19. En virtud de los resultados, se desprenden las siguientes conclusiones:

- El tratamiento antiviral con oseltamivir mejora la supervivencia de los pacientes críticos con gripe grave, siendo especialmente beneficioso en reducir la mortalidad en UCI cuando se administra en los primeros dos días desde el inicio de la sintomatología.
- El tratamiento coadyuvante con corticosteroides se asocia con un incremento de la mortalidad en UCI en pacientes críticos con neumonía viral por gripe.
- En pacientes ventilados con síndrome de distrés respiratorio agudo asociado a COVID-19, el tratamiento con corticosteroides parece tener un patrón tiempo-dependiente en la supervivencia, con efectos protectores iniciales, que tras dos semanas de enfermedad crítica pueden resultar perjudiciales.
- La efectividad del tratamiento con corticosteroides en pacientes críticos con COVID-19, podría variar en función ciertos subgrupos o fenotipos clínicos, dependiendo de la respuesta inmunológica propia de cada huésped frente a la infección viral, por lo que el uso generalizado de corticosteroides en dichos pacientes podría no estar justificado.
- Son necesarias futuras investigaciones para identificar los conjuntos de enfermos críticos con COVID-19 que se beneficiarían del uso de corticosteroides, sin que dicho tratamiento se asocie posteriormente con resultados perjudiciales, arrojando luz de esta forma al conocimiento todavía incompleto de esta entidad y permitiendo así la individualización del manejo de cada uno de nuestros pacientes.

9. *LÍNEAS DE FUTURA INVESTIGACIÓN*

El trabajo desarrollado en esta tesis doctoral y los resultados obtenidos, plantea múltiples interrogantes generando un amplio abanico de posibles trabajos como futuras líneas de investigación.

El tratamiento antiviral con oseltamivir en los pacientes con gripe grave ofrece beneficios clínicos especialmente cuando se inicia de forma precoz en el curso de la enfermedad mejorando la supervivencia, así como disminuyendo el consumo de recursos en UCI. Acorde con dichos hallazgos, se plantea la necesidad de evaluar el desarrollo de medidas estratégicas para mejorar la tasa de la precocidad del tratamiento antiviral. Se debe considerar un área prioritaria, fundamentalmente debido a que sólo uno de cada cuatro pacientes recibe oseltamivir de forma precoz. Aunado a esto, cabe resaltar que en los pacientes que recibieron oseltamivir tardíamente, el tratamiento antiviral se inició a los cinco días del curso de la infección.

Al respecto, una de las estrategias correspondería en evaluar el impacto de la aplicación de distintas acciones en la sociedad para fomentar la educación sanitaria sobre los beneficios clínicos del tratamiento antiviral precoz con oseltamivir en periodos de circulación del virus influenza, en particular, dirigidas a aquellos sujetos que tienen especial riesgo de desarrollar un curso más severo de la enfermedad o de presentar deterioro clínico. Dichas medidas podrían consistir en campañas de información ambulatorias u hospitalarias que fueran paralelas a las campañas de vacunación para pacientes con factores de riesgo o sistemas de vigilancia específicos para pacientes de alto riesgo a los que se les pueda facilitar la instrucción de signos y síntomas de alarma para acudir con premura a los centros de salud y, de ese modo, poder iniciar tratamiento antiviral precozmente.

Vinculado a esto, también habría que promover la formación a especialistas sanitarios sobre la iniciación del tratamiento antiviral de forma empírica y sin demora en la espera de la confirmación microbiológica de la infección por gripe, tal y como especifican las recomendaciones nacionales de gripe grave avaladas por la SEMICYUC. Sin duda, una línea de investigación faltante de evidencia científica es la efectividad del tratamiento antiviral empírico en comparación con el tratamiento dirigido en los pacientes con gripe grave.

En ese mismo contexto, la duración óptima del tratamiento antiviral aún sigue siendo una incertidumbre. La duración recomendada estándar del tratamiento con oseltamivir es de cinco

días, aunque distintas recomendaciones coinciden en que el tratamiento se podría prolongar hasta 10 días en caso de enfermedad crítica. Dichas recomendaciones están fundamentadas en base a que los pacientes críticos con gripe pueden tener una prolongación de la replicación viral y menor aclaramiento del virus. A partir de las evidencias anteriores, nuestros resultados sugieren que la mayor duración del tratamiento antiviral podría estar asociada de forma independiente con una menor mortalidad. No obstante, estos hallazgos deberían confirmarse en futuros estudios.

En paralelo, aunque la evidencia observada en nuestros análisis muestra resultados favorables con la administración de oseltamivir, la resistencia a los NAIs encontrada en algunos estudios es un área de especial preocupación. Nuevas investigaciones deberían ir encaminadas a la búsqueda de factores de riesgo asociados con el desarrollo de resistencias a oseltamivir, así como la producción de nuevos fármacos antivirales que aporten beneficios clínicos a los pacientes críticos con gripe grave.

Si bien es cierto que el tratamiento con corticosteroides se asocia con un incremento en la mortalidad en los pacientes críticos con neumonía por gripe, el tratamiento inmunomodulador podría tener un razonamiento fisiopatológico para la atenuación de la respuesta inmune del huésped debida a la infección por el virus influenza, con el fin de amortiguar la producción de citoquinas proinflamatorias. En ese mismo contexto, la evaluación de la efectividad de diferentes fármacos inmunomoduladores en los pacientes con gripe grave sigue siendo un ámbito de potencial interés a examinar.

En referencia a la COVID-19, indudablemente hay un amplio espectro de líneas futuras de investigación, dado el aún existente desconocimiento de la fisiopatología, con lagunas en el conocimiento respecto a la efectividad de distintas estrategias de tratamiento. En efecto, la falta de un tratamiento antiviral eficaz para tratar la infección por SARS-CoV-2 en pacientes críticos, debería considerarse una cuestión prioritaria de investigación.

Nuestros resultados obtenidos sobre la efectividad del uso de los corticosteroides en pacientes críticos con COVID-19, sugieren la necesidad de ampliar la evidencia para identificar aquellos pacientes que presenten beneficios netos con el tratamiento, de acuerdo a la respuesta inmunológica de cada huésped a la infección viral. En tal sentido, podrían ser útiles los conjuntos de pacientes o fenotipos clínicos determinados en función de la presentación clínica inicial, la severidad de la enfermedad, necesidad de soporte orgánico y respuesta del huésped mediante la detección de diferentes marcadores inflamatorios y inmunológicos/citoquímicos. Atendiendo a estas consideraciones, serían necesarios futuros estudios de buena calidad científica, a poder ser mediante ensayos clínicos aleatorizados u observacionales con metodología robusta, cuyos

objetivos fueran evaluar el impacto del tratamiento con corticosteroides en cada conjunto de pacientes.

En última instancia, aunque existan grupos de pacientes que se beneficien del uso de los corticosteroides en pacientes con COVID-19, perduran algunas incertidumbres sobre el tratamiento que generan las siguientes cuestiones: ¿Cuáles son las dosis óptimas de corticosteroides? ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento y, en caso de ser prolongada, requieren una reducción gradual de la misma? ¿Todos los tipos de corticosteroides tienen la misma efectividad? ¿Cuál es el momento óptimo o seguro en el curso de la infección para el inicio de los corticosteroides? ¿Los corticosteroides pueden prolongar la replicación viral o retrasar el aclaramiento del virus en algunos casos? ¿Qué consecuencias deletéreas a largo plazo puede tener el tratamiento? ¿Es segura la administración de corticosteroides con otros agentes inmunomoduladores en estudio? ¿Cómo se puede identificar a los pacientes que en su evolución de la COVID-19 grave desarrollan un patrón de neumonía organizada subsidiaria de tratamiento con corticosteroides?

En definitiva, la emergencia global que supone el surgimiento de una pandemia por los virus influenza o SARS-CoV-2 ha demostrado tener consecuencias devastadoras en la historia de la humanidad. La compleja dinámica evolutiva de dichos virus, por su amplia variación antigénica, presagia la alta probabilidad de desarrollo de futuras epidemias e incluso nuevas pandemias, por lo que es fundamental ampliar la investigación acerca de dichas entidades infecciosas que suponen un gran desafío para la salud de la población. A pesar de que en los últimos años ha mejorado significativamente el conocimiento científico sobre el tratamiento de estas patologías, a día de hoy existen sustanciales brechas en el conocimiento sobre la eficacia de diferentes terapias consideradas como pilares en el tratamiento de estas enfermedades virales.

La investigación llevada a cabo en la presente tesis doctoral arroja luz sobre la efectividad del tratamiento antiviral y co-adyuvante con corticosteroides en la mortalidad de los pacientes que sufren gripe y COVID-19 en su forma más severa, a la vez que desprende una serie de preguntas esenciales que incitan a seguir estudiando.

A mi juicio, toda investigación médica debe pretender identificar y esclarecer dudas científicas, así como ofrecer nuevas que inviten a seguir aprendiendo para conseguir en última instancia el mejor trato hacia nuestros pacientes. Como afirmaron grandes científicos que cambiaron la historia de la humanidad “en medio de la dificultad reside la oportunidad, lo importante es no dejar de hacerse preguntas” (Albert Einstein) y “para investigar la verdad es preciso dudar, en cuanto sea posible, de todas las cosas” (René Descartes).

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Carballal G, Oubiña JR. *Virología médica*. 4ª Edición. Corpus, editor. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2014. 793 p.
2. Schmidt TM. History of Virology. 4th Editio. *Encyclopedia of Microbiology*. M.B.A. Oldstone; 2019. 608–612 p.
3. Barquet N, Domingo P. Smallpox: The triumph over the most terrible of the ministers of death. *Ann Intern Med*. 1997;127:635–42.
4. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. History and Impact of Virology. 5th Editio. *Virology*. F and WM, editor. Sustainability (Switzerland). *Virology*., Fenner and White's Medical; 2017. 3–14 p.
5. Fragkou PC, Moschopoulos CD, Karofylakis E, Kelesidis T, Tsiodras S. Update in Viral Infections in the Intensive Care Unit. *Front Med*. 2021;8:575580.
6. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):315–28.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
8. Piret J, Boivin G. Pandemics Throughout History. *Front Microbiol*. 2021;11:631736.
9. CDC. Centres for Disease Control and Prevention. Principles of Epidemiology in Public Health Practice [Internet]. 2012. Available from: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson1/section11.html>
10. Danielle Iuliano A, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study for the Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network*. *Lancet*. 2017;391(10127):1285–300.
11. Barberis I, Myles P, Ault SK, Bragazzi NL, Martini M. History and evolution of influenza control through vaccination: From the first monovalent vaccine to universal vaccines. *J Prev Med Hyg*. 2016;57(3):E115–20.
12. Pappas G, Kiriaze IJ, Falagas ME. Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. *Int J Infect Dis*. 2008;12(4):347–50.
13. Morens DM, Taubenberger JK, Folkers GK, Fauci AS. Pandemic influenza's 500th anniversary. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1442–4.
14. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: The mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):15–22.
15. CDC. 1918 Pandemic Influenza Historic Timeline. Centers for Disease Control and Prevention. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/pandemic-timeline-1918.htm>
16. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the Future: Lessons Learned From the 1918 Influenza Pandemic. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:1–19.
17. Taubenberger JK, Johan V Hultin, Morens DM. Discovery and characterization of the 1918

- pandemic influenza virus in historical context. *Antivir Ther.* 2007;12:581–91.
18. Elisha Hall for the CDC. Centres for Disease Control and Prevention. The Pink Book Home. Influenza. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>
 19. Monto AS, Fukuda K. Lessons from influenza pandemics of the last 100 years. *Clin Infect Dis.* 2020;70(5):951–7.
 20. Jester BJ, Uyeki TM, Jernigan DB. Fifty years of influenza A(H3N2) following the pandemic of 1968. *Am J Public Health.* 2020;110(5):669–76.
 21. Costaa VG da, Saivish M V., Santos DER, Silva RF de L, Morelib ML. Comparative epidemiology between the 2009 H1N1 influenza and COVID-19 pandemics Vivaldo. *J Infect Public Health.* 2020;13:1797–1804.
 22. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):687–95.
 23. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–60.
 24. WHO. COVID-19 Dashboard. World Health Organization [Internet]. 2021. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/es>
 25. Harris G, Adalja A. ICU preparedness in pandemics: Lessons learned from the coronavirus disease-2019 outbreak. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(2):73–8.
 26. Rossman H, Meir T, Somer J, Shilo S, Gutman R, Ben Arie A, et al. Hospital load and increased COVID-19 related mortality in Israel. *Nat Commun.* 2021;12(1):1–7.
 27. Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ, et al. Association of Intensive Care Unit Patient Load and Demand With Mortality Rates in US Department of Veterans Affairs Hospitals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw open.* 2021;4(1):e2034266.
 28. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. World Health Organization [Internet]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
 29. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, et al. 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 Heal - Eur.* 2021;11:100243.
 30. Rodríguez A, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, Herrera MJ, Solé-Violan J, Gómez J, et al. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care.* 2021;25:63.
 31. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol.* 2020;11:552909.
 32. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GRS. Influenza virus-induced lung injury: Pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J.* 2015;45:1463–78.
 33. Karen C. Carroll, Jeffery A. Hobden, Steve Miller, Stephen A. Morse, Timothy A. Mietzner,

- Barbara Detrick, Thomas G. Mitchell, James H. McKerrow JAS. CAPÍTULO 39: Ortomixovirus (virus de la influenza). In: Hill MG, editor. Microbiología médica., 27th ed. 2014.
34. Dabanch J. Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *REV MED CLIN CONDES*. 2021;32:14–9.
 35. Dou D, Revol R, Östbye H, Wang H, Daniels R. Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Front Immunol*. 2018;9:1–17.
 36. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:1–6.
 37. Nicole M. Bouvier and Peter Palese. THE BIOLOGY OF INFLUENZA VIRUSES. *Vaccine*. 2008;26:D49–D53.
 38. Jiang C, Yao X, Zhao Y, Wu J, Huang P, Pan C, et al. Comparative review of respiratory diseases caused by coronaviruses and influenza A viruses during epidemic season. *Microbes Infect*. 2020;22:236–44.
 39. Yapasert R, Khaw-On P, Banjerdpongchai R. Coronavirus infection-associated cell death signaling and potential therapeutic targets. *Molecules*. 2021;26(24):7459.
 40. Atkin-Smith GK, Duan M, Chen W, Poon IKH. The induction and consequences of Influenza A virus-induced cell death. *Cell Death Dis*. 2018;9(10):1002.
 41. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 2019;23:1–7.
 42. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:1–15.
 43. Lina B, Georges A, Burtseva E, Nunes MC, Andrew MK, McNeil SA, et al. Complicated hospitalization due to influenza: Results from the Global Hospital Influenza Network for the 2017-2018 season. *BMC Infect Dis*. 2020;20:1–14.
 44. Centers-for-Disease-Control-and-Prevention. Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19 (Pending) [Internet]. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html>
 45. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009-Influenza. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1708–19.
 46. Rodríguez A, Álvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enf. Med Intensiva. 2012;36(2):103–37.
 47. Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S, Fremgen DM, Roberts E, Scott F, et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*.

- 2011;146:980–91.
48. Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:57–69.
 49. Napolitano LM, Angus DC, Uyeki TM. Critically ill patients with influenza A(H1N1)pdm09 virus infection in 2014. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311:1289–90.
 50. Centers for Disease Control and prevention – CDC. People at Higher Risk of Flu Complications [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>
 51. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):1–12.
 52. Florescu DF, Kalil AC. The complex link between influenza and severe sepsis. *Virulence.* 2014;5:137–42.
 53. Martín-Loeches I, Papiol E, Rodríguez A, Diaz E, Zaragoza R, Granada RM, et al. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. *Crit Care.* 2011;15:R66.
 54. Carbonell R, Moreno G, Martín-Loeches I, Gomez-Bertomeu F, Sarvisé C, Gómez J, et al. Prognostic value of procalcitonin and c-reactive protein in 1608 critically ill patients with severe influenza pneumonia. *Antibiotics.* 2021;10(4):350.
 55. Martín-Loeches I, J Schultz M, Vincent JL, Alvarez-Lerma F, Bos LD, Solé-Violán J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* 2017;43:48–58.
 56. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically III patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest.* 2011;139(3):555–62.
 57. Ghoneim HE, Thomas PG, McCullers JA. Depletion of Alveolar Macrophages during Influenza Infection Facilitates Bacterial Superinfections. *J Immunol.* 2013;191(3):1250–9.
 58. Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and bacterial superinfection: Illuminating the immunologic mechanisms of disease. *Infect Immun.* 2015;83(10):3764–70.
 59. Morens DM, Taubenberger JK, National ASF. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198(7):962–70.
 60. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):1–20.
 61. Alexander F A D Schouwvlieghe M, Bart J A Rijnders P, Nele Philips Ms, Rosanne Verwijfs Ms, Lore Vanderbeke M, Carla Van Tienen P, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):782–792.
 62. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al.

- Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367–76.
63. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1524–35.
 64. Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, Thomas PG, Schultz-Cherry S. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(7):425–41.
 65. Lopes-Pacheco M, Silva PL, Cruz FF, Battaglini D, Robba C, Pelosi P, et al. Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Front Physiol.* 2021;12(1):1–23.
 66. Menezes MCS, Pestana DVS, Gameiro GR, da Silva LFF, Baron È, Rouby J-J, et al. SARS-CoV-2 pneumonia—receptor binding and lung immunopathology: a narrative review. *Crit Care.* 2021;25(1):1–13.
 67. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):622–42.
 68. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233–44.
 69. Sweeney R Mac, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet.* 2016;388:2416–30.
 70. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099–102.
 71. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–33.
 72. Aslan A, Aslan C, Zolbanin NM, Jafari R. Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: possible mechanisms and therapeutic management. *Pneumonia.* 2021;13(1):14.
 73. Gutiérrez-Gutiérrez B, Del Toro MD, Borobia AM, Carcas A, Jarrín I, Yllescas M, et al. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):783–92.
 74. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211048024.
 75. Gogali A, Kyriakopoulos C, Kostikas K. Corticosteroids in COVID-19: One size does not fit all. *Eur Respir J.* 2021;57(4):3–4.
 76. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2128–38.

77. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance [Internet]. Vol. 16. 2020. p. 9–26. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
78. Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Metzeldard M, Cheyron D Du, Lambiotte F, et al. Early bacterial identification among intubated patients with COVID-19 or influenza pneumonia: A european multicenter comparative clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(5):546–56.
79. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: An observational cohort study from England. *J Med Microbiol*. 2021;70(4):001350.
80. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–68.
81. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, Macfadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect J*. 2020;26(12):1622–9.
82. Dolci A, Robbiano C, Aloisio E, Chibireva M, Serafini L, Falvella FS, et al. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: A study on a selected cohort of hospitalized patients. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(2):433–40.
83. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G. Secondary infections in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):317.
84. Martínez-Martínez M, Plata-Menchaca EP, Nuvials FX, Roca O, Ferrer R. Risk factors and outcomes of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a propensity score matched analysis. *Crit Care*. 2021;25(1):10–2.
85. Felipe L, Rodriguez A, Bastidas A, Parra-tanoux D, Fuentes Y V, García-gallo E, et al. Dexamethasone as risk-factor for ICU-acquired respiratory tract infections in severe COVID-19. *J Crit Care*. 2022;69:154014.
86. Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):188–98.
87. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, Pham T, Combes A, Dres M, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60–73.
88. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G. Secondary infections in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* [Internet]. 2021;25(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03672-9>
89. Montrucchio G, Lupia T, Lombardo D, Stroffolini G, Corcione S, De Rosa FG, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in ICU patients with COVID-19: current insights and new key elements. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):136.
90. Dimopoulos G, Almyroudi M-P, Myrianthefs P, Rello J. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). *J Intensive Med*. 2021;21(6):71–80.
91. Chong WH, Neu KP. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary

- aspergillosis (CAPA): a systematic review. *J Hosp Infect.* 2021;113:115–29.
92. Reizine F, Pinceaux K, Lederlin M, Autier B, Guegan H, Gacouin A, et al. Influenza-and covid-19-associated pulmonary aspergillosis: Are the pictures different? *J Fungi.* 2021;7(5):1–13.
 93. Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, Broder KR, Blanton LH, Talbot HK, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). 2021. p. 1–28. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/rr/rr7005a1.htm#F1_down
 94. Rodríguez A, Ferri C, Loeches IM, Díaz E, Masclans JR, Gordo F, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in critically ill subjects with confirmed influenza infection. *Respir Care.* 2017;62(10):1307–15.
 95. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1).
 96. Torres A, Loeches IM, Sligl W, Lee N. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):153–62.
 97. Uyeki TM, Fowler RA, Fischer WA. Gaps in the clinical management of influenza a century since the 1918 pandemic. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(8):755–6.
 98. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, Jr TMF, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):e1–47.
 99. Mc Mahon A, Martin-Loeches I. The pharmacological management of severe influenza infection—‘existing and emerging therapies’. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(1):81–95.
 100. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Cmaj.* 2010;182(4):357–63.
 101. Lee N, Hui DSC, Zuo Z, Ngai KKK, Lui GCY, Wo SK, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1511–9.
 102. Joanna Dobson Ms, Prof Richard J Whitley M, Prof Stuart Pocock P, Prof Arnold S Monto M. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2015;385(9979):1729–37.
 103. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care.* 2019;23(1):214.
 104. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TSA, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: A meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):395–404.
 105. Wolkewitz M, Schumacher M. Survival biases lead to flawed conclusions in observational

- treatment studies of influenza patients. *J Clin Epidemiol.* 2017;84(4):121–9.
106. Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): Speed is life. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(5):959–63.
 107. Nguyen-Van-Tam JS, Venkatesan S, Muthuri SG, Myles PR. Neuraminidase inhibitors: Who, when, where? *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(3):222–5.
 108. Annane D. Pro: The illegitimate crusade against corticosteroids for severe H1N1 pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1125–6.
 109. Linko R, Pettilä V, Ruokonen E, Varpula T, Karlsson S, Tenhunen J, et al. Corticosteroid therapy in intensive care unit patients with PCR-confirmed influenza A(H1N1) infection in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(8):971–979.
 110. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, Vidaur L, Suarez D, Socias L. Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect.* 2012;64(3):311–318.
 111. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: Response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med.* 2010;36(1):33–41.
 112. Brun-Buisson C, Richard JCM, Mercat A, Thiébaud ACM, Brochard L. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1200–6.
 113. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):272–83.
 114. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Emergencias.* 2021;33(6):466–7.
 115. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol.* 2021;9(10):e2313.
 116. Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Bofill CB, et al. Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. *Med Intensiva.* 2020;44(9):525–533.
 117. Schmidt M, Demoule A, Hajage D, Pham T, Combes A, Dres M, et al. Benefits and risks of noninvasive oxygenation strategy in COVID-19: a multicenter, prospective cohort study (COVID-ICU) in 137 hospitals. *Crit Care.* 2021;25(1):1–13.
 118. Wendel-Garcia PD, Mas A, González-Isern C, Ferrer R, Mániz R, Masclans J-R, et al. Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *Crit Care.* 2022;26(1):1–13.
 119. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet.* 2020;398(10307):1230–8.
 120. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: Narrative review of the Working Group in

- Infectious Diseases and Sepsis (GTEIS) and the Working Groups in Transfusions and Blood Products (GTTH). *Med Intensiva*. 2021;45(2):104–21.
121. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–78.
 122. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26.
 123. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473–5.
 124. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
 125. Yaseen M. Arabi GPC and GUM. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med*. 2021;46(11):2067–70.
 126. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(13):1330–41.
 127. De Backer D, Azoulay E, Vincent JL. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. *Crit Care*. 2020;24(1):627.
 128. Wu J, Huang J, Zhu G, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, et al. Systemic corticosteroids and mortality in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):dgaa627.
 129. Li Y, Meng Q, Rao X, Wang B, Zhang X, Dong F, et al. Corticosteroid therapy in critically ill patients with COVID-19: a multicenter, retrospective study. *Crit Care*. 2020;24(1):698.
 130. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6417–28.
 131. Chen H, Xie J, Su N, Wang J, Sun Q, Li S, et al. Corticosteroid Therapy Is Associated With Improved Outcome in Critically Ill Patients With COVID-19 With Hyperinflammatory Phenotype. *Chest*. 2021;159(5):1793–802.
 132. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–45.
 133. REMAP-CAP-investigators T. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491–502.
 134. The WHO-Rapid-Evidence-Appraisal for COVID-19-Therapies-(REACT)-Working-group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19. A meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518.
 135. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living guideline [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
 136. Ely EW, Ramanan A V., Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Efficacy and

- safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;2600(22):1–10.
137. Rodríguez A, Álvarez-Roch L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases. *Med Intensiva.* 2012;36(2):103–137.
 138. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399–424.
 139. Greifer N. `matching-methods` @ cran.r-project.org [Internet]. cran.r-project.org. 2022. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/MatchIt/vignettes/matching-methods.html#optimal-pair-matching-method-optimal>
 140. Noordzij M, Leffondré K, Van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(11):2670–7.
 141. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-72.
 142. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228.
 143. Austin PC, Stuart EA. Optimal full matching for survival outcomes: a method that merits more widespread use. *Stat Med.* 2015;34(30):3949–67.
 144. Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S. Evaluating mortality in intensive care units: Contribution of competing risks analyses. *Crit Care.* 2005;10(1):1–6.
 145. Diamond A, Sekhon JS. Genetic matching for estimating causal effects: A general multivariate matching method for achieving balance in observational studies. *Rev Econ Stat.* 2013;95(3):932–45.
 146. Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Ann Transl Med.* 2018;6(7):121–121.
 147. Li G, Taljaard M, Van Den Heuvel ER, Levine MAH, Cook DJ, Wells GA, et al. An introduction to multiplicity issues in clinical trials: The what, why, when and how. *Int J Epidemiol.* 2017;46(2):746–56.
 148. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple hypothesis testing. *J R Stat Soc B.* 1995;57(1):289–300.
 149. Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of ventilator-free days in critical care research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):828–36.
 150. Sommet N, Morselli D. Keep calm and learn multilevel logistic modeling: A simplified three-step procedure using stata, R, Mplus, and SPSS. *Int Rev Soc Psychol.* 2017;30(1):203–18.

151. Dunkler D, Ploner M, Schemper M, Heinze G. Weighted cox regression using the R package *coxphw*. *J Stat Softw*. 2018;84(2):1–26.
152. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Shinde V, Kaewchana S, et al. Severe human influenza infections in Thailand: Oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One*. 2009;4(6):1–7.
153. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1935–44.
154. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, De La Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;302(17):1880–7.
155. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1198–204.
156. Kadiravan T. Did oseltamivir really improve survival in critically-ill patients with influenza A (H1N1) pdm09? *Clin Infect Dis*. 2013;56:1062.
157. Jones M, Del Mar C, Hama R. Statistical and methodological concerns about the beneficial effect of neuraminidase inhibitors on mortality. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):e9–10.
158. Lee N, Leo YS, Cao B, Chan PKS, Kyaw WM, Uyeki TM, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1642–52.
159. Boikos C, Caya C, Doll MK, Kraicer-Melamed H, Dolph M, Delisle G, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: A systematic review of the literature, 2009–15. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(6):1556–73.
160. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009;200(4):492–500.
161. Ling LM, Chow AL, Lye DC, Tan AS, Krishnan P, Cui L, et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis*. 2010;50(7):963–9.
162. Iris W, Li M, Ivan F, Hung M, Kelvin K, To M, Kwok-Hung Chan P, Samson S, Y. Wong M, Jasper F, Chan M, et al. The Natural Viral Load Profile of Patients With Pandemic 2009 Influenza A (H1N1). *Chest*. 2010;137:759–68.
163. Yu H, Feng Z, Uyeki TM, Liao Q, Zhou L, Feng L, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):457–65.
164. Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, Sandiumenge A, Canadell L, Díaz JJ, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1140–9.
165. Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, Bonovas S. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza : a multi-season cohort study.

- Clin Infect Dis. 2019;69(11):1896–902.
166. Su S, Chaves SS, Perez A, D’Mello T, Kirley PD, Yousey-Hindes K, et al. Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):252–5.
 167. Zhao X, Gang X, He G, Li Z, Lv Y, Han Q, et al. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;21(11):595109.
 168. Jeremy Katzen M, Rachel Kohn MM, Jessica L Houk M, Michael G Ison MM. Title : Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization : A five-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes Authors : Jeremy Katzen , MD Division of Pulmonary and Critical Care Medicine , University o. *Clin Infect Dis*. 2019;69:52–8.
 169. Dou L, Reynolds D, Wallace L, O’Horo J, Kashyap R, Gajic O, et al. Decreased Hospital Length of Stay With Early Administration of Oseltamivir in Patients Hospitalized With Influenza. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4(2):176–82.
 170. Yang JW, Fan LC, Miao XY, Mao B, Li MH, Lu HW, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):956–63.
 171. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS, Lim WS. Effect of corticosteroid therapy on influenza-related mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;212(2):183–94.
 172. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, Tang S, MacIntyre RC, Yang P, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19(1):46.
 173. Lee N, Leo Y-S, Cao B, Chan PKS, Kyan WM, Uyeki TM, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J*. 2015;45:1642–52.
 174. Cao B, Gao H, Zhou B, Deng X, Hu C, Deng C, et al. Adjuvant corticosteroid treatment in adults with influenza a (H7N9) viral pneumonia. *Crit Care Med*. 2016;44(6):e318–28.
 175. Li H, Yang SG, Gu L, Zhang Y, Yan XX, Liang ZA, et al. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017;11(4):345–54.
 176. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):1–9.
 177. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2):1–9.
 178. Wang Y, Guo Q, Yan Z, Zhou D, Zhang W, Zhou S, et al. Factors associated with prolonged viral shedding in patients with avian influenza a(H7N9) virus infection. *J Infect Dis*. 2018;217(11):1708–17.
 179. Waterer GW, Rello J. Steroids and COVID-19: We Need a Precision Approach, Not One Size Fits All. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):701–5.

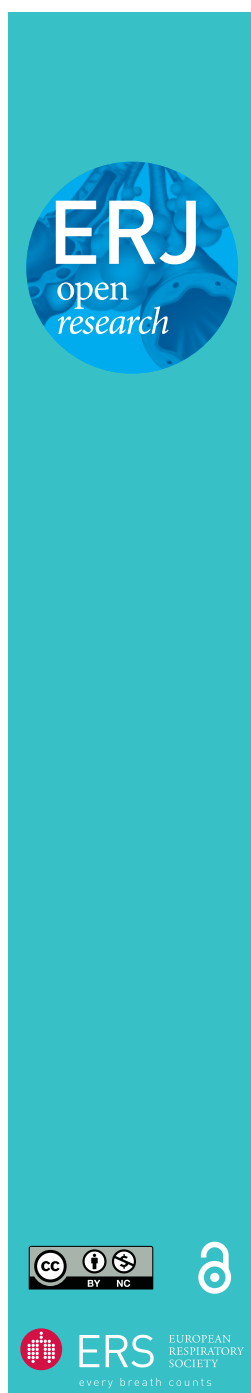
180. The-Writing-Committee-for-the-REMAP-CAP-Investigators. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317–29.
181. Pierre-François Dequin, MD P, Nicholas Heming, MD P, Ferhat Meziani, MD P, Gaëtan Plantefève M, Guillaume Voiriot, MD P, Julio Badié, MD11; Bruno François M, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298–306.
182. Bruno M. Tomazini M, Israel S. Maia, MD Ms, Alexandre B. Cavalcanti, MD P, Otavio Berwanger, MD P, Regis G. Rosa, MD P, Viviane C. Veiga, MD P, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–16.
183. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72:e373–81.
184. 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;24(1):1–22.
185. Laura Pasin M, Paolo Navalesi M, Alberto Zangrillo M, Artem Kuzovlev M, Valery Likhvantsev, MD P, Ludhmila Abrahao Hajjar, MD P, et al. Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(1):578–84.
186. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O’Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes. *Chest*. 2021;159(3):1019–40.
187. Ma S, Xu C, Liu S, Sun X, Li R, Mao M, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):1–7.
188. Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, et al. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2020;13(11):1652–63.
189. Sarkar S, Khanna P, Soni KD. Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(3):1538–47.
190. Wang J, Yang W, Chen P, Guo J, Liu R, Wen P, et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4 April):e0249481.
191. Ebrahimi F chacharom, Pourafkari L purafkari, Asghar, Ali Chaharom E, Nader ND. Effects of corticosteroids on Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Pulm Pharmacol Ther j*. 2022;72:102107.
192. Yashwitha Sai Pulakurthi M, John M. Pederson B, Kavitha Saravu, MD, DNB D, Nitin Gupta,

- MD, DM A, Prasanth Balasubramanian M, Shelby Kamrowski B, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19 A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:20.
193. Tu J, Mo X, Zhang X, Xun J, Chen X, Liu Y, et al. Effects of different corticosteroid therapy on severe COVID-19 patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(1):79–89.
194. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):521–37.
195. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care*. 2021;25(1):2.
196. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, Xu J, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):643.
197. Chen Q, Song Y, Wang L, Zhang Y, Han L, Liu J, et al. Corticosteroids treatment in severe patients with COVID-19: a propensity score matching study. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(4):543–52.
198. Dupuis C, de Montmollin E, Buetti N, Goldgran-Toledano D, Reignier J, Schwebel C, et al. Impact of early corticosteroids on 60-day mortality in critically ill patients with COVID-19: A multicenter cohort study of the OUTCOMEREA network. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255644.
199. Leistner R, Schroeter L, Adam T, Poddubnyy D, Stegemann M, Siegmund B, et al. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients. *Crit Care*. 2022;26(1):1–11.
200. Martin-Loeches I, Torres A. Corticosteroids for CAP, influenza and COVID-19: when, how and benefits or harm? *Eur Respir Rev*. 2021;30(159):200346.
201. Sarfraz A, Sarfraz Z, Razzack AA, Patel G, Sarfraz M. Venous Thromboembolism, Corticosteroids and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb*. 2021;27:1076029621993573.
202. Tang X, Feng YM, Ni JX, Zhang JY, Liu LM, Hu K, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration*. 2021;100(2):116–26.
203. Wilson JG, Calfee CS. ARDS Subphenotypes: Understanding a Heterogeneous Syndrome. *Crit Care*. 2020;24(1):102.
204. Sinha P, Furfaro D, Cummings MJ, Abrams D, Delucchi K, Maddali M V., et al. Latent class analysis reveals COVID-19-related acute respiratory distress syndrome subgroups with differential responses to corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1274–85.

11. ANEXOS

11.1 Publicación 1

Moreno G, Rodríguez A, Sole-Violán J, Martín-Loeches I, Díaz E, Bodí M, Reyes LF, Gómez J, Guardiola J, Trefler S, Vidaur L, Papiol E, Socías L, García-Vidal C, Correig E, Marín-Corral J, Restrepo MI, Nguyen-Van-Tam JS, Torres A. Early oseltamivir treatment improves survival in critically ill patients with influenza pneumonia. *ERJ Open Res*. 2021 Mar 8;7(1):00888-2020. doi: 10.1183/23120541.00888-2020. PMID: 33718494; PMCID: PMC7938052.



ORIGINAL ARTICLE
RESPIRATORY INFECTIONS

Early oseltamivir treatment improves survival in critically ill patients with influenza pneumonia

Gerard Moreno^{1,15}, Alejandro Rodríguez^{1,15}, Jordi Sole-Violán², Ignacio Martín-Loeches³, Emili Díaz⁴, María Bodí¹, Luis F. Reyes⁵, Josep Gómez¹, Juan Guardiola⁶, Sandra Trefler¹, Loreto Vidaur⁷, Elisabet Papiol⁸, Lorenzo Socías⁹, Carolina García-Vidal¹⁰, Eudald Correig¹, Judith Marín-Corral¹¹, Marcos I. Restrepo¹², Jonathan S. Nguyen-Van-Tam¹³ and Antoni Torres¹⁴ on behalf of the GETGAG Working Group¹⁶

ABSTRACT

Background: The relationship between early oseltamivir treatment (within 48 h of symptom onset) and mortality in patients admitted to intensive care units (ICUs) with severe influenza is disputed. This study aimed to investigate the association between early oseltamivir treatment and ICU mortality in critically ill patients with influenza pneumonia.

Methods: This was an observational study of patients with influenza pneumonia admitted to 184 ICUs in Spain during 2009–2018. The primary outcome was to evaluate the association between early oseltamivir treatment and ICU mortality compared with later treatment. Secondary outcomes were to compare the duration of mechanical ventilation and ICU length of stay between the early and later oseltamivir treatment groups. To reduce biases related to observational studies, propensity score matching and a competing risk analysis were performed.

Results: During the study period, 2124 patients met the inclusion criteria. All patients had influenza pneumonia and received oseltamivir before ICU admission. Of these, 529 (24.9%) received early oseltamivir treatment. In the multivariate analysis, early treatment was associated with reduced ICU mortality (OR 0.69, 95% CI 0.51–0.95). After propensity score matching, early oseltamivir treatment was associated with improved survival rates in the Cox regression (hazard ratio 0.77, 95% CI 0.61–0.99) and competing risk (subdistribution hazard ratio 0.67, 95% CI 0.53–0.85) analyses. The ICU length of stay and duration of mechanical ventilation were shorter in patients receiving early treatment.

Conclusions: Early oseltamivir treatment is associated with improved survival rates in critically ill patients with influenza pneumonia, and may decrease ICU length of stay and mechanical ventilation duration.



@ERSpublications

Controversy persists regarding the effectiveness of NAIs in the treatment of severe influenza due to a lack of data from RCTs. This propensity score-matched observational study reaffirms that early oseltamivir treatment is associated with better outcomes. <https://bit.ly/2KdW5AJ>

Cite this article as: Moreno G, Rodríguez A, Sole-Violán J, *et al.* Early oseltamivir treatment improves survival in critically ill patients with influenza pneumonia. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00888-2020 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00888-2020>].



This article has supplementary material available from openres.ersjournals.com

Received: 27 Nov 2020 | Accepted after revision: 7 Dec 2020

Copyright ©ERS 2021. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0.

Introduction

Influenza is one of the leading causes of mortality from infectious diseases worldwide, resulting in an estimated 300 000–645 000 deaths in adults each year [1]. Up to a third of adults hospitalised with influenza require admission to an intensive care unit (ICU), of whom >60% require mechanical ventilation, frequently due to viral pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) [2], with a resulting mortality rate of up to 30% [3]. Beyond supportive therapy, neuraminidase inhibitors (NAIs) are the first-line option for severe influenza [4–6]. Both the US Centers for Disease Control and Prevention and the World Health Organization recommend oseltamivir for patients hospitalised with severe, progressive, complicated influenza or for those at risk of developing complications. However, the timing of antiviral treatment may be critical in improving outcomes, as reports indicate that starting antivirals within 48 h of symptom onset can reduce mortality [7]. Thus, the mainstay of therapy for patients with severe influenza is the initiation of antiviral treatment as soon as possible after the onset of illness [8].

In the absence of strong evidence from randomised controlled trials (RCTs) involving critically ill patients, clinical knowledge relies on extrapolation from observational studies, which currently suggest that the effectiveness of NAIs is greatest when they are started within 48 h of symptom onset [3, 9–11]. A large meta-analysis, which included 5103 critically ill adults with influenza A(H1N1)pdm09, found a reduction in mortality of 38% in those receiving early NAI compared with those receiving treatment later [12]. However, this study has been widely criticised due to the high risk of biases [13, 14].

There has been a long-standing debate regarding the role and benefit of NAIs in the treatment of influenza. Current evidence suggests that the effect of NAIs on mortality depends on the population being treated and the clinical setting [15]. However, ethical constraints limit the ability to randomise severely ill patients and obtain the highest level of evidence from RCTs in intensive care settings. Therefore, to strengthen the evidence base, new observational studies need to focus on reducing biases and improving the quality of observational data.

In this study, we evaluated the association between early oseltamivir treatment and ICU mortality compared with later treatment in critically ill patients with influenza pneumonia. Our approach aimed to account for the biases present in previous observational studies.

Materials and methods

Study design

This was a retrospective analysis of prospectively collected data from subjects admitted to 184 ICUs in Spain (>50% of the country's ICUs) between June 2009 and April 2018. Data were obtained from a nationwide registry created by the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). The information was recorded either by the attending physician or obtained by reviewing clinical case notes, laboratory data and radiological records. All consecutive cases admitted to an ICU who met the entry criteria were enrolled. The study was approved by the Ethics Committee of Joan XXIII University Hospital (Tarragona, Spain) (approval 11809). All data were anonymised, allowing the requirement for informed consent to be waived. The ICU admission criteria and treatment decisions were not standardised between the centres, and were left to the discretion of the attending physicians in accordance with the recommendations of the SEMICYUC [16].

Affiliations: ¹Critical Care Dept, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, URV/IISPV/CIBERES, Tarragona, Spain. ²Critical Care Dept, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, CIBERES, Las Palmas de Gran Canaria, Spain. ³Dept of Anaesthesia and Critical Care, St James's University Hospital, Trinity Centre for Health Sciences, Multidisciplinary Intensive Care Research Organisation (MICRO), Dublin, Ireland. ⁴Critical Care Dept, Hospital Parc Taulí, CIBERES, Sabadell, Spain. ⁵Microbiology Dept, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia. ⁶Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of Louisville and Robley Rex VA Medical Center, Louisville, KY, USA. ⁷Critical Care Dept, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain. ⁸Critical Care Dept, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain. ⁹Critical Care Dept, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Spain. ¹⁰Infectious Diseases, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain. ¹¹Critical Care Dept, Hospital Del Mar, Research Group in Critical Disorders (GREPAC), IMIM, Barcelona, Spain. ¹²South Texas Veterans Health Care System, University of Texas Health Sciences at San Antonio, San Antonio, TX, USA. ¹³Health Protection and Influenza Research Group, Epidemiology and Public Health, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK. ¹⁴Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERES, Barcelona, Spain. ¹⁵These authors contributed equally. ¹⁶GETGAG Study Group Investigators are listed in the supplementary material.

Correspondence: Gerard Moreno, Critical Care Dept, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, URV/IISPV/CIBERES, C/ Dr Mallfrè Guasch 4, Tarragona 43005, Spain. E-mail: murenu77@hotmail.com

Subjects

The inclusion criteria were: patients admitted to an ICU with a severe acute respiratory infection [17], acute respiratory failure, radiological findings consistent with pneumonia and microbiological confirmation of influenza A or B by reverse transcription (RT)-PCR at ICU admission, and receipt of oseltamivir prior to ICU admission. Nasopharyngeal swab specimens were collected at admission and lower respiratory tract secretions were also obtained in intubated patients. The exclusion criteria were: children <15 years old, patients with missing data (about antiviral therapy or the start of antiviral therapy, time from symptom onset to hospital and ICU admission, or incomplete follow-up), patients without pneumonia and those with an ICU length of stay <48 h.

Data collection

The following information was collected at and during ICU admission (supplementary table S1): demographic data, comorbidities, time from illness onset to hospital admission, time to first dose of antiviral delivery and dosage of oseltamivir, time from hospital admission to ICU admission, complications during the ICU stay, and microbiological, laboratory and chest radiological findings. Illness severity was determined with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, which was calculated for all patients within the first 24 h of ICU admission. Organ failure was assessed using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score.

Study definitions

Two treatment groups were defined: 1) the early oseltamivir group (who received oseltamivir within 2 days of symptom onset) and 2) the later oseltamivir group (who received oseltamivir after 2 days since symptom onset).

Primary viral pneumonia was defined as acute respiratory failure and the presence of pulmonary infiltrates on chest radiography in combination with a positive RT-PCR test result for influenza and negative respiratory and blood bacterial cultures during the acute phase of infection [18]. Community-acquired respiratory co-infection (CARC) or bacterial co-infection was defined as any infection diagnosed within the first 2 days of hospitalisation by isolation of respiratory or blood cultures positive for bacteria/fungi during ICU admission [19]. All remaining definitions are summarised in the supplementary material.

Outcomes

The primary outcome was to investigate the association between early oseltamivir treatment and ICU mortality compared with later treatment. Secondary outcomes were to analyse: 1) factors associated with later oseltamivir administration, 2) ICU length of stay in the two treatment groups and 3) duration of mechanical ventilation in survivors in the two treatment groups.

Statistical analysis

Discrete variables are expressed as count (percentage), while continuous variables are presented as median (interquartile range (IQR)). For the demographic and clinical characteristics, differences between the groups were assessed with the Chi-squared test and Fisher's exact test for categorical variables or the t-test or Mann-Whitney U-test for continuous variables. Time zero of follow-up was ICU admission. To avoid immortal time bias, we controlled for internal left-truncation in the data from patients who initiated oseltamivir treatment after this time-point. Thus, all patients have initiated oseltamivir at time zero of the follow-up. Data from patients with ICU length of stay <48 h were also left-truncated to ensure that the effect of treatment exposure was guaranteed. A binary logistic regression was used to analyse the factors associated with later oseltamivir initiation. In the unmatched cohort, a multiple logistic regression analysis was performed to evaluate the association between early oseltamivir treatment and ICU mortality. The results of these analyses are presented as the odds ratio with 95% confidence interval. Model integrity was tested using standard diagnostic statistics, and plots and the goodness of fit for each model were assessed for all outcomes with the Hosmer-Lemeshow test.

Propensity score matching was used to address confounding by indication when investigating treatment effects [20, 21]. A 2:1 matched analysis without replacement and with a caliper of 0.2 was performed using an optimal matching algorithm between patients in the early and later oseltamivir treatment groups using estimated propensity scores. To predict the likelihood of treatment, we performed a multivariate logistic regression analysis regularised by the lasso method that included all the covariates. For the matched set, we used two types of survival models: a Cox proportional hazards model applied to a cause-specific hazard (CSH) function and a competing risk analysis using a Fine-Gray model [22–24]. Models were constructed for a 60-day follow-up. The CSH model considered ICU discharge as a censoring event, allowing the interpretation of aetiological relationships between early oseltamivir use and patient outcomes. The results are presented as the hazard ratio (HR) with 95% confidence interval. The competing

risk analysis was performed by treating ICU mortality and discharge as competing events [13, 25]. The Fine-Gray model calculates the probability of any event (death or discharge) at time t based on the assumption that no other event has occurred and, therefore, it can be used to predict events. This procedure was performed using a subdistribution hazard function (subdistribution HR (sHR)). Cumulative incidences were plotted for early *versus* later oseltamivir treatment and for both competing events. We checked the proportional hazards assumption model and the proportionality of the subdistribution from the Fine-Gray model. No violations were found.

Data analysis was performed with SPSS version 24 (IBM, Armonk, NY, USA), except for the survival models, for which R version 3.6 (cran.r-project.org) was used.

Results

During the study period, 4175 patients were admitted to an ICU for severe influenza. Among them, 2124 met the inclusion criteria of this study (figure 1).

Baseline characteristics

The median (IQR) age of the cohort was 54 (43–65) years and 1299 (61.2%) were male. The most frequent underlying chronic disease was obesity ($n=675$ (31.8%)), followed by chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ($n=393$ (18.5%)). The median (IQR) APACHE II and SOFA scores were 16 (11–21) and 6 (4–8), respectively. Regarding the influenza strain, influenza A(H1N1)pdm09 was the most frequently isolated ($n=1533$ (72.2%)), followed by influenza A(H3N2) ($n=336$ (15.8%)) and influenza B ($n=148$ (7%)). The remaining strains ($n=107$ (5%)) were nontypeable influenza A. Only 308 (14.5%) patients in the full cohort had been vaccinated against influenza.

All patients were diagnosed with influenza-related pneumonia, of whom 1586 (74.7%) had primary viral pneumonia and 538 (25.3%) had CARC. The median (IQR) number of lobes showing pulmonary infiltrates on chest radiographs was 2 (2–4). The rate of invasive mechanical ventilation was 59.1%, with 618 (29.1%) patients receiving prone therapy. At ICU admission, septic shock was frequent ($n=1157$ (54.5%)) and 611 (28.7%) patients developed acute renal failure. All patients received oseltamivir before ICU admission (supplementary figure S1) and early oseltamivir treatment was administered in 529 (24.9%) patients.

Factors associated with later oseltamivir initiation

Before the propensity score matching, a multivariate logistic regression analysis was performed in the unmatched cohort to determine the factors associated with later antiviral therapy. The baseline

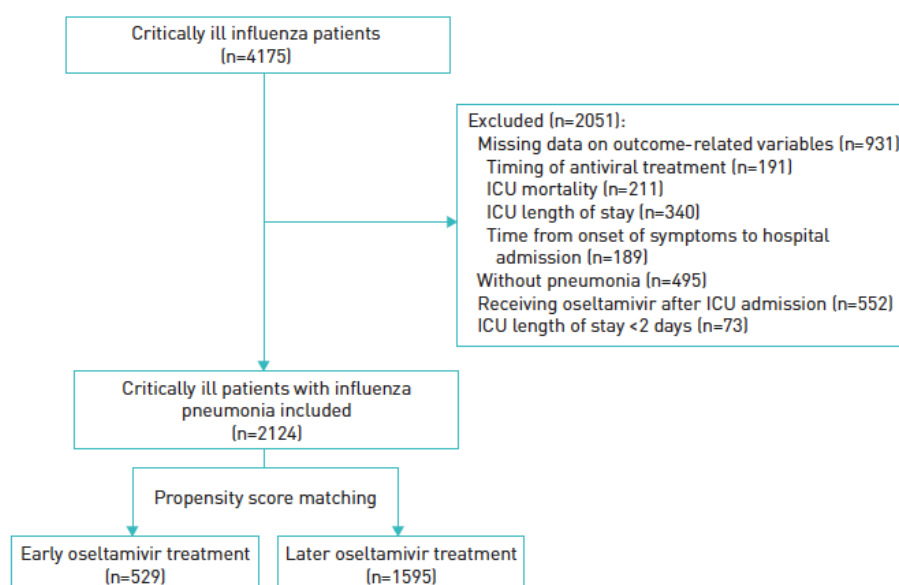


FIGURE 1 Study flowchart. ICU: intensive care unit. The early treatment group comprised patients who received oseltamivir within the first 2 days of illness onset. The later treatment group comprised patients who received oseltamivir after 2 days since illness onset.

demographic factors included in the model were age, immunosuppression, asthma, COPD, congestive heart failure and obesity. The only variable associated with later oseltamivir treatment was obesity (OR 1.49, 95% CI 1.18–1.87; $p=0.01$) (supplementary table S2).

Mortality analysis

The overall ICU mortality rate was 21.3%. Despite the absence of significant differences, there was a trend towards a lower mortality rate with early oseltamivir treatment compared with later treatment in the subgroups based on age and severity of illness (except for those extremely ill with an APACHE II score >30), as shown in supplementary figures S2 and S3. In the unmatched cohort, there were significant differences between survivors and nonsurvivors (supplementary table S3). The multivariate logistic regression analysis was adjusted for age, sex, APACHE II and SOFA scores, chronic kidney disease, immunosuppression, pregnancy, number of pulmonary infiltrates, mechanical ventilation, acute renal failure, septic shock, CARC, ventilator-associated pneumonia, oseltamivir treatment duration, and adjuvant corticosteroid treatment. It revealed a significant association between early oseltamivir treatment and lower ICU mortality compared with later treatment (OR 0.69, 95% CI 0.51–0.95; $p=0.02$) (figure 2).

Propensity score matching was performed by matching 529 patients in the early oseltamivir treatment group with 1058 patients in the later oseltamivir treatment group. Table 1 shows the baseline characteristics and complications at ICU admission of the unmatched and matched cohorts. The study groups were well balanced in terms of demographic characteristics, severity of illness, comorbidities and complications at ICU admission (table 1 and supplementary figure S4). The median time from hospital to ICU admission was 1 day in both groups. However, this median time showed a statistically significant difference between the groups, being longer in the early oseltamivir treatment group. The ICU mortality rate was significantly different between the early and later oseltamivir treatment groups in the propensity score-matched cohort (19.1% versus 24.6%; $p=0.01$). ICU length of stay and duration of mechanical ventilation were both significantly reduced by early oseltamivir treatment compared with later treatment (median (IQR) 8 (4–16) versus 10 (5–21) days and 5.7 (2.7–12) versus 8 (3–18) days, respectively).

The effect of early oseltamivir treatment on overall mortality was evaluated using the CSH model. There was a significant difference in the 60-day mortality rate between the groups. A forest plot showing the effects of different clinical variables included in the model (supplementary figure S5) demonstrated the

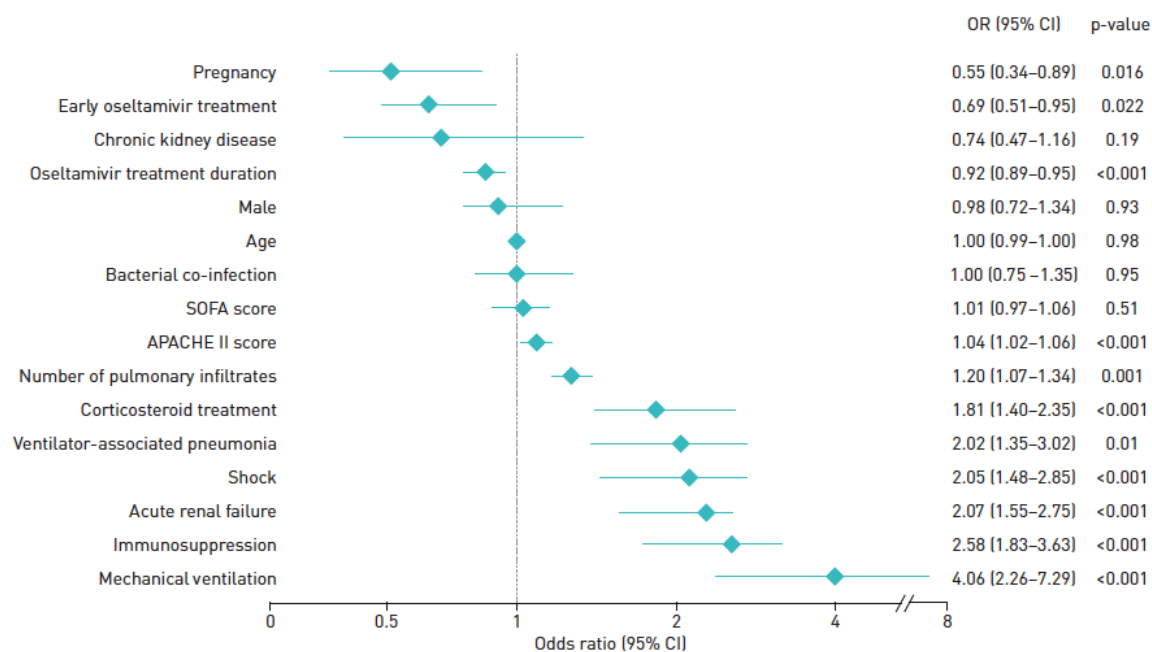


FIGURE 2 Multivariate logistic regression analysis for factors associated with intensive care unit mortality in the unmatched cohort. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

TABLE 1 Baseline characteristics of the unmatched and propensity score-matched groups of patients[#]

	Unmatched cohort				Matched cohort			
	Early oseltamivir	Later oseltamivir	SMD	p-value	Early oseltamivir	Later oseltamivir	SMD	p-value
Demographic characteristics								
Age years	57 (46–68)	52 (42–63)	0.2309	<0.001	57 (46–68)	56 (46–67)	0.0159	0.49
Male	325 (61.4)	974 (61.1)		0.92	325 (61.4)	657 (61.7)		0.84
Disease severity								
APACHE II score	16 (12–23)	15 (11–21)	0.1941	<0.001	16 (12–23)	17 (12–22)	0.0011	0.52
SOFA score	6 (4–9)	6 (4–8)		0.38	6 (4–9)	6 (4–8)		0.56
Pulmonary infiltrates			–0.1931	<0.001			–0.0025	0.78
≤2	328 (62.0)	780 (48.9)			328 (62.0)	647 (61.1)		
>2	201 (38.0)	815 (51.1)			201 (38.0)	411 (38.9)		
Disease timeframe								
Time from symptom onset to hospital admission days	2 (1–2)	5 (3–6)		<0.001	2 (1–2)	4 (3–6)		<0.001
Time from symptom onset to oseltamivir initiation days	2 (1–2)	5 (4–7)		<0.001	2 (1–2)	5 (4–7)		<0.001
Time from hospital admission to ICU admission days	1 (1–2)	1 (1–2)		0.002	1 (1–2)	1 (1–1)		0.04
Time from symptom onset to ICU admission days	3 (2–4)	6 (5–8)		<0.001	3 (2–4)	6 (4–8)		<0.001
Laboratory data								
White blood cell count ×10 ⁹ L ⁻¹	9.1 (4.7–13.7)	6.9 (3.9–11.2)		<0.001	9.1 (4.7–13.7)	7.4 (4.0–12.3)		<0.001
Creatinine mg·mL ⁻¹	1 (0.7–1.5)	0.9 (0.7–1.4)		0.05	1 (0.7–1.5)	1 (0.7–1.6)		0.36
Urea mg·mL ⁻¹	45 (30–72)	41 (28–67)		0.33	45 (30–72)	48 (31–77)		0.13
Underlying conditions								
Any comorbidity	401 (75.8)	1099 (68.9)		0.003	401 (75.8)	738 (69.7)		0.01
Asthma	62 (11.7)	103 (6.4)	0.1634	<0.001	62 (11.7)	100 (9.4)	0.0704	0.18
COPD	116 (21.9)	277 (18.1)		0.02	116 (21.9)	204 (19.3)		0.24
Congestive heart failure	81 (15.3)	148 (17.4)	0.1673	<0.001	81 (15.3)	138 (13.0)	0.0629	0.24
Chronic kidney disease	44 (8.3)	128 (8.0)		0.90	44 (8.3)	107 (10.1)		0.28
Haematological disease	49 (9.3)	112 (7.0)		0.11	49 (9.3)	101 (9.5)		0.92
Immunosuppression	89 (16.8)	174 (10.9)	0.1579	<0.001	89 (16.8)	160 (15.1)	0.0454	0.42
Obesity	132 (24.9)	543 (34.0)	–0.2098	<0.001	132 (24.9)	261 (24.6)	0.0065	0.95
Pregnancy	54 (10.2)	182 (11.4)		0.49	54 (10.2)	131 (12.3)		0.23
HIV/AIDS	10 (1.9)	40 (2.5)		0.52	10 (1.9)	31 (2.9)		0.28
Neuromuscular disease	15 (2.8)	39 (2.5)		0.73	15 (2.8)	23 (2.1)		0.52
Autoimmune disease	17 (3.2)	65 (4.0)		0.44	17 (3.2)	51 (4.8)		0.17
Complications								
Acute renal failure	154 (29.1)	457 (28.6)		0.88	154 (29.1)	358 (33.8)		0.06
Mechanical ventilation [¶]	420 (79.4)	1289 (80.2)		0.51	420 (79.4)	869 (82.1)		0.21
Septic shock	294 (55.6)	863 (54.1)		0.59	294 (55.6)	608 (57.4)		0.50
Bacterial co-infection	144 (27.2)	394 (24.7)		0.27	144 (27.2)	308 (29.1)		0.46
Treatment								
Oseltamivir treatment duration days	7 (5–10)	8 (6–10)		<0.001	7 (5–10)	8 (5–10)		0.02
Adjuvant corticosteroids	209 (39.5)	598 (37.5)		0.43	209 (39.5)	407 (38.4)		0.72
Antibiotic combination	439 (82.9)	1398 (87.6)		0.008	439 (82.9)	919 (86.8)		0.05
Outcomes								
ICU length of stay days [*]	8 (4–16)	10 (5–21)		<0.001	8 (4–16)	10 (5–21)		<0.001
Duration of mechanical ventilation days [*]	5.7 (2.7–12)	7 (2.3–16)		<0.001	5.7 (2.7–12)	8 (3–18)		<0.001
ICU mortality	101 (19.1)	351 (22.0)		0.17	101 (19.1)	261 (24.6)		0.01

Data are presented as median (interquartile range) or n (%), unless otherwise stated. SMD: standardised mean difference; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ICU: intensive care unit. [#]: unmatched cohort n=2124 (early oseltamivir n=529; later oseltamivir n=1595) and matched cohort n=1587 (early oseltamivir n=529; later oseltamivir n=1058); [¶]: noninvasive and invasive mechanical ventilation; ^{*}: only in survivors.

significant protective effect of early oseltamivir treatment (HR 0.77, 95% CI 0.61–0.99; p=0.03). A CSH model for ICU discharge also showed beneficial effects of early oseltamivir treatment (HR 1.21, 95% CI 1.07–1.36; p=0.002) (supplementary figure S6). Additionally, we performed a competing risk analysis to compare the probability of event with the probability of being discharged from hospital (figure 3 and

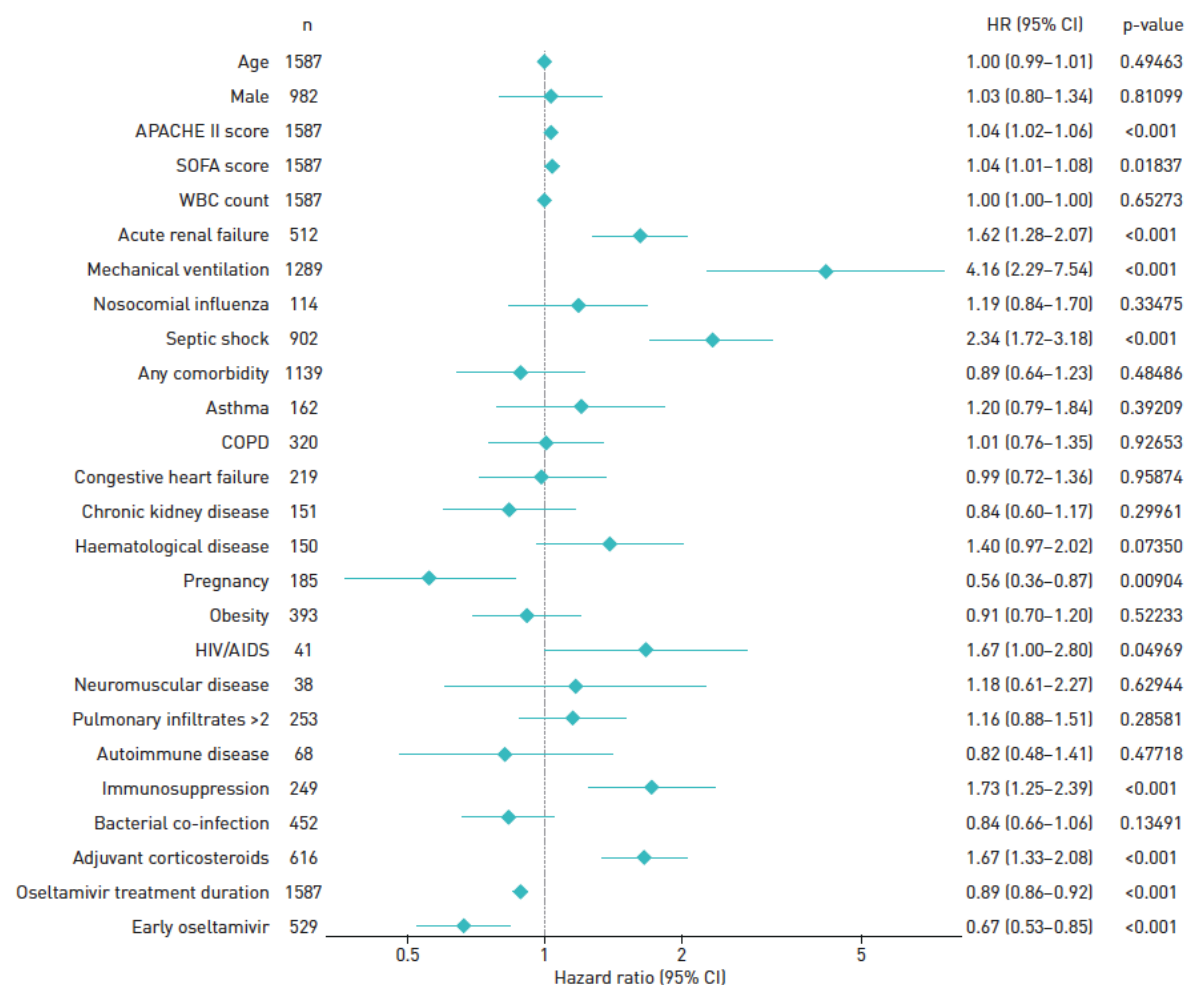


FIGURE 3 Forest plot of the competing risks analysis for the association of early oseltamivir treatment and 60-day intensive care unit mortality. APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; WBC: white blood cell; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

supplementary figure S7). Models were adjusted for age, sex, APACHE II and SOFA scores, white blood cell count, acute renal failure, mechanical ventilation, nosocomial influenza, septic shock, presence of any comorbidity, asthma, COPD, congestive heart failure, chronic kidney disease, haematological disease, pregnancy, obesity, HIV/AIDS, neuromuscular disease, pulmonary infiltrates (more than two lobes involved), autoimmune disease, immunosuppression, bacterial co-infection, adjuvant corticosteroids, and oseltamivir treatment duration. The predicted survival curves showed that early oseltamivir treatment was associated with a significantly lower probability of ICU mortality (sHR 0.67, 95% CI 0.53–0.85; $p < 0.001$) and a higher probability of ICU discharge (sHR 1.28, 95% CI 1.13–1.44; $p < 0.001$) compared with later treatment (figure 4).

Discussion

Early oseltamivir treatment in critically ill adults with influenza pneumonia was significantly associated with a reduction of 33% in ICU mortality compared with later treatment. This association was evident in a large, broadly representative sample of critically ill patients with pandemic and seasonal influenza after adjusting for disease severity and controlling for confounders and other time biases. Furthermore, the effect was consistently seen across a broad range of analytical approaches, adding substantial robustness to the overall findings.

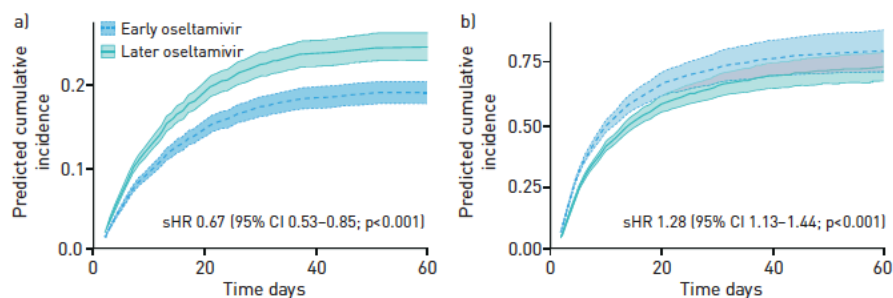


FIGURE 4 Survival plots of 60-day intensive care unit (ICU) mortality rates from the competing risk analysis between the early and later oseltamivir treatment groups: a) predicted cumulative incidence of ICU mortality for both treatment groups and b) predicted cumulative incidence of being discharged alive from the ICU. sHR: subdistribution hazard ratio. sHRs are adjusted for age, sex, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, Sequential Organ Failure Assessment scores, white blood cell count, acute renal failure, mechanical ventilation, nosocomial influenza, septic shock, presence of any comorbidity, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, chronic kidney disease, haematological disease, pregnancy, obesity, HIV/AIDS, neuromuscular disease, pulmonary infiltrates (more than two lobes involved), autoimmune disease, immunosuppression, bacterial co-infection, adjuvant corticosteroids, and oseltamivir treatment duration.

Our findings are consistent with those of several observational studies on the effectiveness of NAIs published since the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic [3, 9, 26, 27]. LEE *et al.* [28] reported that NAI treatment (predominantly oseltamivir) was independently associated with survival in hospitalised patients (with a low proportion of critically ill patients), with the highest benefit observed when treatment was started within the first 2 days of illness onset (HR 0.20, 95% CI 0.12–0.32). However, there was also benefit with treatment within 3–5 days compared with no treatment. This observation was made after carefully controlling for confounding factors and immortal time bias. MUTHURI *et al.* [12] performed a large meta-analysis of individual participant data which included 5103 adults with influenza A(H1N1)pdm09 admitted to an ICU. They found a reduction in mortality of 38% in those receiving early NAI compared with those receiving treatment later. Despite controlling for potential biases related to the timing of therapy and death, the study has been widely criticised due to the high risk of selection biases, possible confounding by indication, and possible immortal time bias [13, 14].

Most previous studies have focused only on influenza A(H1N1)pdm09. Recently, LYTRAS *et al.* [29] published data from 1330 adults in ICUs with severe influenza. They observed a 30% reduction in mortality with early oseltamivir treatment compared with later therapy among patients with influenza A (H3N2), although this benefit was not found in patients with influenza B or A(H1N1), suggesting that the effectiveness of oseltamivir may vary between influenza viral strains. However, the authors did not adjust for baseline severity (e.g. APACHE II or SOFA scores), which is important for predicting mortality. In addition to using mechanically ventilated patients as a marker of severity, it is very important to adjust for severity given that patients can develop pneumonia, ARDS, septic shock and multiorgan failure [30]. In our study, after accounting for this severity and other confounding factors with propensity score matching, we observed a clear association between early oseltamivir therapy and lower ICU mortality for the different virus strains, predominantly influenza A(H1N1)pdm09. It is noteworthy that the mortality rate in the study of LYTRAS *et al.* [29] was 46% compared with the ICU mortality rate of 21.3% in our study. Moreover, LYTRAS *et al.* [29] did not mention any possible complications during the ICU stay that could explain the high mortality rate. This might be the reason for the differences with our results regarding the usefulness of early oseltamivir treatment for the different types of influenza strains. Data from the FluSurv-NET indicated that influenza A and B resulted in similar morbidity and mortality rates among hospitalised patients; therefore, therapeutic intervention should not be influenced by the type of influenza virus [31].

Early oseltamivir treatment appeared to be beneficial in our study, based on multiple analytical approaches. This suggests that patients with severe influenza pneumonia should be treated immediately based on clinical suspicion during influenza epidemics, without waiting for a diagnostic confirmation. This is in line with current guidance and expert reviews that recommend starting treatment as soon as possible [4, 7, 8, 16]. Even in the cases of delayed hospital admission, oseltamivir should be initiated promptly because viral shedding may be prolonged in severe or potentially fatal cases [32–34]. This was observed by MUTHURI *et al.* [12], who reported that mortality was reduced in ICU patients when treatment was commenced late (*versus* no treatment). Moreover, virological studies have found a strong correlation

between viral replication, clinical symptoms and disease severity [35]. Despite these recommendations, the rate of early antiviral treatment remains low, ranging from 17% to 33.7% in previous reports [9, 12, 29, 36, 37]. Indeed, when influenza is circulating in the community, it is suggested that early NAI treatment should be emphasised for outpatients who are at risk or present with severe disease, while hospitalised patients should be treated promptly without waiting for influenza test results [38, 39]. Some studies have suggested that the delayed initiation of antiviral therapy may contribute to increased illness severity and worse clinical outcomes [36, 40]. Early NAI therapy has been associated with a substantially decreased length of hospital stay [37, 41]. We also observed this in our study, as early oseltamivir treatment was associated with an increased probability of being discharged alive from the ICU and shorter durations of mechanical ventilation and ICU stays.

We noted that obesity was the only variable independently associated with the later initiation of oseltamivir treatment. Although critically ill obese patients might not have increased mortality, there may be an association between obesity and a higher consumption of ICU resources [42]. Thus, oseltamivir treatment should be immediately started based on a clinical suspicion of influenza in patients at risk of developing complications without waiting for virological confirmation, especially in obese patients who are at risk of receiving antiviral treatment later.

This is one of the largest observational studies of critically ill patients with both pandemic and seasonal influenza pneumonia. We evaluated the effectiveness of early oseltamivir treatment by carefully controlling for important confounders by propensity score matching, as well as for immortal time bias and competing risks. The study was also performed in multiple centres that provided data about influenza type and time from symptom onset to treatment. Therefore, this study improves on previous investigations by addressing the issues of those earlier studies.

However, we must acknowledge some limitations of our study. First, we did not review the duration of viral shedding or the appearance of drug-resistant viral strains in the groups. Fortunately, the incidence of oseltamivir resistance has remained low since the emergence of influenza A(H1N1)pdm09 [5]. Nevertheless, antiviral resistance should be an area for concern and must be considered in patients with immunosuppression or severe disease. Second, we did not collect data on oseltamivir side-effects or adjustment for patients with kidney failure and/or kidney replacement therapy. Oseltamivir is generally well tolerated, with the most common side-effects being gastrointestinal (*e.g.* nausea and vomiting). Evidence also suggests that drug clearance is significantly reduced in patients receiving kidney replacement therapy, necessitating dose adjustments. Third, the high number of excluded patients can result in attrition bias. However, there were no clinically relevant differences between the included and excluded patients in terms of age, illness severity and comorbidities. Fourth, despite effectively addressing several known potential biases, the nature of the observational study design meant that residual confounding and bias could have remained. However, the propensity score matching analysis should have balanced the population and observed confounders, and should have yielded the best evidence to date for physicians in the absence of firm data from RCTs.

In conclusion, among critically ill adults with influenza pneumonia, early oseltamivir therapy compared with later treatment was associated with improved survival rates and a considerable reduction in the use of healthcare resources, as evidenced by the reduced durations of both mechanical ventilation and ICU stay.

Acknowledgements: The authors thank Michael Maudsley and Tasneem Ahmed (University of Barcelona, Barcelona, Spain) for editing the manuscript in English, and the GETGAG working group.

Support statement: This study was supported, in part, by grants from the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Ricardo Barri Casanovas Foundation. The study sponsors had no role in the study design, data collection, analysis or interpretation, or the writing of the report. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

Author contributions: G. Moreno, A. Rodríguez, J. Sole-Violán, I. Martín-Loeches, E. Díaz and A. Torres conceived and designed the study. All authors, apart from M.I. Restrepo, L.F. Reyes, J. Gómez, C. García-Vidal, E. Correig and J.S. Nguyen-Van-Tam, contributed to the acquisition and local preparation of the constituent database. G. Moreno, A. Rodríguez, E. Correig, S. Treffer, I. Martín-Loeches, E. Díaz and J. Gómez contributed to the database creation and standardisation, the design of statistical analyses, and data analysis. G. Moreno, A. Rodríguez, L.F. Reyes, J.S. Nguyen-Van-Tam, J. Sole-Violán, E. Díaz, M. Bodí, S. Treffer, J. Gómez, J. Guardiola, E. Correig, A. Torres, J. Marín-Corral, M.I. Restrepo, L. Vidaur, E. Papiol, L. Socias, C. García-Vidal and I. Martín-Loeches made important intellectual contributions, actively participated in the interpretation of the data and wrote the paper. All authors contributed to the critical review of the paper for important intellectual content and approved the final manuscript. The corresponding author (G. Moreno) had full access to all the study data and had the final responsibility for the decision to submit for publication.

Conflict of interest: G. Moreno has nothing to disclose. A. Rodríguez has nothing to disclose. J. Sole-Violán has nothing to disclose. I. Martín-Loeches has nothing to disclose. E. Díaz has nothing to disclose. M. Bodí has nothing to disclose.

L.F. Reyes has nothing to disclose. J. Gómez has nothing to disclose. J. Guardiola has nothing to disclose. S. Trefler has nothing to disclose. L. Vidaur has nothing to disclose. E. Papiol has nothing to disclose. L. Socías has nothing to disclose. C. García-Vidal reports grants and other support from Gilead Science and Merck Sharp & Dohme, and other support from Novartis, Pfizer, Janssen and Lilly, outside the submitted work. E. Correig has nothing to disclose. J. Marín-Corral has nothing to disclose. M.I. Restrepo has nothing to disclose. J.S. Nguyen-Van-Tam reports grants from F. Hoffmann-La Roche, outside the submitted work. He was seconded to the Dept of Health and Social Care (DHSC) England in 2017; the views in this article are those of the authors and not necessarily those of the DHSC. A. Torres has nothing to disclose.

References

- 1 Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, *et al*. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018; 391: 1285–1300.
- 2 Herold S, Becker C, Ridge KM, *et al*. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J* 2015; 45: 1463–1478.
- 3 Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, *et al*. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1140–1149.
- 4 Fry AM, Riley LE, McGeer A, *et al*. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2018; 68: e1–e47.
- 5 Mc Mahon A, Martín-Loeches I. The pharmacological management of severe influenza infection “existing and emerging therapies”. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 81–95.
- 6 O’Sullivan S, Torres A, Rodríguez A, *et al*. Influenza management with new therapies. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26: 215–221.
- 7 US Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. 2020. www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm Date last accessed: December 23, 2020.
- 8 Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Improvement in the survival rates of extracorporeal membrane oxygenation-supported respiratory failure patients: a multicenter retrospective study in Korean patients. *Crit Care* 2019; 23: 1–11.
- 9 Louie JK, Yang S, Acosta M, *et al*. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1198–1204.
- 10 Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 959–963.
- 11 Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, *et al*. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1) pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016; 10: 192–204.
- 12 Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, *et al*. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 395–404.
- 13 Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S. Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Crit Care* 2005; 10: 1–6.
- 14 Wolkewitz M, Schumacher M. Survival biases lead to flawed conclusions in observational treatment studies of influenza patients. *J Clin Epidemiol* 2017; 84: 121–129.
- 15 Louie JK, Lampiris H. Treating influenza with neuraminidase inhibitors what is the evidence? *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1899–1900.
- 16 Rodríguez A, Álvarez-Rocha L, Sirvent JM, *et al*. Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit. *Med Intensiva* 2012; 36: 103–137.
- 17 Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, *et al*. Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ* 2018; 96: 122–128.
- 18 Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, *et al*. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1470–1482.
- 19 Martín-Loeches I, Schultz MJ, Vincent JL, *et al*. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med* 2017; 43: 48–58.
- 20 Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46: 399–424.
- 21 Austin PC, Stuart EA. Optimal full matching for survival outcomes: a method that merits more widespread use. *Stat Med* 2015; 34: 3949–3967.
- 22 Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 496–509.
- 23 Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 244–256.
- 24 Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation* 2016; 133: 601–609.
- 25 Jones M, Fowler R. Immortal time bias in observational studies of time-to-event outcomes. *J Crit Care* 2016; 36: 195–199.
- 26 Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, *et al*. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880–1887.
- 27 Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, *et al*. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One* 2009; 4: 1–7.
- 28 Lee N, Leo YS, Cao B, *et al*. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J* 2015; 45: 1642–1652.

- 29 Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, *et al*. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza: a multiseason cohort study. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1896–1902.
- 30 Martin-Loeches I, Díaz E, Vidaur L, *et al*. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15: 1–11.
- 31 Su S, Chaves SS, Perez A, *et al*. Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 252–255.
- 32 Khoury J, Szwarcwort M, Kra-oz Z, *et al*. Duration of viral shedding and factors associated with prolonged shedding among inpatients with influenza treated with oseltamivir: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 319–323.
- 33 Hu Y, Lu S, Song Z, *et al*. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet* 2013; 381: 2273–2279.
- 34 Ling LM, Chow AL, Lye DC, *et al*. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 963–969.
- 35 Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, *et al*. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 775–785.
- 36 Yu H, Feng Z, Uyeki TM, *et al*. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 457–465.
- 37 Dou L, Reynolds D, Wallace L, *et al*. Decreased hospital length of stay with early administration of oseltamivir in patients hospitalized with influenza. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2020; 4: 176–182.
- 38 Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med* 2020; 46: 315–328.
- 39 Torres A, Loeches IM, Sliq W, *et al*. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Med* 2020; 46: 153–162.
- 40 Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, *et al*. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935–1944.
- 41 Katzen J, Kohn R, Houk JL, *et al*. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: a five-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 52–58.
- 42 Díaz E, Rodríguez A, Martin-Loeches I, *et al*. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest* 2011; 139: 382–386.

11.2 Publicación 2

Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, Gomez J, Sole-Violan J, Díaz E, Bodí M, Trefler S, Guardiola J, Yébenes JC, Soriano A, Garnacho-Montero J, Socías L, Del Valle Ortíz M, Correig E, Marín-Corral J, Vallverdú-Vidal M, Restrepo MI, Torres A, Martín-Loeches I; GETGAG Study Group. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med.* 2018 Sep;44(9):1470-1482. doi: 10.1007/s00134-018-5332-4. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30074052; PMCID: PMC7095489.

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

doi: 10.1007/s00134-018-5332-4

11.3 Publicación 3

Moreno G, Carbonell R, Martin-Loeches I, Solé-Violán J, Correig I Fraga E, Gómez J, Ruiz-Botella M, Trefler S, Bodí M, Murcia Paya J, Díaz E, Vidal-Cortes P, Papiol E, Albaya Moreno A, Sancho Chinesta S, Socías Crespi L, Lorente MDC, Loza Vázquez A, Vara Arlanzon R, Recio MT, Ballesteros JC, Ferrer R, Fernandez Rey E, Restrepo MI, Estella Á, Margarit Ribas A, Guasch N, Reyes LF, Marín-Corral J, Rodríguez A; COVID-19 SEMICYUC Working Group. Corticosteroid treatment and mortality in mechanically ventilated COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients: a multicentre cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021 Nov 26;11(1):159. doi: 10.1186/s13613-021-00951-0. PMID: 34825976; PMCID: PMC8617372.

Moreno et al. *Annals of Intensive Care* (2021) 11:159
<https://doi.org/10.1186/s13613-021-00951-0>

 Annals of Intensive Care

RESEARCH

Open Access

Corticosteroid treatment and mortality in mechanically ventilated COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients: a multicentre cohort study



Gerard Moreno^{1*}, Raquel Carbonell¹, Ignacio Martin-Loeches², Jordi Solé-Violán³, Eudald Correig i Fraga⁴, Josep Gómez^{1,5}, Manuel Ruiz-Botella^{1,5}, Sandra Trefler⁶, María Bodí⁶, Josefa Murcia Paya⁷, Emili Díaz⁸, Pablo Vidal-Cortes⁹, Elisabeth Papiol¹⁰, Antonio Albaya Moreno¹¹, Susana Sancho Chinesta¹², Lorenzo Socías Crespi¹³, María del Carmen Lorente¹⁴, Ana Loza Vázquez¹⁵, Rebeca Vara Arlanzon¹⁶, María Teresa Recio¹⁷, Juan Carlos Ballesteros¹⁷, Ricard Ferrer¹⁸, Elisabeth Fernandez Rey¹⁹, Marcos I. Restrepo²⁰, Ángel Estella²¹, Antonio Margarit Ribas²², Neus Guasch²², Luis F. Reyes²³, Judith Marín-Corral²⁴ and Alejandro Rodríguez⁶ on behalf of the COVID-19 SEMICYUC Working Group

Abstract

Background: Some unanswered questions persist regarding the effectiveness of corticosteroids for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. We aimed to assess the clinical effect of corticosteroids on intensive care unit (ICU) mortality among mechanically ventilated COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients.

Methods: This was a retrospective study of prospectively collected data conducted in 70 ICUs (68 Spanish, one Andorran, one Irish), including mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients admitted between February 6 and September 20, 2020. Individuals who received corticosteroids for refractory shock were excluded. Patients exposed to corticosteroids at admission were matched with patients without corticosteroids through propensity score matching. Primary outcome was all-cause ICU mortality. Secondary outcomes were to compare in-hospital mortality, ventilator-free days at 28 days, respiratory superinfection and length of stay between patients with corticosteroids and those without corticosteroids. We performed survival analysis accounting for competing risks and subgroup sensitivity analysis.

Results: We included 1835 mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS, of whom 1117 (60.9%) received corticosteroids. After propensity score matching, ICU mortality did not differ between patients treated with corticosteroids and untreated patients (33.8% vs. 30.9%; $p=0.28$). In survival analysis, corticosteroid treatment at ICU admission was associated with short-term survival benefit (HR 0.53; 95% CI 0.39–0.72), although beyond the 17th day of admission, this effect switched and there was an increased ICU mortality (long-term HR 1.68; 95% CI 1.16–2.45). The sensitivity

*Correspondence: murenu77@hotmail.com

¹ Critical Care Department, Autonomous University of Barcelona (UAB), Joan XXIII University Hospital, C/ Dr Mallafre Guasch, 4, 43005 Tarragona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

analysis reinforced the results. Subgroups of age < 60 years, severe ARDS and corticosteroids plus tocilizumab could have greatest benefit from corticosteroids as short-term decreased ICU mortality without long-term negative effects were observed. Larger length of stay was observed with corticosteroids among non-survivors both in the ICU and in hospital. There were no significant differences for the remaining secondary outcomes.

Conclusions: Our results suggest that corticosteroid treatment for mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS had a biphasic time-dependent effect on ICU mortality. Specific subgroups showed clear effect on improving survival with corticosteroid use. Therefore, further research is required to identify treatment-responsive subgroups among the mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients.

Keywords: Corticosteroids, COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome, Intensive care unit, Mortality, Invasive mechanical ventilation

Background

It has been more than a year since the devastating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) outbreak occurred, which emerged in Wuhan (China) on December 2019, and the global health issue is still a concern to resolve. As of July 2021, the World Health Organization reported more than 180 million cases and four million deaths worldwide due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) [1]. The clinical presentation ranges from asymptomatic or mild-to-severe pneumonia in which the most critical cases develop life-threatening acute respiratory distress syndrome (ARDS), requiring admission to the intensive care unit (ICU) with high rates of invasive mechanical ventilation and mortality [2].

Worldwide, corticosteroids have become the standard of care (SOC) for severe COVID-19 patients, especially in mechanically ventilated patients since the results of the RECOVERY trial [3] and the subsequent meta-analysis [4] from seven randomized clinical trials (RCTs) revealed a reduction in 28-day mortality. However, several questions remain unanswered regarding the effectiveness of corticosteroids [5, 6]. It is unclear if there are particular subsets of COVID-19 patients under mechanical ventilation with different severity of illness or ARDS degree in whom corticosteroids perhaps had less pronounced effect and caution in the use of corticosteroids should be exercised. Clinical effectiveness of corticosteroid treatment in COVID-19 patients with ARDS is still limited and conflicted by the results from some meta-analysis [7, 8] and observational data [9–11].

We hypothesize that corticosteroid use may have to be individualized for corticosteroid-responsiveness COVID-19-associated ARDS patients, recognizing patient heterogeneity according to patient characteristics, severity of the disease, timing of the illness and other complications that occur during mechanical ventilation. Therefore, the aim of this study was to determine the association of corticosteroid treatment and ICU mortality among mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients.

Methods

Study design and participants

This was a retrospective analysis of prospectively collected data of consecutive subjects admitted to 70 ICUs (68 Spanish, one Andorran, and one Irish) from February 6 to September 20, 2020. Data were collected through a registry created by the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Data were recorded using a case report form which included all information gathered from medical records, radiologic findings, and laboratory results during ICU admission. All data were de-identified, allowing the waiver of informed consent. The study was approved by the Ethics Committee board of Joan XXIII University Hospital (IRB# CEIM/066/2020). The study was registered in ClinicalTrials.gov (NCT04948242) and followed the Strobe guidelines (see Additional file 1: Table S1). The end of follow-up was completed when patients were discharged alive or deceased in ICU.

Consecutive patients older than 16 years of age were eligible for participation if admitted to one of the participating ICUs and had received invasive mechanical ventilation for COVID-19 within the first day of ICU admission (Additional file 1: Fig. S1). A COVID-19 diagnosis had to be confirmed by a positive reverse transcriptase-polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 from upper or lower respiratory tract samples [12]. The diagnosis of ARDS was fulfilled if patients had acute timing of respiratory failure within a week due to viral pneumonia and bilateral opacities on chest imaging not fully explained by cardiac failure or overload according to the Berlin definition [13]. The severity of ARDS was classified as mild, moderate and severe accordingly with partial pressure of oxygen in arterial blood to fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ratio of <300 to 200, <200 to 100, and <100 mmHg with levels of positive end-expiratory pressure (PEEP) ≥ 5 cmH_2O , respectively.

For the current analysis, we excluded patients with: (1) ICU length of stay less than 2 days, and (2) corticosteroid

use for confounding factors (patients with corticosteroids for refractory shock).

Data collection

Extracted data included demographic characteristics, comorbidities, time course of illness, treatments, laboratory, microbiologic and radiological findings, ventilatory parameters on day one of ICU admission, complications during ICU stay, and outcomes (Additional file 1: Table S2). Type of corticosteroid and duration of treatment were also recorded. Illness severity was determined with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score calculated at 24 h of ICU admission and organ failure was assessed using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score at ICU admission. Ventilatory management strategies were not standardized between centres and were left to the discretion of the attending clinician and based on SEMICYUC and National Ministry of Health recommendations, supported by international guidelines [14].

Corticosteroid treatment was defined as the administration of systemic corticosteroids within the first day of ICU admission, prescribed as adjuvant treatment for pneumonia. Patients who started corticosteroids within the 2 days before ICU admission were also considered exposed. Most patients were admitted during the first wave of the pandemic when corticosteroids were not SOC yet for severe COVID-19 patients, reason that explained why almost 40% of patients did not receive corticosteroids (Additional file 1: Fig. S2). Therefore, the decision to prescribe corticosteroids at ICU admission was based on the criteria of the attending physician based on clinical markers as well as arterial blood gas measurements. Ventilator-associated pneumonia (VAP) was diagnosed as the microbiologic confirmed pneumonia developed in ICU patients who have been mechanically ventilated for at least 48 h [15]. The remaining definitions are summarized in Additional file 1.

Outcomes

The primary outcome was all-cause ICU mortality. Secondary outcomes were in-hospital mortality, ventilator-free days at 28 days, respiratory superinfection, and length of stay (LOS) between patients with corticosteroids compared with those without corticosteroids.

Statistical analysis

No statistical sample size calculation was performed and sample size was equal to the number of patients admitted to the participating ICUs during the study period. Discrete variables were expressed as counts (percentages), while continuous variables were expressed as medians with interquartile ranges (IQR). For baselines

characteristics, differences between groups were assessed using Chi-squared and Fisher's exact tests for categorical variables or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables. Significant differences were considered if *p* values were <0.05 for a two-tailed test. Missing data were handled with multiple imputation by chained equations (Additional file 1: Table S3). All patients in the corticosteroid group initiated the treatment within the first day of ICU stay at the latest. Time zero of follow-up was ICU admission, but we discarded all patients censored within 48 h of ICU admission to avoid immortal time bias. Propensity score through Genetic matching algorithm was used to reduce treatment selection bias and balance the covariance matrix for both groups [16]. The matching was 1:1 with replacement and ties, and without calipers. Variables selected for the inclusion into the matching model were those baseline variables related to the outcome [17]. Those variables covered demographic characteristics and comorbidities, disease severity, laboratory data, organ failures and potential treatments affecting the survival (tocilizumab). Logistic regression analysis was performed to investigate the association of corticosteroids and ICU mortality in the matched cohort. These results were presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). As a complementary analysis to the main outcome, we conducted a survival analysis to investigate whether survival times were related to covariates, and estimating the effect size of a corticosteroid treatment after adjusting for potential confounders. Owing to the fact that being discharged alive has been identified as a competitive event for ICU mortality [18], the survival analysis with Cox regression was performed using a competing risks analysis through a cause-specific hazard model [19, 20]. A competing risk (discharged alive) is an event whose occurrence precludes the occurrence of the primary event of interest (ICU mortality). In survival analysis in which competing risks are present, censoring patients who have been discharge alive may be misleading as it may violate the assumption of non-informative censoring. Thus, for etiological research the proportional cause-specific hazard model is a suitable method in case of competing risks analysis. In such case, the Cox regression analysis is applied for each of the specific types of events (both ICU mortality and discharged alive) and it directly quantify the estimates hazard ratios among subjects who are actually at risk of developing the event of interest.

When the Cox model was accomplished, the proportional hazards assumption was strongly violated for corticosteroids (Additional file 1: Fig. S3). Proportional hazards may not hold over the entire time axis, but may hold approximately over shorter time periods. The effect of a time-varying covariate (corticosteroid

treatment) becomes stronger or weaker over time, which can be explored via stratification by time. Therefore, we carried out a time-dependent Cox regression using a step function to deal with non-proportional hazards. The step function consisted in a partitioning of the time axis dividing the follow-up into shorter time periods, hence the proportional hazard assumption was met within each interval of the partition [21]. We established to divide the study time frame in two intervals (at 17th of follow-up) when the proportional hazards assumption was met. The rationale behind the 17-day-step term was based on the pronounced change of case-fatality rates according with both the life-tables and the survival curves in this timeframe. With this methodology, we modelled the effect of corticosteroids on mortality in two ranges: the short and long-term. The results of time-to-event data were expressed as hazard ratios (HR) and 95% CI.

Prespecified subgroup sensitivity analysis with exploratory nature was performed with propensity score matching for each study subgroup to evaluate whether the observed effect of corticosteroids on ICU mortality was consistent across subgroups, and to assess the robustness of our findings. ICU mortality was investigated either by comparing proportions in the matched subsets and survival analysis with cause-specific hazard model. Subgroups were based on previous research as well as clinical relevance and categorized as: age (<60, ≥60), severity of ARDS (mild, moderate and severe), and time since the symptom onset to the initiation of corticosteroids (<7 days, ≥7 days). We also evaluated the subgroups of corticosteroid treatment duration (<7 days, ≥7 days) and tocilizumab (yes, no) as post hoc analysis. To account for multiplicity and avoid the potential inflation of the type I error rate as a result of multiple testing in the subgroup analysis, we used the Benjamini–Hochberg method for controlling the false discovery rate.

Ventilator-free days at 28 days were calculated as the number of days alive and free from mechanical ventilation for at least 48 h without reintubation (successful liberation) in patients who have survived 28 days after ICU admission, and for patients ventilated 28 days or more, or who died before 28 days (irrespective of ventilated status), the number of ventilator-free days was recorded at zero. Results are expressed as means and standard deviation (SD) and with a competing risks analysis using the Fine and Gray model [22].

Centre effect for ICU mortality was investigated by multilevel logistic regression analysis through a conditional random intercept model using inter-hospital variation as a random-effects variable. Regression coefficients were summarized as the variance with standard deviation (SD) and the interclass correlation coefficient

(ICC). Data analysis were done with SPSS version 24 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) and R v.3.6 (cran.r-project.org).

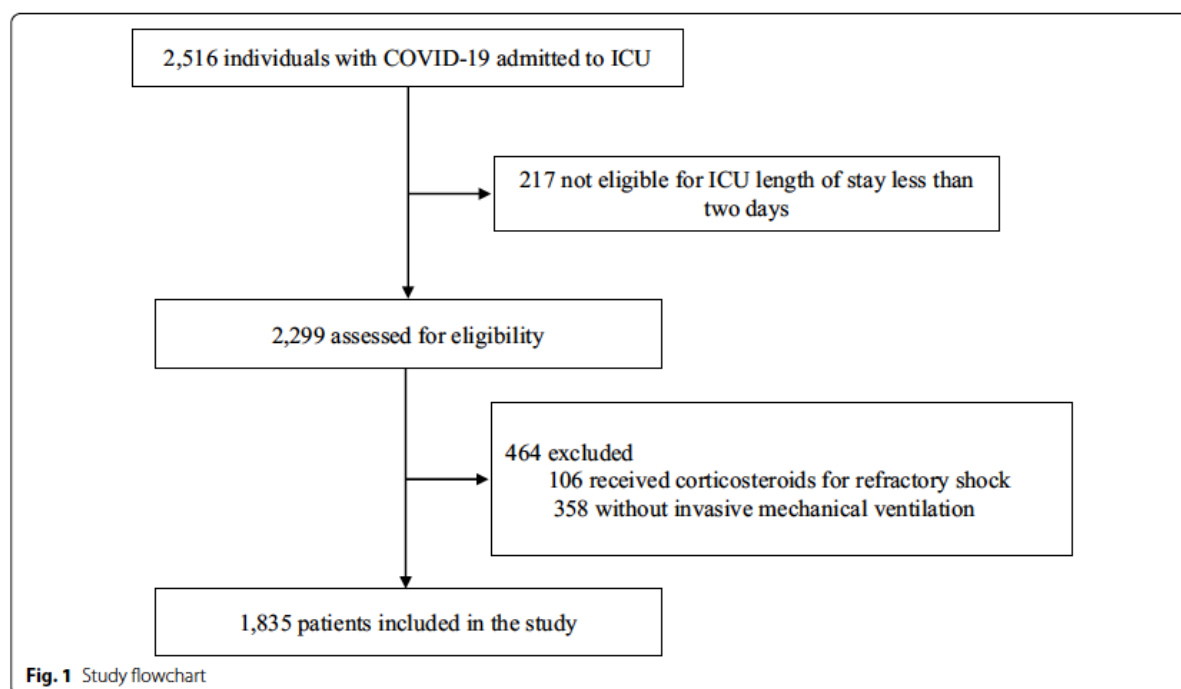
Results

Between February 6 and September 20, 2020, data from 2516 critically ill COVID-19 patients were collected. We included 1835 mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients in this analysis, of whom 1117 (60.9%) received corticosteroid treatment (Fig. 1).

Demographics and characteristics

The median age was 65 years (IQR 56–72) and 1290 (70.3%) were male. The median baseline APACHE II and SOFA scores were 15 (IQR 11–19) and 6 (IQR 4–8), respectively. The median time from symptom onset to COVID-19 diagnosis was 6 (IQR 4–8) days and the time from hospital to ICU admission was 2 (IQR 0–4) days. Almost three out of four ($n=1361$; 74.2%) patients had at least one comorbidity. The most frequent underlying condition was hypertension ($n=852$; 46.4%). All patients were intubated for acute respiratory failure, after the failure of conventional oxygen therapy ($n=278$, 15.1%), high-flow nasal cannula ($n=260$; 14.2%), or non-invasive mechanical ventilation ($n=64$; 3.5%), while the remaining ($n=1234$; 67.2%) needed invasive mechanical ventilation as the first line respiratory support due to promptly failure of the initial oxygen therapy. Within the first day of ICU admission, 476 (25.9%) were classified as mild, 933 (50.8%) as moderate, and 426 (23.2%) as severe ARDS, respectively (Additional file 1: Table S4). Patients were profoundly hypoxaemic with a median value of PaO₂/FiO₂ of 141 (IQR 98–188) mmHg and prone position was frequently used ($n=1186$; 64.6%). Lung-protective ventilation was widely implemented, with tidal volume of 6.5 (IQR 6–7) ml/kg/predicted body weight, moderate levels of PEEP (median 12 [IQR 10–14] cmH₂O), and targeted plateau pressures (median 25 [IQR 22–29] cmH₂O).

After propensity score matching, 1117 patients with corticosteroid treatment and 463 patients without corticosteroids were matched (Table 1). Several covariates were well balanced between groups and the summaries of balanced data of variables included into the matching model are shown in Additional file 1: Fig. S4. The matched cohort was appropriately well-adjusted in terms of demographic characteristics, illness severity, comorbidities (such as cardiovascular risk factors and immunosuppression status), time course of the disease, laboratory data, complications at admission (such as organ failures, myocardial dysfunction and co-infection) as well as in co-adjuvant treatments.



Details in corticosteroid use

Among patients treated with corticosteroids, methylprednisolone was the most frequently administered ($n=856/1117$, 76.6%), followed by dexamethasone ($n=247/1117$, 22.1%). The time from onset of symptoms to corticosteroids initiation was 9 (IQR 7–12) days. The duration of treatment with methylprednisolone was 5 (IQR 3–10) days, whereas dexamethasone treatment was 10 (IQR 5–10) days (Table 2). In the multivariable analysis, factors independently associated with corticosteroid use were severe ARDS (OR 1.29; 95% CI 1.00–1.65; $p=0.04$) and tocilizumab therapy (OR 1.88; 95% CI 1.50–2.35; $p<0.001$; Additional file 1: Table S5). The rate of co-adjuvant therapies was similar between groups, except for lopinavir plus ritonavir and interferon which were more used in the No corticosteroid group (Additional file 1: Table S6).

Mortality analysis

Overall, ICU mortality was 33.5% ($n=615/1835$). In the multilevel logistic regression, no centre effect was observed for ICU mortality as between-centre variability was negligible (inter-hospital variance 0.17, SD ± 0.41 , ICC 0.05). In the matched cohort, the ICU mortality did not differ between groups (corticosteroids $n=378/1117$ [33.8%] vs. no corticosteroids $n=143/463$ [30.9%]; $p=0.28$). After adjusting for confounding factors (Additional file 1: Table S7), corticosteroid treatment was

not independently associated with ICU mortality in the matched cohort (OR 1.26, 95% CI 0.96–1.65; $p=0.09$; Additional file 1: Table S8).

To evaluate the ICU mortality over time, a survival analysis was performed through the cause-specific hazard model using the step function. After adjusting for several confounding factors (Fig. 2), the time-dependent Cox regression showed that corticosteroids were associated with decreased ICU mortality (short-term HR 0.53; 95% CI 0.39–0.72; $p<0.001$) within the 17th day of ICU admission but, beyond this timeframe the effect switched and corticosteroids were associated with increased ICU mortality thereafter (long-term HR 1.68; 95% CI 1.16–2.45; $p=0.01$; Fig. 3). The Cox model for the competitive event (ICU discharged alive) is shown in the Additional file 1: Fig. S5.

The sensitivity subgroup analysis with comparison of proportions of ICU mortality yielded similar findings as in the primary analysis, without finding significant differences between mortality rates across all the subgroups (Additional file 1: Table S9). In the survival analysis of subgroups, the time-dependent effect of corticosteroid treatment was also observed among the subgroups in the sensitivity analysis (Fig. 4 and Additional file 1: Table S10). Nonetheless, corticosteroids were associated with short-term survival benefit without long-term negative effects in subgroups of age <60 years and severe ARDS, whereas no survival effects were found in mild

Table 1 Baseline characteristics of groups according to corticosteroid treatment before and after propensity score matching

	Unmatched cohort (n = 1835)				Matched cohort (n = 1580)			
	Corticosteroids (n = 1117)	No corticosteroids (n = 718)	Smd	P value	Corticosteroids (n = 1117)	No corticosteroids (n = 463)	Smd	P value
Demographic characteristics								
Age (years)	64 [57–71]	65 [55–72]	−0.03	0.31	64 [57–71]	66 [57–72]	−0.06	0.33
Gender			0.04	0.44			0.05	0.38
Male	793 (71%)	497 (69.2%)			793 (71%)	339 (73.2%)		
Female	324 (29%)	221 (30.8%)			324 (29%)	124 (26.8%)		
BMI (kg/m ²)	28 [26–31]	28 [26–31]	0.02	0.45	28 [26–31]	28 [26–31]	0.03	0.82
Time course of disease (days)								
Diagnosis gap ^a	6 [4–8]	6 [4–8]		0.78	6.2 [4–8]	6.5 [5–8]		0.33
Hospital gap ^b	7 [5–8]	6 [4–8]	0.06	0.09	7 [5–8]	6.2 [5–8]	0.05	0.37
ICU gap ^c	2 [0–4]	1 [0–3]	0.06	0.02	2 [0–4]	1 [0–3]	0.14	0.11
Comorbidities								
Any comorbidity	825 (73.9%)	536 (74.6%)	−0.02	0.74	825 (73.9%)	339 (73.2%)	0.01	0.84
Hypertension	512 (45.8%)	340 (47.3%)	−0.03	0.55	512 (45.8%)	213 (46%)	−0.01	0.99
Prior ACE inhibitors	173 (15.5%)	128 (17.8%)		0.20	173 (15.5%)	87 (18.8%)		0.12
Prior ARBs	201 (18%)	126 (17.5%)		0.85	201 (18%)	68 (14.8%)		0.13
Diabetes mellitus	236 (21.1%)	143 (20%)	0.03	0.57	236 (21.1%)	85 (18.4%)	0.06	0.25
Dyslipidaemia	120 (10.7%)	68 (9.5%)	0.04	0.42	120 (10.7%)	40 (8.7%)	0.06	0.27
Ischaemic heart disease	73 (6.5%)	49 (6.8%)	−0.01	0.88	73 (6.5%)	25 (5.5%)	0.04	0.49
Asthma	80 (7.2%)	41 (5.7%)	0.06	0.25	80 (7.2%)	28 (6%)	0.04	0.47
COPD	79 (7.1%)	61 (8.5%)	−0.05	0.30	79 (7.1%)	25 (5.4%)	0.06	0.77
Chronic kidney disease	46 (4.1%)	31 (4.3%)	−0.01	0.92	46 (4.1%)	15 (3.2%)	0.04	0.48
Immunosuppression	40 (3.6%)	24 (3.3%)	0.01	0.88	40 (3.6%)	15 (3.3%)	0.01	0.90
Haematological disease	34 (3%)	33 (4.6%)	−0.09	0.10	34 (3%)	14 (3%)	0.01	0.99
Autoimmune disease	47 (4.2%)	30 (4.2%)	0.01	0.99	47 (4.2%)	17 (3.7%)	0.02	0.78
Neuromuscular disease	9 (0.8%)	9 (1.2%)	−0.05	0.47	9 (0.8%)	4 (0.8%)	0	0.99
Hypothyroidism	32 (2.8%)	25 (3.5%)	−0.04	0.54	32 (2.8%)	8 (1.6%)	0.07	0.20
Disease severity								
APACHE II score	15 [11–18]	15 [11–19]	−0.07	0.51	15 [11–18]	15 [11–18]	0.03	0.87
SOFA score	6 [4–8]	6 [4–8]	−0.04	0.74	6 [4–8]	6 [4–8]	0.04	0.49
Pulmonary infiltrates			0.02	0.78			0.07	0.20
≤ 2	355 (31.8%)	223 (31.1%)			355 (31.8%)	131 (28.4%)		
> 2	762 (68.2%)	495 (68.9%)			762 (68.2%)	332 (71.6%)		
ARDS				0.005				0.22
Mild ^d	267 (23.9%)	209 (29.1%)	−0.12		266 (23.8%)	110 (23.8%)	0	
Moderate ^e	566 (50.7%)	367 (51.1%)	−0.01		566 (50.7%)	253 (54.6%)	−0.08	
Severe ^f	284 (25.4%)	142 (19.8%)	0.13		285 (25.5%)	100 (21.6%)	0.09	
Laboratory data								
C-reactive protein (mg/dl)	15.9 [9.1–24.6]	17.1 [10.1–24.8]	−0.09	0.09	16 [9.0–24.3]	17.4 [10.3–24.7]	−0.06	0.11
Procalcitonin (ng/ml)	0.3 [0.2–0.8]	0.3 [0.2–0.9]	−0.05	0.22	0.3 [0.2–0.8]	0.3 [0.2–0.7]	0.06	0.28
D-dimer (ng/ml)	1810 [790–4845]	1600 [742–4193]	0.09	0.03	1801 [790–4817]	1650 [774–4237]	0.13	0.24
Complications								
Shock	545 (48.8%)	370 (51.5%)	−0.05	0.27	545 (48.8%)	242 (52.2%)	−0.07	0.24
Acute kidney injury				0.01				0.81

Table 1 (continued)

	Unmatched cohort (n = 1835)				Matched cohort (n = 1580)			
	Corticosteroids (n = 1117)	No corticosteroids (n = 718)	Smd	P value	Corticosteroids (n = 1117)	No corticosteroids (n = 463)	Smd	P value
RIFLE I	94 (8.4%)	84 (11.7%)	-0.12		94 (8.4%)	38 (8.2%)	0.01	
RIFLE II	81 (7.3%)	67 (9.3%)	-0.08		81 (7.3%)	31 (6.6%)	0.02	
RIFLE III	147 (13.2%)	101 (14.1%)	-0.03		147 (13.2%)	54 (11.7%)	0.04	
Myocardial dysfunction	89 (7.8%)	91 (12.7%)	-0.17	0.001	89 (7.8%)	37 (8.1%)	-0.01	0.99
Bacterial co-infection	128 (11.4%)	74 (10.3%)		0.48	128 (11.4%)	49 (10.6%)		0.67
Treatments								
Remdesivir	24 (2.2%)	19 (2.7%)		0.59	24 (2.2%)	12 (2.6%)		0.72
Tocilizumab	392 (35.1%)	156 (21.7%)	0.28	<0.001	392 (35.1%)	147 (31.7%)	0.07	0.21

Data are presented as numbers (%) or medians [interquartile range]. Smd < 0.01 are expressed as 0.01

Smd standardized mean differences, BMI body mass index, ICU intensive care unit, ACE angiotensin-converting enzyme, ARBs angiotensin receptor blockers, COPD chronic obstructive pulmonary disease, APACHE Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, ARDS acute respiratory distress syndrome, RIFLE criteria Risk, Injury, Failure, Loss, End stage

^a Diagnosis gap means the time from disease onset to the confirmation of the diagnosis of SARS-CoV-2 infection

^b Hospital gap means the time from disease onset to hospital admission

^c ICU gap means the time from hospital to ICU admission

^d Classified as the worst value of PaO₂/FiO₂ ratio < 300 within the first day of ICU admission

^e Classified as the worst value of PaO₂/FiO₂ between 200 and 300 within the first day of ICU admission

^f Classified as the worst value of PaO₂/FiO₂ < 100 within the first day of ICU admission

ARDS (Additional file 1: Fig. S6). We further investigate the association of corticosteroids with mortality according with the duration of treatment (post hoc subgroup analysis in Additional file 1: Fig. S7). With shorter course of treatment (< 7 days), no survival effects were found in short-term, but associated with increased ICU mortality in long-term. When corticosteroid treatment lasted 7 days or longer, time-dependent effects were also found as in the main analysis. In a second post hoc analysis, patients who received corticosteroids plus tocilizumab presented short-term benefit on survival without long-term negative effects (Additional file 1: Fig. S8).

Secondary outcomes

Secondary outcomes are shown in Table 3. In-hospital mortality was 38.3% in the corticosteroid group and 33.0% in the no corticosteroid group ($p=0.05$). The number of ventilator-free days at 28 days did not achieve statistical differences and the cumulative incidence of ventilator-free days was also similar between groups after competing risks analysis (Additional file 1: Fig. S9). No differences were found in median ICU LOS in survivors. However, among non-survivors, the time to death was significantly larger in those who received corticosteroids compared with the non-corticosteroid users both in ICU (median 19 [IQR 11–29] vs. 12 [6–23], $p<0.001$) and in hospital (median 24 [IQR 15–33] vs. 14 [IQR 9–24], $p<0.001$). Regarding respiratory superinfection,

corticosteroids were not associated with the development of VAP in the multivariable analysis (OR 1.05; 95% CI 0.83–1.34; Additional file 1: Table S11).

Discussion

In this study, corticosteroid treatment did not reduce ICU mortality rates among mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS. However, our findings suggested that corticosteroids at ICU admission had time-dependent effects based on the short-term benefit of survival in the first 2 weeks, but an increased risk of mortality thereafter. Subgroups of patients aged less than 60 years, severe ARDS and tocilizumab plus corticosteroids showed short-term protective effects without deleterious long-term effects on mortality suggesting that not all mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients might be corticosteroid-responsiveness. These results have been observed in a large cohort of ICU patients after controlling for observational-related biases and competing risks, thereby the benefit or potential harm of corticosteroids should be taken into account.

Data regarding the effectiveness of corticosteroids in COVID-19-associated ARDS remain limited. A recent meta-analysis (18 RCTs enrolling 2826 patients) evaluating the use of corticosteroids in ARDS (due to COVID-19 and non-COVID-19) concluded that corticosteroids probably reduce mortality in patients with ARDS of any aetiology [23]. However, the pooled estimate data of

Table 2 Description of corticosteroid use for COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome patients

	Corticosteroid group (n = 1117)
Type of corticosteroid	
Methylprednisolone	856 (76.6%)
Dexamethasone	247 (22.1%)
Hydrocortisone	10 (0.9%)
Methylprednisolone plus hydrocortisone	2 (0.2%)
Methylprednisolone plus dexamethasone	2 (0.2%)
Timeline of corticosteroids use (days)	
Time from symptom onset to corticosteroid initiation	9 [7–12]
Duration of corticosteroid treatment	6 [3–10]
Methylprednisolone	5 [3–10]
Dexamethasone	10 [5–10]
ARDS severity when corticosteroid initiation	
Mild ^a ARDS	267 (23.9%)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	240 [217–266]
Moderate ^b ARDS	566 (50.7%)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	145 [121–169]
Severe ^c ARDS	284 (25.4%)
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	80 [69–91]

Data are expressed as numbers (%) or medians [interquartile range]

ARDS acute respiratory distress syndrome, PaO₂/FiO₂ partial pressure of oxygen to fractional inspired oxygen

^a Classified as the worst value of PaO₂/FiO₂ ratio ≤ 300 to 200 mmHg within the first day of ICU admission

^b Classified as the worst value of PaO₂/FiO₂ between < 200 and 100 mmHg within the first day of ICU admission

^c Classified as the worst value of PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg within the first day of ICU admission

COVID-19-associated ARDS either using the ARDS criteria (risk ratio 0.92, 95% CI 0.76–1.11) and data from mechanically ventilated patients (risk ratio 0.89, 95% CI 0.71–1.12) did not reach statistical significance for 28-day mortality in the random-effects model. Different meta-analysis of COVID-19 patients with high heterogeneity on illness severity reported beneficial effects on mortality with corticosteroid treatment [7, 24, 25]. It should be pointed out that in most meta-analysis, the weight of the RECOVERY trial [3] made important contribution to overall pooled data. Conversely, conflicting results from other meta-analysis did not report benefits on mortality with corticosteroid treatment [8, 26].

The results of the RECOVERY trial [3] indicate that moderate dose of dexamethasone reduces 28-day mortality among patients with COVID-19 that require oxygen support, with more pronounced effect in those receiving invasive mechanical ventilation (rate ratio 0.64; 95% CI 0.51–0.81). This landmark trial has changed clinical practice worldwide for severe COVID-19 patients.

Nonetheless, some uncertain issues deserve discussion and they must to be accounted for [6]. One major concern is that at day 28 of treatment allocation, 75% of patients were still hospitalized and investigating long-term outcomes could impact on the observed results [27]. Several factors affecting the outcome such as the level of respiratory support and the degree of hypoxemia were not measured, for instance, we found that corticosteroids may have higher benefit among severe ARDS, whereas patients with mild ARDS were not corticosteroid-responders. Additionally, there were 1707 (15%) patients who were not considered suitable for randomization but reasons for exclusion were not adequately disclosed. Physicians may exclude those patients because observed contraindications in whom corticosteroids might have detrimental consequences, which constitutes an important selection bias. Likewise, centre effect was not evaluated and there might be some imbalance in group allocation, especially in the subset of ventilated patients in which an average of only six patients were included per centre. Also in the stratified analysis, there was no benefit from dexamethasone in some subgroups, even in those with higher baseline risk (≥ 45%) which involves one half of the study patients. Therefore, the beneficial effect of corticosteroids among whole mechanically ventilated patients may be questionable.

The CoDEX trial performed in 299 ventilated COVID-19 moderate-to-severe ARDS assigned to received dexamethasone plus SOC versus SOC alone, did not find significant differences on all-cause 28-day mortality [28]. A randomized double-blind placebo-controlled trial conducted in 393 COVID-19 patients allocated to receive methylprednisolone 0.5 mg/kg twice daily for 5 days or placebo found no differences in 28-day mortality between groups, whereas lower mortality with corticosteroids was observed in post hoc analysis among patients over 60 years old (HR 0.63, 95% CI 0.41–0.97) [29]. Nonetheless, the rate of invasive mechanical ventilation was low and information regarding the degree of respiratory support or ARDS severity are lacking.

Results from retrospective also reported survival benefit for critically ill patients with COVID-19. In a multicentre cohort including 882 patients and high rates of invasive mechanical ventilation, it was observed that early corticosteroid treatment (within the first 48 h of ICU admission) was associated with a reduction in ICU mortality compared with delayed use or none after inverse probability weighting, although competing risks were not accounted for [30]. Retrospectives studies with robust statistical approach also showed positive effects with corticosteroids on mortality in severe [31] or COVID-19-associated ARDS [32], albeit smaller sample sizes and lower rates of invasive mechanical ventilation

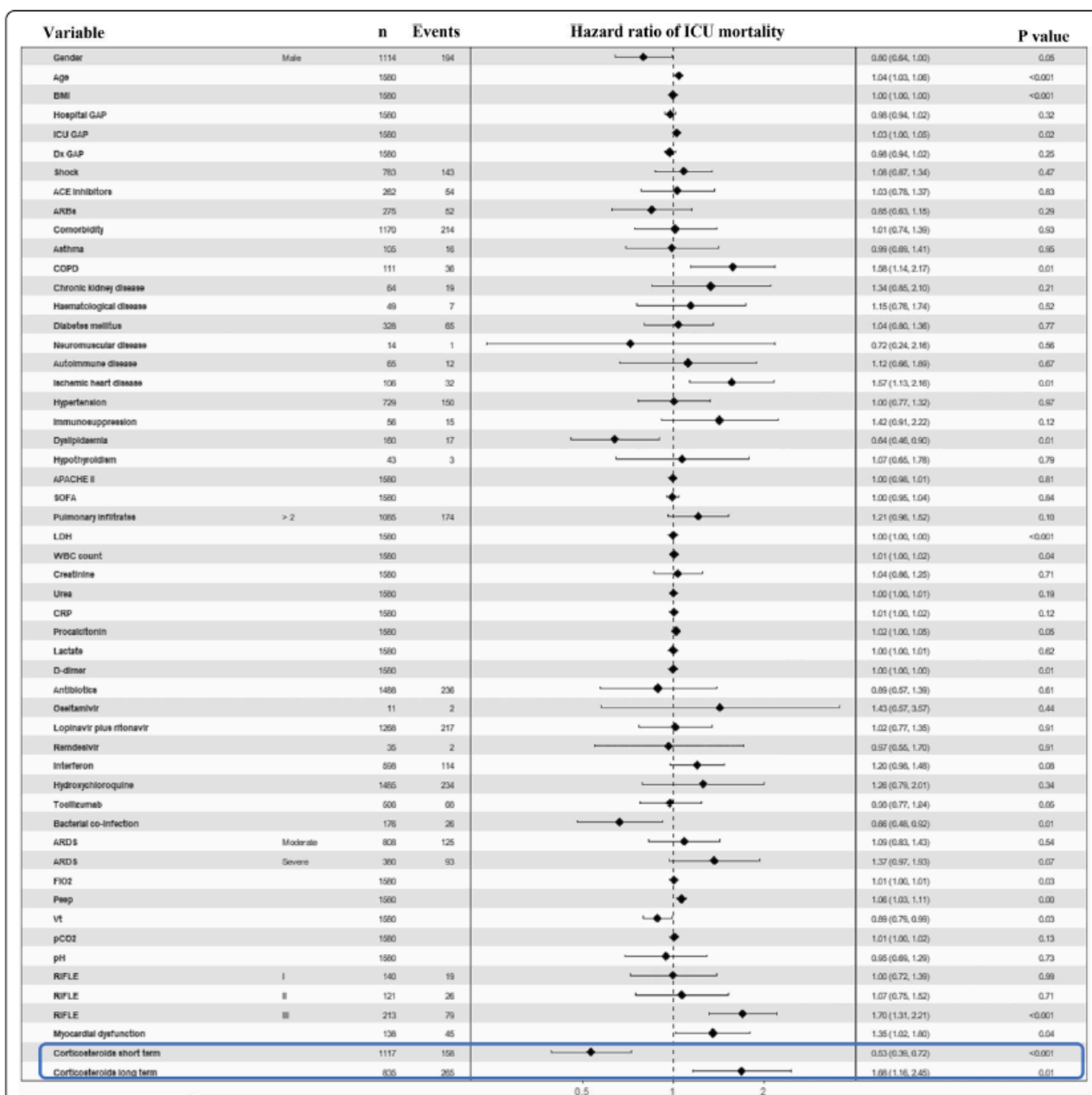
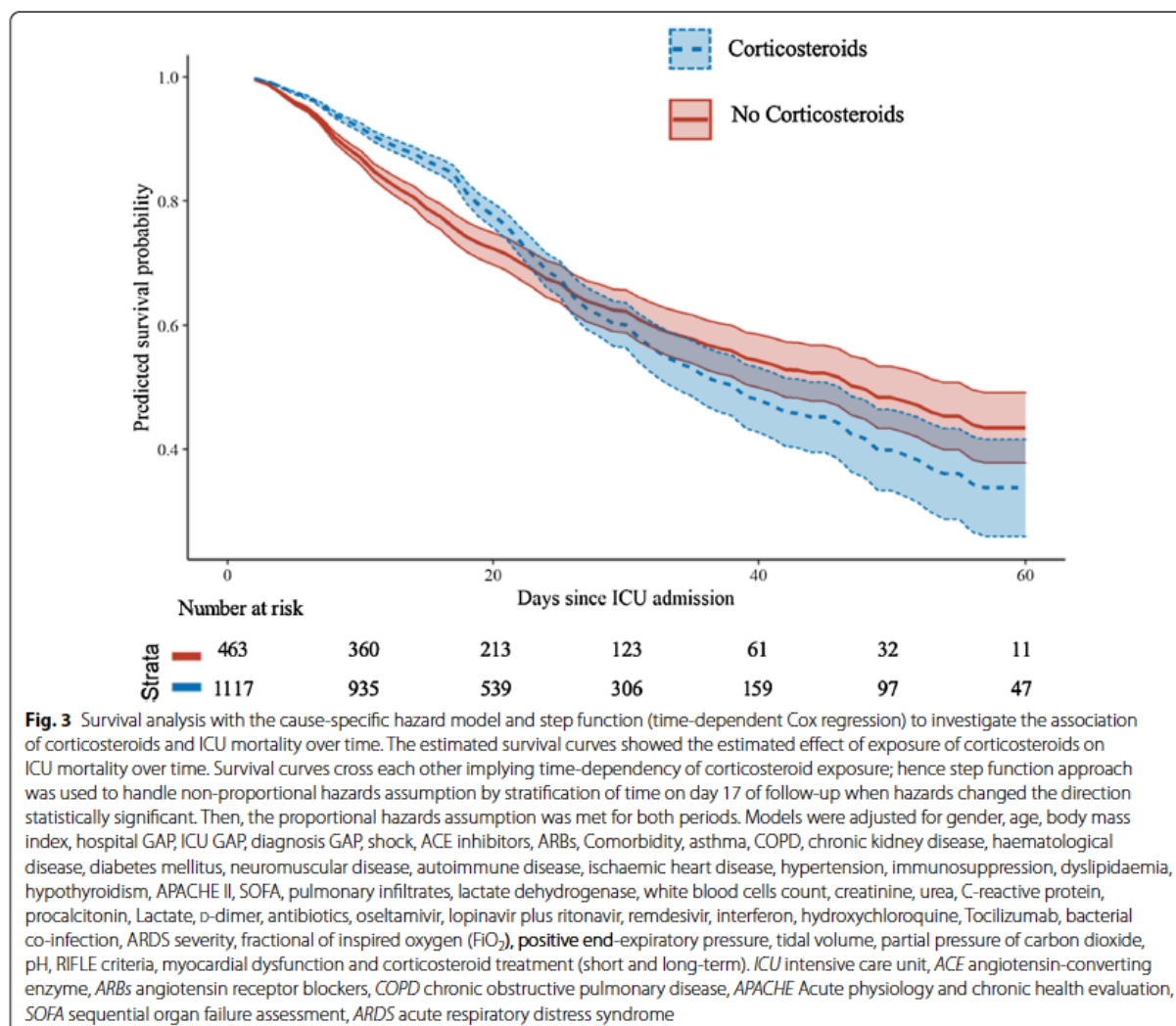


Fig. 2 Forest plot of the cause-specific hazard model (time-dependent Cox regression) for ICU mortality. The time-dependent Cox regression included all the variables and those were adjusted as potential confounding factors. The interaction with time in this case was modelled using the step function to deal with non-proportional hazards of the covariate of interest (corticosteroid treatment). Through the step function, a partitioning of the time axis was made at day 17th, when the effect of the covariate changed over time. Consequently, the model allowed to estimate the effect of the treatment covariate before (corticosteroid treatment short-term) and after (corticosteroid treatment long-term) the 17th day of ICU admission. Notably, the regression model showed the protective effects of corticosteroids on survival up to day 17 of admission to the ICU, although these effects changed over time, as after the 17th day corticosteroid treatment at ICU admission was associated with higher mortality. Diagnosis GAP means the time (days) from disease onset to the confirmation of the diagnosis of SARS-CoV-2 infection; Hospital GAP (days) means the time from disease onset to hospital admission. ICU GAP (days) means the time from hospital to ICU admission. *BMI* body mass index, *ACE* angiotensin-converting enzyme, *ARBs* angiotensin receptor blockers, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *APACHE* Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment, *LDH* lactate dehydrogenase, *WBC* white blood cells count, *CRP* C-reactive protein, *ARDS* acute respiratory distress syndrome, *FiO₂* fraction of inspired oxygen, *Peep* positive end-expiratory pressure, *Vt* tidal volume, *pCO₂* partial pressure of carbon dioxide, *RIFLE criteria* Risk, Injury, Failure, Loss, End stage

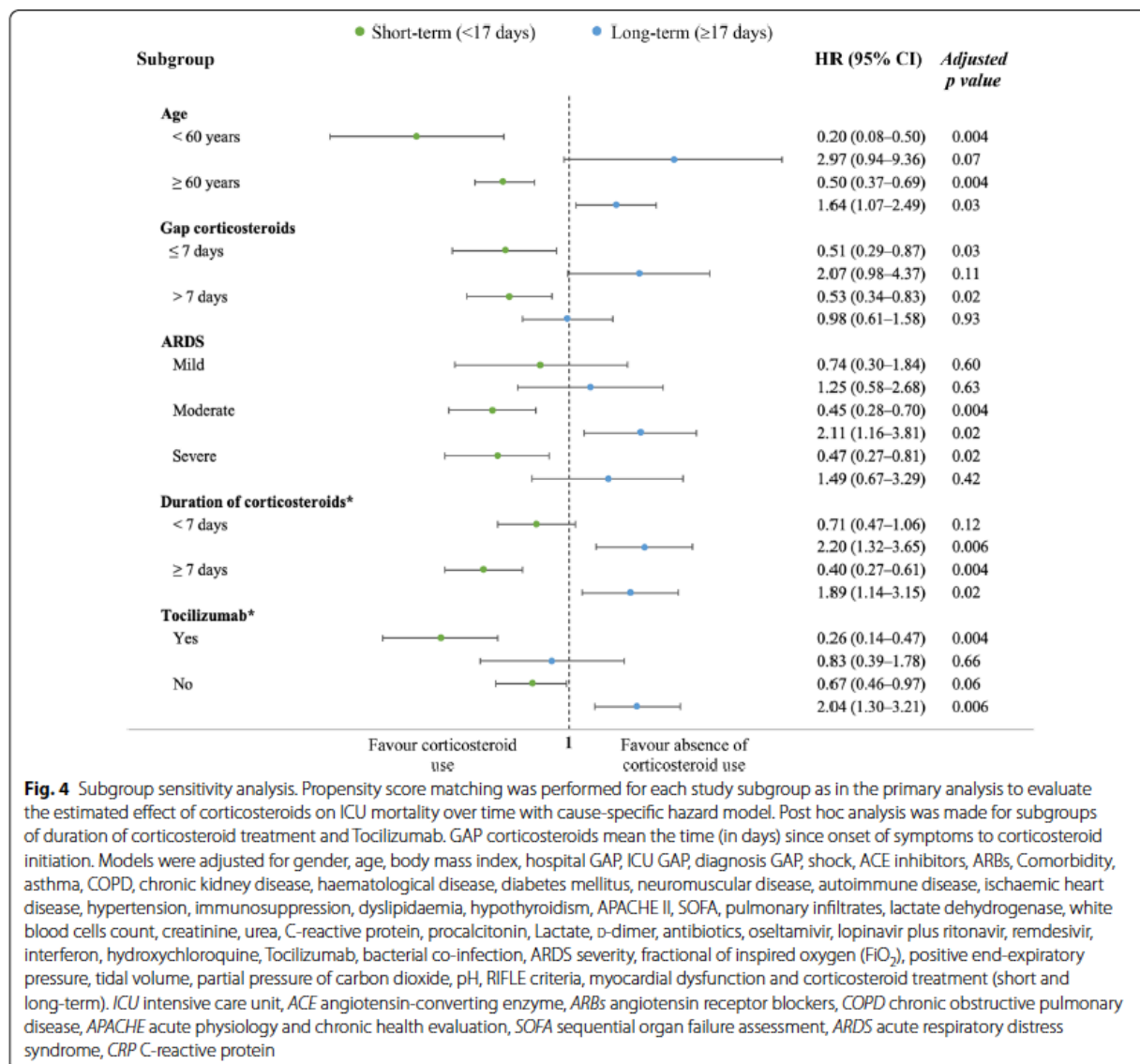


were recognized and these results might not be applicable to all COVID-19-associated ARDS. On the contrary, conflicting data from multicentre studies in COVID-19-associated ARDS [9, 10] and critical cases [11] suggested that corticosteroid treatment might be associated even with higher mortality, after carefully controlling for biases.

All this controversy on the evidence may be due to the heterogeneity of patients leading to conflicting data and it is unclear whether the use of corticosteroids is adequate for overall mechanically ventilated COVID-19 patients. We focused on mechanically ventilated patients with COVID-19-associated ARDS and observed that corticosteroid treatment at ICU admission had time-dependent effects. While corticosteroids seemed to be protective

within the first 2 weeks of severe illness, the likelihood of survival changes beyond this timeframe and corticosteroid exposure at ICU admission appeared to be harmful. The possible explanations for the observed long-term negative effects from corticosteroids must be evaluated in further research as data regarding side effects are still lacking, since evidence from a recent meta-analysis suggested that there is no association between corticosteroids and superinfections [33], although a trend toward higher rates of delayed viral shedding and venous thromboembolism have been observed in some data [7, 26, 34–36].

Our results have been observed in a representative cohort of COVID-19-associated ARDS, with close similarities from other studies in terms of severity degree of



hypoxemia, ventilatory parameters, and respiratory support management [37, 38]. The survival benefit from dexamethasone in mechanically ventilated patients in the RECOVERY trial [3] might be due to the capacity of corticosteroids to dampen both inflammation and late-onset fibrosis [39] in some cases that leads to severe lung injury in ARDS. Actually, in the present study, the subgroup of severe ARDS could benefit from corticosteroids over time without experimenting detrimental effects in long-term. Conversely, in patients with mild ARDS, corticosteroids had no significant effect on mortality questioning the need to treat such subgroup. These short-term protective effects have also been found for the subgroup

of patients aged <60 years, similar findings as those observed in the RECOVERY trial which showed protective effects of corticosteroids for patients younger than 70 years. However, a multicentre study conducted in 303 critically ill COVID-19 patients found opposite results to ours, reporting that early corticosteroid administration was associated with a lower mortality rate in patients aged ≥ 60 years [40]. The contradictory results might be due to a different population than ours with only one-third of included patients under invasive mechanical ventilation.

Regarding the duration of corticosteroid treatment, we found that a shorter course of treatment did not have

Table 3 Summary of the secondary outcomes of the study

	Corticosteroids (n = 1117)	No corticosteroids (n = 463)	P value
Secondary outcomes			
In-hospital mortality	428 (38.3%)	153 (33.0%)	0.05
Hospital LOS (days)			
Overall	30 (21–46)	30 (18–46)	0.63
Survivors	37 (25–53)	38 (25–52)	0.70
Non-survivors	24 (15–33)	14 (9–24)	<0.001
Ventilator-free days at 28 days	8.2 ± 9.2	7.5 ± 8.6	0.17
ICU LOS (days)			
Overall	19 (11–31)	17 (10–31)	0.04
Survivors	18 (12–33)	20 (12–31)	0.82
Non-survivors	19 (11–29)	12 (6–23)	<0.001
Ventilator-associated pneumonia	225 (20.1%)	90 (19.4%)	0.83

Ventilator-free days are expressed as mean and standard deviation using the Wilcoxon rank sum test with continuity correction. LOS (length of stay) is expressed as medians with interquartile ranges. Ventilator-associated pneumonia incidences are presented as numbers with percentages

protective effects, similar results as reported in the Met-covid trial [29]. Indeed, a meta-analysis found that ARDS patients (COVID-19 and non-COVID-19) who received a longer course of corticosteroids (over 7 days) had higher survival rates compared with a shorter course of treatment [23]. Despite the short-term benefit on survival with a longer course of treatment, possible long-term negative effects could arise; albeit, these results would need confirmation.

The use of tocilizumab plus corticosteroids at ICU admission seem to have also short-term protective effects on survival without presenting long-term deleterious effects on mortality. These findings coincide with a recent RCT conducted in hospitalized COVID-19 patients with hypoxia and systemic inflammation, in which the allocation to tocilizumab was associated with a significant reduction in 28-day mortality compared with usual care alone (with corticosteroid use up to 80% with systemic corticosteroids in both arms) [41].

Moreover, different phenotypes of COVID-19 critically ill patients with different host response patterns and impact on outcomes have been recently reported [42, 43]. Indeed, a retrospective study conducted in 428 critically ill COVID-19 patients reported that corticosteroids had significant survival benefits only in hyperinflammatory phenotype (HR 0.51; 95% CI 0.34–0.78) compared with the hypoinflammatory phenotype [44]. The subgroup analysis in our study showed that these time-dependent effects of corticosteroids on survival could be present in different subsets suggesting that patients' response to corticosteroids may vary depending on distinct baseline conditions, although the exploratory nature of the sensitivity analysis requires that these results should be evaluated in further clinical research.

To our knowledge, this is one of the largest multicentre observational study of mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS evaluating the effectiveness of corticosteroids on ICU mortality and results pointed out the possible time-dependent pattern of corticosteroids with likely opposite short and long-term effects on mortality. These findings support the hypothesis that not all mechanically ventilated patients with COVID-19-associated ARDS treated with corticosteroids have survival benefit over time. Our approach sought to account for selection bias and confounding, immortal time bias, and competing risks. In addition, performing subgroup sensitivity analysis made our results to be robust. As corticosteroids have become the SOC for severe COVID-19 patients, to randomize patients allocated to receive or not corticosteroids to investigate knowledge gaps would entail some ethical issues. This study attempted to make causal effects between corticosteroids and mortality from observational data. Hence, it provides real-world evidence on this topic currently under debate and new insights for a better personalization of care among mechanically ventilated patients with COVID-19-associated ARDS.

Nevertheless, our study had some limitations. First, as it was a retrospective study and some biases can arise from the observational design. Although RCTs are known to be the “gold standard” for research in investigating the effectiveness of interventions, methodological tools applied to observational data can decrease bias and confounding caused by the lack of randomization and could provide data from usual clinical practice. However, unmeasured confounders may persist. Second, our study was based on mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients. Therefore, results may not

be generalized to other settings such as hospitalized or outpatients. Third, we could not assess the established dosage of corticosteroids, although we deemed that suggested recommendations were followed using moderate doses of methylprednisolone, as all included patients in this study were diagnosed with ARDS [45]. Preferably, we focused on the effect of the exposure to corticosteroids at ICU admission. Nonetheless, dosage should be also a point of discussion in further research. Likewise, the safety profile and side effects such as hyperglycaemia, secondary superinfections different from respiratory source, or myopathy could not be evaluated. Fourth, different treatment approaches were used during the first wave, in accordance with current guidance [46], which could affect outcomes. Nevertheless, to avoid confounding by indication, all treatments received at admission were included within the adjusted Cox model after propensity score matching. Fifth, we did not collect data regarding the causes of death and the possibility of withdrawal of therapy beyond the 17th day of ICU admission. The population potentially at risk for life support withdrawal could be larger among corticosteroids users, therefore, some residual confounding may exist. Intensivists are used to facing to ethical concerns in their daily practice [47], and our ARDS patients died under invasive mechanical ventilation and other life support therapies in both groups, meaning that the most probable cause of death was persistent organ failure, mainly terminal respiratory failure [48]. Indeed, therapeutic withdrawal decisions in such critical care patients usually are taken under refractory/irreversibility stages of the disease. Further, we found that among non-survivors, the time to death was significantly larger in those who received corticosteroids compared with the non-corticosteroid users, suggesting that withdrawal life support rates might be lower in patients who received corticosteroids. Sixth, although two hundred and fifty-five patients without corticosteroids were not retained after matching, a sub-analysis revealed that no significant differences were found regarding demographic characteristics, severity of the disease, comorbidities and mortality, compared with those patients without corticosteroids included in the matching model. Nonetheless, propensity score matching yielded well balanced groups in terms of several observed confounders and, therefore eliminating selection bias. Seventh, conducting multiple testing for subgroup analysis may result in multiplicity. However, the sensitivity subgroup analysis was performed with an exploratory rather than confirmatory nature and these results aimed to yield consistency to the primary analysis and also to generate new hypothesis on corticosteroid-responsive subgroups for future research. Likewise, we accounted for multiplicity with the Benjamini–Hochberg approach

to avoid the potential inflation of type I error. Eight, we could not evaluate the impact on outcomes of the ICU demand in periods of inundated critical care system. Finally, we did not collect data about viral shedding. The possibility of delay in viral clearance due to corticosteroid administration is an area for concern and more data are required to address this issue.

Conclusion

In this study, corticosteroids treatment did not reduce ICU mortality rates among mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients. However, our results suggested that corticosteroid treatment could present with biphasic time-dependent effects on survival with initial protective effects within the first 2 weeks of critical illness while beyond this timeframe there may be long-term negative effects. Subgroup of patients aged less than 60 years, severe ARDS and tocilizumab plus corticosteroids could be some of the subsets with the greatest benefit from corticosteroids, hence further research is needed to identify the treatment-responsive subgroups among mechanically ventilated COVID-19-associated ARDS patients.

Abbreviations

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; CI: Confidence interval; COVID-19: Coronavirus disease 2019; HR: Hazard ratio; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; LOS: Length of stay; OR: Odds ratio; PaO₂/FIO₂: Partial pressure of oxygen in arterial blood to fraction of inspired oxygen ratio; PEEP: Positive end-expiratory pressure; RCT: Randomized controlled trial; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SD: Standard deviation; SEMICYUC: Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SOC: Standard of care; VAP: Ventilator-associated pneumonia.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00951-0>.

Additional file 1. Additional data of the study.

Acknowledgements

We thank all the collaborators of the COVID-19/SEMICYUC Working Group who collected these data under challenging circumstances. We thank Alexis Garduno for English manuscript edition. COVID-19 SEMICYUC Working Group authors are listed in Additional file 1.

Authors' contributions

GM is the guarantor of the content of the manuscript, including the data and the analysis. GM, RC, IML, JSV, MB, EC, and AR conceptualized the study. GM, ST, EC and AR accessed and verified the underlying data. GM, RC, ST, EC, JG, MR-B, and AR curated the data. GM, EC, RC, IML, and AR did the formal analysis and contributed to the methodology. MB, JSV, IML, and AR acquired funding and resources. GM, IML, JSV, and AR wrote the original draft of the manuscript. GM, RC, IML, JSV, EC, JG, MRB, ST, MB, JM, ED, PV, EP, AA, SS, LS, MCL, AL, RVA, MTR, JCB, RF, EF, MR, AE, AM, NG, LFR, JMC, and AR contributed substantially to the data analysis interpretation, review and edition of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Ricardo Barri Casanovas Foundation grant (RBCF2020) and SEMICYUC (Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units). The study sponsors have no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the report, or in the decision to submit the paper for publication.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations**Ethics approval and consent to participate**

After approval of the local ethics committee (Ethics Committee board of Joan XXIII University Hospital with registration number IRB# CEIM/066/2020), we prospectively collected data from critical COVID-19 patients admitted to any participating ICU. All data were de-identified, allowing the waiver of informed consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

PV-C reports personal fees and non-financial support from Pfizer, personal fees and non-financial support from MSD, personal fees from Shionogi, personal fees from Menarini, outside the submitted work. RF reports personal fees from Jaftron, personal fees from Toray, personal fees from ThermoFisher, personal fees from Grifols, personal fees from Pfizer, personal fees from MSD, personal fees from Becton-Dickinson, personal fees from Shionogi, outside the submitted work. All other authors declare no competing interests.

Author details

¹Critical Care Department, Autonomous University of Barcelona (UAB), Joan XXIII University Hospital, C/ Dr Mallafrè Guasch, 4, 43005 Tarragona, Spain. ²Department of Intensive Care Medicine, Multidisciplinary Intensive Care Research Organization (MICRO), St. James's Hospital, Dublin, Ireland. ³Critical Care Department, Doctor Negrín University Hospital, Gran Canaria, Spain. ⁴Department of Biostatistics, University of Rovira i Virgili (URV), Reus, Spain. ⁵Tarragona Health Data Research Working Group (TheDaR), Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain. ⁶Critical Care Department, URV/IISPV/CIBERES, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain. ⁷Critical Care Department, Santa Lucía General University Hospital, Cartagena, Spain. ⁸Critical Care Department, Autonomous University of Barcelona (UAB), Parc Taulí Hospital, Sabadell, Spain. ⁹Critical Care Department, Ourense University Hospital, Ourense, Spain. ¹⁰Critical Care Department, Vall d'Hebrón University Hospital, Barcelona, Spain. ¹¹Critical Care Department, UAH, Guadalajara University Hospital, Guadalajara, Spain. ¹²Critical Care Department, University and Polytechnic Hospital of La Fe, Valencia, Spain. ¹³Critical Care Department, Son Llàtzer Hospital, Palma de Mallorca, Spain. ¹⁴Critical Care Department, Rafael Méndez Hospital, Murcia, Spain. ¹⁵Critical Care Department, Virgen de Valme University Hospital, Sevilla, Spain. ¹⁶Critical Care Department, Burgos University Hospital, Burgos, Spain. ¹⁷Critical Care Department, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain. ¹⁸Critical Care Department, Investigation Group SODIR-VIHR, Vall d'Hebrón University Hospital, Barcelona, Spain. ¹⁹Critical Care Department, University Central Hospital of Asturias, Oviedo, Spain. ²⁰Department of Medicine, South Texas Veterans Health Care System and University of Texas Health, San Antonio, TX, USA. ²¹Critical Care Department, Jerez University Hospital, Jerez, Spain. ²²Critical Care Department, Nostra Senyora de Meritxell Hospital, Escaldes-Engordany, Andorra. ²³Infectious Diseases Department, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ²⁴Autonomous University of Barcelona (UAB) – Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain.

Received: 30 July 2021 Accepted: 12 November 2021

Published online: 26 November 2021

References

- World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int>. Accessed 3 Mar 2021.
- Quah P, Li A, Phua J, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit Care*. 2020;24:285.
- Group TRC. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693–704.
- Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–41.
- Marmor M, Jonas A. Corticosteroids for COVID-19-associated ARDS. *Clin Pulm Med*. 2020;27:165–7.
- Matthay MA, Thompson BT. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID-19: addressing uncertainties. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1170–2.
- 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;24:696.
- Sarkar S, Khanna P, Soni KD. Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93:1538–47.
- Li Y, Meng Q, Rao X, Wang B, Zhang X, Dong F, et al. Corticosteroid therapy in critically ill patients with COVID-19: a multicenter, retrospective study. *Crit Care*. 2020;24:698.
- Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130:6417–28.
- Wu J, Huang J, Zhu G, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, et al. Systemic corticosteroids and mortality in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dgaa627.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. Accessed 3 Mar 2021.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307:2526–33.
- Ministry of Health in Spain. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensivos. 2020. https://www.mscb.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_COVID-19.pdf. Accessed 7 Mar 2021.
- Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2017;50:1700582.
- Diamond A, Sekhon JS. Genetic matching for estimating causal effects: a general multivariate matching method for achieving balance in observational studies. *Rev Econ Stat*. 2013;95:932–45.
- Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol*. 2006;163:1149–56.
- Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S. Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Crit Care*. 2006;10:R5.
- Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation*. 2016;133:601–9.
- Noordzij M, Leffondré K, Van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2670–7.
- Dey T, Mukherjee A, Chakraborty S. A practical overview and reporting strategies for statistical analysis of survival studies. *Chest*. 2020;158:539–48.
- Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of ventilator-free days in critical care research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:828–36.
- Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, Alexander P, Ye Z, Lozano LEC, Munch MW, Perner A, Du B, Mbuagbaw L, Alhazzani W, Pastores SM, Marshall J, Lamontagne F, Annane D, Meduri GU, Rochwerg B. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):521–37.

24. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes. *Chest*. 2021;159:1019–40.
25. Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Hajjar LA, et al. Corticosteroids for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with different disease severity: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35:578–84.
26. Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, Hassett L, Arabi YM, Kashour T, Tleyjeh IM. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2020;13(11):1652–63.
27. De Backer D, Azoulay E, Vincent JL. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. *Crit Care*. 2020;24:627.
28. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1307–16.
29. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, Placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72:e373–81.
30. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care*. 2021;25:2.
31. Chen Q, Song Y, Wang L, Zhang Y, Han L, Liu J, et al. Corticosteroids treatment in severe patients with COVID-19: a propensity score matching study. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:543–52.
32. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, Xu J, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care*. 2020;24:643.
33. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, Schmidt M, Vegivinti CTR, Dibas M, Reieron NL, Pisipati S, Joseph BA, Selvan PT, Dmytriw AA, Keesari PR, Sriram V, Chittajallu S, Brinjikji W, Katamreddy RR, Chibbar R, Davis AR, Malpe M, Mishra HK, Kallmes KM, Hassan AE, Evanson KW. Corticosteroid therapy for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2021;100(20): e25719.
34. Martin-Loeches I, Torres A. Corticosteroids for CAP, influenza and COVID-19: when, how and benefits or harm? *Eur Respir Rev*. 2021;30:200346.
35. Sarfraz A, Sarfraz Z, Razzack AA, Patel G, Sarfraz M. Venous thromboembolism, corticosteroids and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021. <https://doi.org/10.1177/1076029621993573>.
36. Martínez M, Care C, Martínez MM, Menchaca EPP, Nuvials FX, Roca O, et al. Risk factors and outcomes of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a propensity score matched analysis. *Crit Care*. 2021;25:235.
37. Ferreira JC, Ho YL, Besen BAMP, Malbouisson LMS, Taniguchi LU, Mendes PV, et al. Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11:92.
38. Investigators C-IG on behalf of the RN and the C-I. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47:60–73.
39. Mac Sweeney R, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388:2416–30.
40. Dupuis C, de Montmollin E, Buetti N, Goldgran-Toledano D, Reigner J, Schwebel C, et al. Impact of early corticosteroids on 60-day mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter cohort study of the OUTCOMEREA network. *PLoS ONE*. 2021;16: e0255644.
41. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637–45.
42. Rodríguez A, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, Herrera MJ, Solé-Violan J, Gómez J, et al. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care*. 2021;25:63.
43. Gutiérrez-Gutiérrez B, Del Toro MD, Borobia AM, Carcas A, Jarrín I, Yllescas M, et al. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:783–92.
44. Chen H, Xie J, Su N, Wang J, Sun Q, Li S, et al. Corticosteroid therapy is associated with improved outcome in critically ill coronavirus disease 2019 patients with hyperinflammatory phenotype. *Chest*. 2021;159:1793–802.
45. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arit W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2017;43:1751–63.
46. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: narrative review of the Working Group in Infectious Diseases and Sepsis (GTEIS) and the Working Groups in Transfusions and Blood Products (GTTH). *Med Intensiva*. 2021;45:104–21.
47. Robert R, Kentish-Barnes N, Boyer A, Laurent A, Azoulay E, Reigner J. Ethical dilemmas due to the Covid-19 pandemic. *Ann Intensive Care*. 2020;10:84.
48. Vincent JL, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:430–2.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

11.4 Publicación 4

Moreno G, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, Alvarez JG, Herrera MJ, Bodí M, Armestar F, Parra AM, Estella Á, Trefler S, García RJ, Paya JM, Cortes PV, Díaz E, Ferrer R, Albaya-Moreno A, Socias-Crespi L, Goytisolo JMB, Chinesta SS, Loza A, Espina LF, Laderas JCP, deAlba-Aparicio M, Montori LS, Perapoch IV, Hidalgo V, Gutiérrez VF, Ortega AMC, Serrano FM, Nieto M, Cortes MB, Marín-Corral J, Solé-Violán J, Rodríguez A; on behalf COVID-19 SEMICYUC working Group. A Differential Therapeutic consideration for use of Corticosteroids according to Established COVID-19 Clinical Phenotypes in Critically ill Patients. *Med Intensiva*. 2021 Oct 26. doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002. Epub ahead of print. PMID: 34720310; PMCID: PMC8547942.

doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002

doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002

doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002

doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002

doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002

doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002

doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002

doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002

doi: 10.1016/j.medin.2021.10.002

11.5 Publicación 5

Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, Sánchez Parrilla R, Treffer S, Esteve Pitarch E, Canadell L, Teixido X, Claverias L, Bodí M; por el HJ23-COVID-19 working group; Listado de Investigadores del HJ23-COVID-19 Working Group. Laboratorio clínico; Epidemiología y prevención de la infección nosocomial; Departamento de enfermería UCI; Farmacia clínica; Médicos UCI; UCI Data-Analytics. Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Dec;44(9):525-533. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.05.018. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32654921; PMCID: PMC7303662.

10.1016/j.medin.2020.05.018

10.1016/j.medin.2020.05.018

10.1016/j.medin.2020.05.018

10.1016/j.medin.2020.05.018

10.1016/j.medin.2020.05.018

10.1016/j.medin.2020.05.018

10.1016/j.medin.2020.05.018

10.1016/j.medin.2020.05.018

11.6 Publicación 6

Carbonell R, Moreno G, Martín-Loeches I, Gomez-Bertomeu F, Sarvisé C, Gómez J, Bodí M, Díaz E, Papiol E, Treffer S, Nieto M, Estella A, Jiménez Herrera M, Vidal Cortés P, Guardiola JJ, Solé-Violán J, Rodríguez A. Prognostic Value of Procalcitonin and C-Reactive Protein in 1608 Critically Ill Patients with Severe Influenza Pneumonia. *Antibiotics* (Basel). 2021 Mar 26;10(4):350. doi: 10.3390/antibiotics10040350. PMID: 33810263; PMCID: PMC8066504.



antibiotics



Article

Prognostic Value of Procalcitonin and C-Reactive Protein in 1608 Critically Ill Patients with Severe Influenza Pneumonia

Raquel Carbonell ^{1,*}, Gerard Moreno ¹, Ignacio Martín-Loeches ², Frederic Gomez-Bertomeu ³, Carolina Sarvisé ³, Josep Gómez ⁴, María Bodí ⁵, Emili Díaz ⁶, Elisabeth Papiol ⁷, Sandra Treffer ¹, Mercedes Nieto ⁸, Angel Estella ⁹, María Jiménez Herrera ¹⁰, Pablo Vidal Cortés ¹¹, Juan José Guardiola ¹², Jordi Solé-Violán ¹³ and Alejandro Rodríguez ⁵

- ¹ Critical Care Department, Hospital Universitari Joan XXIII, 43005 Tarragona, Spain; murenu77@hotmail.com (G.M.); sitrefler@yahoo.es (S.T.)
 - ² Department of Anaesthesia and Critical Care, St James's University Hospital, Trinity Centre for Health Sciences, Multidisciplinary Intensive Care Research Organization (MICRO), Dublin 8, Ireland; drmartinloeches@gmail.com
 - ³ Microbiology, Hospital Universitari Joan XXIII, 43005 Tarragona, Spain; ffgomez.hj23.ics@gencat.cat (F.G.-B.); csarvisé.tgn.ics@gencat.cat (C.S.)
 - ⁴ Tarragona Health Data Research Working Group (THeDaR)-ICU Hospital Joan XXIII, 43005 Tarragona, Spain; josep.goal@gmail.com
 - ⁵ Critical Care Department URV/IISPV/CIBERES, Hospital Universitari Joan XXIII, 43005 Tarragona, Spain; mbodi.hj23.ics@gencat.cat (M.B.); ahr1161@yahoo.es (A.R.)
 - ⁶ Critical Care Department/CIBERES, Hospital Parc Taulí, 08208 Sabadell, Spain; emilio.diaz.santos@gmail.com
 - ⁷ Critical Care Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; elisabeth_papiol@hotmail.com
 - ⁸ Critical Care Department, Hospital Clínico San Carlos, 28040 Madrid, Spain; memietoc@gmail.com
 - ⁹ Critical Care Department, Hospital de Jerez, 11407 Jerez de la Frontera, Spain; litoestella@hotmail.com
 - ¹⁰ Dean Nursing Faculty, Universitat Rovira i Virgili, 43003 Tarragona, Spain; maria.jimenez@urv.cat
 - ¹¹ Critical Care Department, Complejo Hospitalario Universitario Ourense, 32005 Ourense, Spain; pablomopvc@hotmail.com
 - ¹² Department of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of Louisville, Louisville, KY 40202, USA; juan.guardiola@va.gov
 - ¹³ Critical Care Department Hospital Universitario Dr. Negrín, 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Spain; jsolvio@gobiernodecanarias.org
- * Correspondence: raquelviok7@gmail.com; Tel.: +34-687047670



Citation: Carbonell, R.; Moreno, G.; Martín-Loeches, I.; Gomez-Bertomeu, F.; Sarvisé, C.; Gómez, J.; Bodí, M.; Díaz, E.; Papiol, E.; Treffer, S.; et al. Prognostic Value of Procalcitonin and C-Reactive Protein in 1608 Critically Ill Patients with Severe Influenza Pneumonia. *Antibiotics* **2021**, *10*, 350. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040350>

Academic Editor: Michele Bartoletti

Received: 22 February 2021

Accepted: 24 March 2021

Published: 26 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Background:* Procalcitonin (PCT) and C-Reactive protein (CRP) are well-established sepsis biomarkers. The association of baseline PCT levels and mortality in pneumonia remains unclear, and we still do not know whether biomarkers levels could be related to the causative microorganism (GPC, GNB). The objective of this study is to address these issues. *Methods:* a retrospective observational cohort study was conducted in 184 Spanish ICUs (2009–2018). *Results:* 1608 patients with severe influenza pneumonia with PCT and CRP available levels on admission were included, 1186 with primary viral pneumonia (PVP) and 422 with bacterial Co-infection (BC). Those with BC presented higher PCT levels (4.25 [0.6–19.5] versus 0.6 [0.2–2.3] ng/mL) and CRP (36.7 [20.23–118] versus 28.05 [13.3–109] mg/dL) as compared to PVP ($p < 0.001$). Deceased patients had higher PCT (ng/mL) when compared with survivors, in PVP (0.82 [0.3–2.8]) versus 0.53 [0.19–2.1], $p = 0.001$) and BC (6.9 [0.93–28.5] versus 3.8 [0.5–17.37], $p = 0.039$). However, no significant association with mortality was observed in the multivariate analysis. The PCT levels (ng/mL) were significantly higher in polymicrobial infection (8.4) and GPC (6.9) when compared with GNB (1.2) and *Aspergillus* (1.7). The AUC-ROC of PCT for GPC was 0.67 and 0.32 for GNB. The AUROC of CRP was 0.56 for GPC and 0.39 for GNB. *Conclusions:* a single PCT/CRP value at ICU admission was not associated with mortality in severe influenza pneumonia. None of the biomarkers have enough discriminatory power to be used for predicting the causative microorganism of the co-infection.

Keywords: pneumonia; procalcitonin; C-Reactive protein; mortality; Gram-positive cocci; Gram negative bacilli

1. Introduction

The diagnosis of sepsis in critically ill patients is challenging, because sepsis response is complex. Although bacterial culture is the best method for diagnosing infection, it does not predict mortality, it may require more than 24 h for confirmation, and some critically ill patients may have received prior antimicrobial therapy, which can render negative microbial cultures [1,2]. Thus, biomarkers of inflammation or infection, such as procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), neopterin, and proadrenomedullin (pro-ADM), have a significant role in the diagnosis and management of sepsis [3,4]. CRP and PCT are currently the most frequently used biomarkers of sepsis in clinical practice.

CRP is a well-established marker of inflammation, but it has been considered to be insufficient as a useful biomarker to predict prognosis and microbial patterns in sepsis [5]. PCT is assumed to be a superior marker; several studies have shown that PCT is highly sensitive and specific for early distinguishing non-infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS) from sepsis [6]. PCT concentration decreases under antibiotic therapy; hence, it can adequately monitor infection evolution with adequate therapy and can help to adjust antibiotic duration [7,8]. Moreover, persistently high serum PCT levels correlate with the severity of systemic infection in sepsis and septic shock [9,10]. However, the role of initial serum PCT levels on intensive care unit (ICU) admission to predict outcome in patients with sepsis is unclear.

In addition, the association of PCT and microbial etiology has been a matter of debate. Several studies have reported higher PCT levels in Gram-negative bacteremia as compared to Gram-positive bacteremia and fungal infection [11,12]. Nevertheless, most of these studies are based on sepsis with different sources of infection and, therefore, with different predominant microorganism, which could influence the results.

Our hypothesis was that PCT can be a helpful biomarker to determine prognosis and predict microbial etiology in patients with influenza admitted to ICU. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the association of baseline serum PCT and CRP levels and mortality, among patients with sepsis and septic shock, with a respiratory source of infection. In addition, we evaluated the performance of both biomarkers to predict causative pathogens of the infection.

2. Results

A total of 4173 patients with influenza infection were enrolled at 184 ICUs between the study period; 2262 patients were excluded because of missing values in PCT and CRP at admission or in mortality, and 303 were excluded because of the non-respiratory source of infection. Finally, 1608 patients met the inclusion criteria and were included in the current analysis, 1186 (73.8%) patients with primary viral pneumonia (PVP), and 422 (26.2%) with bacterial co-infection (BC) (Figure 1).

Table 1 details the main demographic and clinical characteristics of patients. The median age was 56 years (IQR 46–67) and 60% were male. The patients presented a median Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores of 17 (IQR 12–22) and 6 (IQR 4–9), respectively. The most frequent comorbidity was chronic obstructive pulmonary disease (20.4%). 32.9% ($n = 530$) developed acute kidney failure, 57.1% ($n = 920$) presented septic shock at ICU admission, and 81.9% ($n = 1318$) required mechanical ventilation (MV) (58% invasive and 23.9% non-invasive MV).

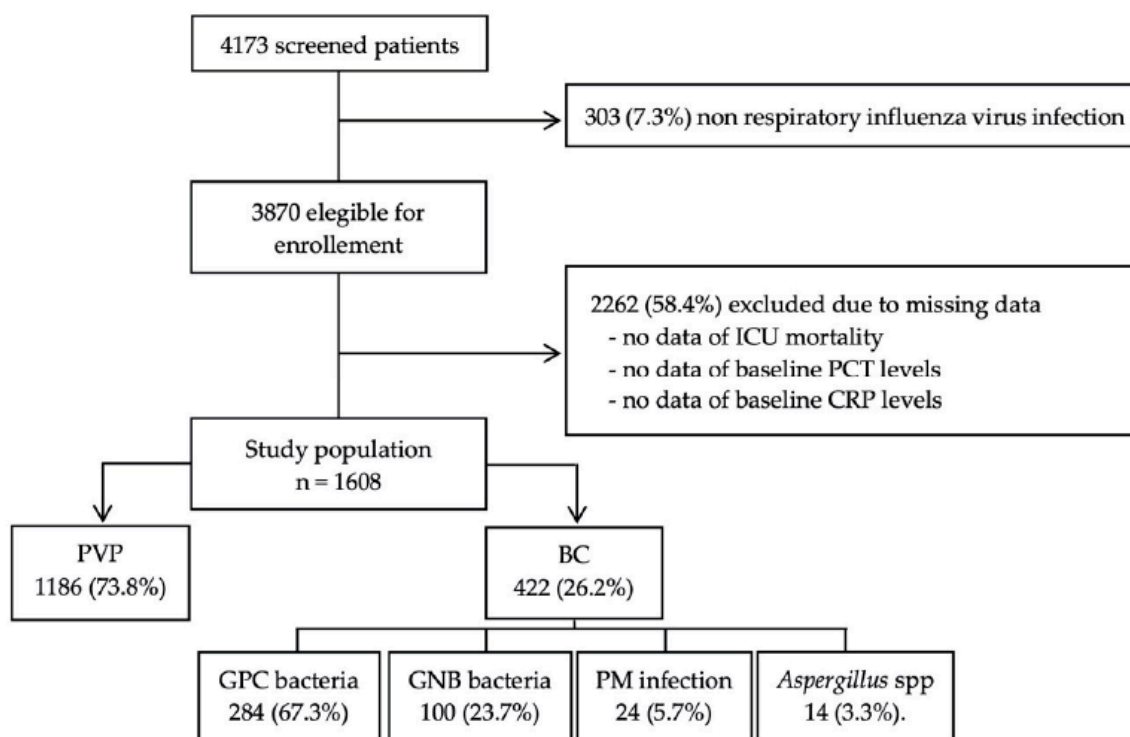


Figure 1. Flow diagram of patient enrollment. Abbreviations: ICU, Intensive Care Unit; PCT, procalcitonin; CRP, C-Reactive protein; PVP, primary viral pneumonia; BC, bacterial co-infection; GPC, Gram Positive bacteria cocci; GNB, Gram Negative bacteria bacilli; PM, polymicrobial.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the patients enrolled in the study.

	Overall Population <i>n</i> = 1608	PVP <i>n</i> = 1186	BC <i>n</i> = 422	<i>p</i> -Value
Demographic Factors and Severity Scores				
Age (years)	56 (45–67)	55 (44–66)	60 (48–72)	0.001
Gender (male)	960 (59.7)	697 (58.8)	263 (62)	0.24
APACHE II score	17 (12–22)	16 (11–21)	19 (14–25)	0.001
SOFA score	6 (4–9)	6 (4–8)	7 (4–10)	0.001
Comorbidity				
COPD	328 (20.4)	77 (6.5)	31 (7.3)	0.45
Asthma	109 (6.8)	203 (17.1)	124 (29.4)	0.001
Chronic Heart Failure	210 (13.1)	149 (12.6)	61 (14.5)	0.34
Chronic Kidney Disease	146 (9.1)	109 (9.2)	37 (8.8)	0.77
Hematologic Disease	138 (8.6)	100 (8.4)	38 (9)	0.73
Pregnancy	240 (14.9)	168 (14.2)	72 (17.1)	0.16
Obesity ^a	135 (8.4)	407 (34.3)	23 (5.5)	0.01
Laboratory Findings				
PCT (ng/mL)	0.81 (0.24–4.79)	0.6 (0.2–2.31)	4.35 (0.6–19.7)	0.001
CRP (mg/dL)	30.2 (14.8–113)	28.1 (13.3–109)	36.8 (20.4–118)	0.001
White Blood Cell Count (10 ⁹ /L)	7.4 (3.8–12.4)	7.1 (4–11.6)	8.3 (2.9–15.2)	0.06

Table 1. Cont.

	Overall Population <i>n</i> = 1608	PVP <i>n</i> = 1186	BC <i>n</i> = 422	<i>p</i> -Value
Complications				
Acute Kidney Failure	530 (32.9)	337 (28.4)	193 (45.7)	0.001
CRRT	215 (13.4)	140 (11.8)	75 (17.8)	0.002
Mechanical Ventilation	1318 (81.9)	974 (82.1)	342 (81)	0.65
Shock on Admission	920 (57.1)	634 (53.5)	284 (67.3)	0.001
MODS	1100 (68.4)	775 (65.3)	323 (76.5)	0.001
Clinical Outcomes				
MV (days)	10 (4–19)	10 (4–19)	10 (4–18)	0.85
ICU LOS (days)	10 (5–20)	10 (5–21)	10 (5–19)	0.73
ICU Mortality	382 (23.8)	264 (22.3)	117 (27.7)	0.02

Data are expressed as numbers (%) and medians (IQR). Abbreviations: PVP, primary viral pneumonia; BC, bacterial coinfection; IQR, interquartile range; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, sequential organ failure assessment; COPD, chronic obstructive pulmonary disease. PCT, procalcitonin; CRP, C-Reactive protein; CRRT, Continuous renal replacement therapy; MODS, Multiple organ dysfunction syndrome; MV, mechanical ventilation; LOS, length of stay; ICU, Intensive Care Unit. ^a Defined as body mass index >30 kg/m².

2.1. Comparison Between Patients with and Without Bacterial Co-Infection

Patients with BC were sicker when compared to PVP, showing higher APACHE II (19 [IQR 14–25] versus 16 [IQR 11–21], $p = 0.001$) and SOFA scores (7 [IQR 4–10] versus 6 [IQR 4–8], $p = 0.001$), were more likely to present with shock (67.3% versus 53.5%, $p = 0.001$), had higher rate of acute kidney injury (45.7% versus 28.4%, $p = 0.001$), and needed more renal replacement therapy (17.8% versus 11.8%, $p = 0.002$). Patients with BC more frequently had asthma (29.4% versus 17.1%, $p = 0.001$), and they had a lower proportion of obesity (5.5% versus 34.3%, $p = 0.01$). No differences in another comorbidity, gender, duration of MV, or ICU length of stay were observed. The patients with co-infection had higher median PCT (4.35 [IQR 0.6–19.5] versus 0.6 [IQR 0.2–2.3] ng/mL, $p = 0.001$) and CRP levels (36.7 [IQR 20.23–118] versus 28.05 [IQR 13.3–109] mg/dL, $p = 0.001$) when compared with PVP. Table 1 shows the complete characteristics.

2.2. Performance of PCT or CRP as Predictors of the Microorganism Responsible of Bacterial Co-Infection

Among 1608 patients included, 408 had confirmed bacterial coinfection and 14 *Aspergillus* spp. isolation and were included in the present analysis. Gram Positive cocci (GPC) bacteria were isolated in 67.3% ($n = 284$) and Gram Negative bacilli (GNB) bacteria in the 23.7% ($n = 100$) of patients. Twenty-four episodes (5.7%) were polymicrobial (PM) infections and *Aspergillus* spp. was isolated in 14 patients (3.3%). Table 1 details the main demographic and clinical characteristics of patients.

Among patients with co-infection, the overall ICU mortality was 27.7% ($n = 117$). The highest mortality rate was observed in the *Aspergillus* spp. group (50%), being higher than in GPC (25%, $p = 0.03$).

The serum PCT levels were significantly higher for PM (8.4 ng/mL) and GPC infections (6.9 ng/mL) than for patients with GNB (1.2 ng/mL) and *Aspergillus* spp. (1.7 ng/mL). The highest CRP concentrations were found in PM (86.1 mg/dL) (Figure 2).

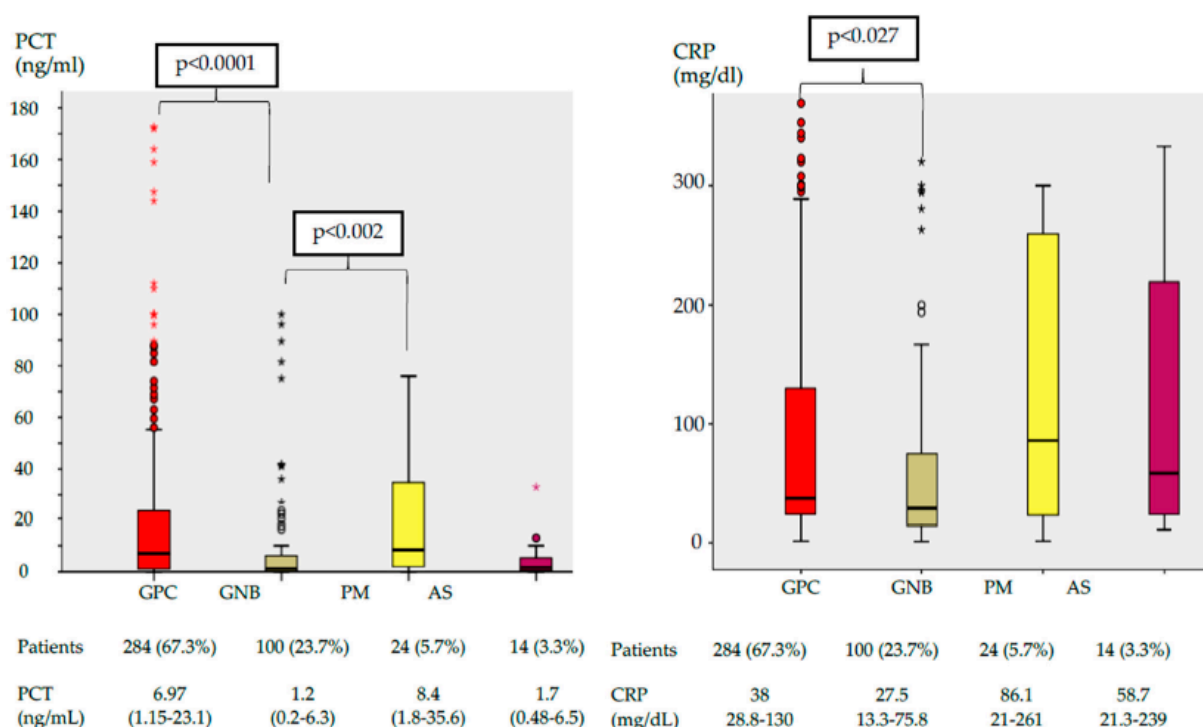


Figure 2. Box plot of serum PCT and CRP concentration by pathogen group. The center of each box plot represents the median, with the box denoting the IQR, the whiskers representing 1.5 times the IQR, and dots showing outliers beyond the whiskers. Data are expressed as numbers (%) and medians (IQR). Abbreviations: PCT, procalcitonin; CRP, C-Reactive protein; GPC, Gram Positive bacteria cocci; GNB, Gram Negative bacteria bacilli; PM, polymicrobial; AS, *Aspergillus*; IQR, interquartile range.

Figure S1 (Supplementary Material) details the levels of PCT and CRP according to different microorganisms.

The corresponding ROC curve was constructed in order to assess whether biomarkers could differentiate between GPC and GNB infection. The AUC-ROC of PCT for GPC was 0.67 (95% CI, 0.61–0.73, $p < 0.001$) and 0.32 (95% CI, 0.26–0.38, $p < 0.001$) for GNB bacteria (Figure S2, Supplementary Material). The different cut-off values for PCT are shown in Table S1 (Supplementary Material). The optimal cut-off value of PCT to predict GPC infection was 10.18 ng/mL, with a sensitivity of 42%, a specificity of 83%, a positive predictive value of 83%, and a negative predictive value of 34%. The AUC-ROC of CRP was 0.56 (95% CI, 0.50–0.62, $p = 0.04$) for GPC and 0.39 (95% CI, 0.32–0.45, $p < 0.01$) for GNB respiratory infection.

2.3. Mortality Analysis

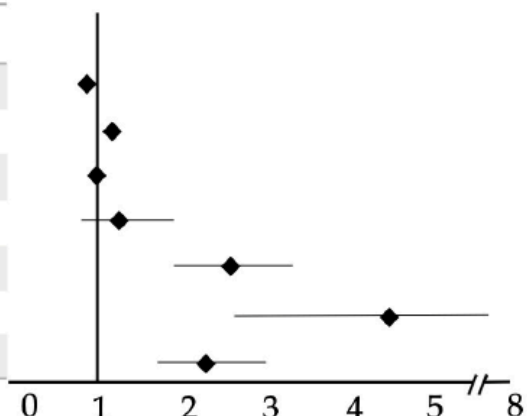
The overall ICU mortality was 23.8% ($n = 382$), and it was significantly higher in the patients with co-infection as compared to PVP (27.7% versus 22.3%, $p = 0.02$). The characteristics of patients according to ICU outcome are shown in the Supplementary Material (Table S2). Severity of illness (APACHE II, SOFA) were significantly higher in non-survivors. In addition, non-survivors developed more complications, such as acute kidney injury, shock at ICU admission, and required more days of MV.

Non-survivors had significantly higher levels of PCT in both groups: PVP (0.82 [IQR 0.3–2.8]) versus 0.53 ng/mL [IQR 0.19–2.1], $p = 0.001$) and BC (6.9 [IQR 0.93–28.5] versus 3.8 ng/mL [0.5–17.37], $p = 0.039$) than survivors. However, the CRP levels did not show any significant difference between both groups. Nevertheless, in the multivariable logistic

regression analysis, PCT and CRP levels at ICU admission were variables not independently associated with ICU mortality in overall population or in the BC group (Figure 3).

A.

Variable	OR (95% CI)	P Value
Procalcitonin	0.99 (0.99-1.02)	0.31
APACHE II	1.05 (1.03-1.07)	< 0.001
Age	1.00 (0.99-1.01)	0.38
Chronic Heart Failure	1.26 (0.87-1.82)	0.21
Acute Renal Failure	2.51 (1.92-3.29)	< 0.001
Mechanical Ventilation	4.42 (2.52-7.75)	< 0.001
Shock	2.2 (1.62-2.97)	< 0.001



B.

Variable	OR (95% CI)	P Value
Procalcitonin	1.00 (0.99-11.01)	0.98
SOFA	1.07 (0.99-1.16)	0.08
Chronic Heart Failure	2.44 (1.30-4.60)	0.006
Hematological Diseases	2.42 (1.11-5.24)	0.026
Acute Renal Failure	2.15 (1.26-3.66)	0.005
Mechanical Ventilation	8.90 (2.62-30.45)	< 0.001
Shock	1.87 (0.92-3.60)	0.088

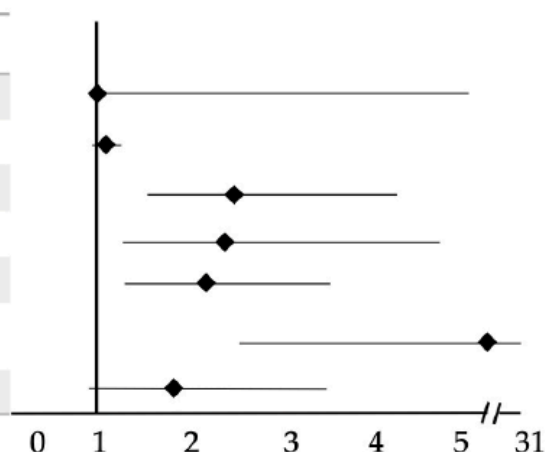


Figure 3. Multivariable analysis of factors associated with ICU mortality in overall population (A) and in bacterial co-infection group (B). Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, sequential organ failure assessment; CI, confidence interval.

3. Materials and Methods

3.1. Study Design

This was a sub-analysis of a multicenter and retrospective study conducted in 184 ICUs in Spain between June 2009 and April 2018. The data were obtained from a registry created by SEMICYUC (Spanish Society of intensive care). The information was collected by the attending clinician using a paper case report form (Supplementary material).

The Ethics Committee Board of the Joan XXIII Hospital approved the study (IRB#11809). All of the data were de-identified; therefore, the requirement for informed consent was waived. The clinical management for all critical ill patients was left to the attending clinician, following the recommendations of the SEMICYUC [13].

To evaluate the prognostic value of biomarkers, we included all of the patients admitted to adult ICU (over fifteen years) with pneumonia due to influenza virus, with or without bacterial co-infection, in whom PCT and CRP were determined upon admission. We only considered those cases of influenza pneumonia with bacterial or *Aspergillus* spp. co-infection in order to evaluate the role of biomarkers to predict the microbial etiology of

infection. We excluded patients with missing data regarding serum biomarkers levels or ICU-mortality.

In a post hoc analysis to evaluate the statistical power of the study, a sample size of 420 patients for each group (primary viral pneumonia and bacterial coinfection) was required to identify an absolute difference of 2.5 ng/mL in PCT levels in patients with coinfection with a power of 0.8 (two-tailed) at a level of significance of 0.05. The post hoc study power that was calculated with 1608 patients included was 100% with a safety level 0.95 and typical deviation of 3.6.

3.2. Data Collection and Laboratory Diagnostics

Data that were collected at ICU admission included demographic and general characteristics, underlying diseases, microbiological results, laboratory data, and complications during ICU stay. The severity of illness was evaluated by the APACHE II score [14] calculated for all patients within the first 24 h of ICU admission and organ failure was assessed using the SOFA score [15].

PCT and CRP measurements were performed in local laboratories as a part of routine clinical care. PCT was measured using B-R-A-H-M-S PCT automated immunoassays. The analytical sensitivity of all assays was $< 0.05 \mu\text{g/L}$. All of the commercial quantitative BRAHMS PCT assays use the same 'sandwich ELISA' principle to quantify procalcitonin by forming antibody–procalcitonin–antibody complexes. The mechanism of detection of these complexes is the main difference between these assays. CRP was determined using a standardized scattering turbidimetric assay from different manufactures according to each hospital. CRP in a reference population is heavily skewed towards the detection limits of even highly sensitive assays. The quoted upper reference limits vary depending on assay, but they are typically between 3 and 10 mg/L.

Criteria for etiological diagnosis of co-infection from respiratory cultures were defined when pathogens were isolated from quantitative samples of lower respiratory tract. Significant cut-offs were considered when the growth of bacteria was $\geq 10^5$ colony forming units (cfu)/mL and $\geq 10^4$ cfu/mL for trachea-bronchial aspirates and for bronchoalveolar lavage, respectively [16]. In the case of isolation of two pathogens in respiratory sample, we only considered polymicrobial infection if both of the pathogens presented the mentioned significant threshold. In non-ventilated patients, conventional sputum was the most common respiratory sample obtained. Because of its lower sensitivity value, good quality of the sputum (defined as purulent sputum showing less than ten epithelial cells per 100X field and more than 25 leukocytes per 100X field) was required to consider a microorganism as the causative pathogen of co-infection.

Regarding to co-infection, the isolated pathogens were divided into GPC, GNB, PM infection, and *Aspergillus* spp. The serum levels of both biomarkers were also determined for the most frequent microorganisms.

3.3. Study Definitions

Primary viral pneumonia (PVP) was defined as acute respiratory failure with suggestive signs and symptoms of a lower respiratory tract infection, pulmonary infiltrates involving at least two lung lobes on the chest X-ray and positive rt-PCR test for influenza virus, and negative bacterial cultures at ICU admission [17].

Bacterial Co-infection (BC) was diagnosed with one or more positive bacterial or fungal blood or respiratory cultures, and/or positive urinary antigens (*Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila*) within the first two days of hospital admission [18,19].

Polymicrobial (PM) infections: BC that is caused by two or more infectious agents [20]. The Supplementary Material details other definitions.

3.4. Endpoints

The primary endpoint of our study was to evaluate whether there is an association between serum PCT and CRP levels at ICU-admission and crude ICU mortality. The

secondary outcome was to analyze whether either PCT or CRP can predict the causative pathogens that are responsible for the bacterial coinfection.

3.5. Statistical Analysis

Categorical variables were reported as numbers (%) and differences between groups were assessed using the Chi-square test and Fisher's exact test. Continuous variables were expressed as medians and interquartile range (IQR), and differences between groups were compared while using Student's *t* test or Mann–Whitney U test. A logistic regression analysis was conducted to identify variables associated with ICU-mortality. The variables included in the model were those with statistical significance in the univariate analysis and those with clinical relation with the dependent variable.

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and receiver operating characteristic (ROC) with area under the curve (AUC) were calculated to investigate the diagnostic test performance for PCT and CRP to predict Gram-negative or Gram-positive infection. In a second step, optimal cut-off values were determined by the Youden's index (Youden's index = sensitivity + specificity – 1). $p \leq 0.05$ was considered to be statistically significant for all tests. The estimated values are presented with 95% confidence intervals (CIs). All of the analyses were performed using IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

4. Discussion

The main results of this study are twofold: first, in patients with severe influenza infection, and in those with bacterial co-infection, initial PCT and CRP levels on ICU-admission were not factors independently associated with the prognosis. Second, our findings revealed that, although respiratory co-infections due to gram positive bacteria were associated with higher levels of PCT compared with gram negative infections, none of the biomarkers were useful in predicting the bacterial etiology of infections.

The assessment of disease severity of patients with community acquired pneumonia (CAP) is important to optimize treatment and clinical management. Severity scores for CAP have limitations for clinical use, and they only have moderate sensitivity and specificity to identify mortality risk [21]. In this regard, measurements of serum biomarkers, such as PCT, CRP, interleukin-6, neopterin, and pro-adrenomedullin, are useful in the diagnosis and management of sepsis. In recent years, our knowledge has increased significantly, encompassing a broader approach that includes the application of genomics [22], proteomics, and metabolomics for a better understanding and management of infectious disease [23]. PCT and CRP are the most frequently used biomarkers in clinical practice, and that is why the present study focuses on both. Serum PCT increases with a greater severity of sepsis and organ dysfunction and the prognostic value of dynamic changes of PCT in patients with sepsis has been repeatedly demonstrated [24,25]. As opposed to these reports, the new international IDSA guidelines do not recommend the use of biomarkers for the initiation of antimicrobial treatment [26].

Our results concurred with most of the previous studies [27,28] showing that a single value of procalcitonin, at the time of ICU admission, cannot predict the mortality risk in critically ill septic patients. Two systematic reviews have been published, showing an association between procalcitonin on ICU admission and mortality, but the results must be interpreted very cautiously. Liu D et al. [29] analyzing 23 studies ($n = 3994$ patients), reported that elevated PCT concentrations were strongly associated with mortality in adult patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock (RR, 2.60; 95% CI 2.05–3.30). However, the diagnostic performance of a single initial PCT value was moderate for predicting sepsis mortality. More recently, the same author [30] presented a systematic review and meta-analysis evaluating the prognostic value of PCT in more than 6000 patients with pneumonia. The authors reported that high PCT levels were associated with an increased risk of mortality. Nevertheless, a few studies were conducted in critically ill patients, with a substantial heterogeneity.

Despite the fact that our results do not show a relationship between the initial value of PCT at admission and mortality in the ICU, PCT is a highly useful biomarker in the clinical management of septic patients, both its initial value and its trend during the following days. The PCT levels on admission are useful for the early diagnosis [6] and prompt treatment of community acquired pneumonia, and PCT trend is helpful during follow-up to monitor the evolution of the infection, the response to antibiotic treatment, and to predict outcome [24,25].

PCT and CRP have been proposed as able to identify different types of pathogens. Several studies have reported higher PCT concentrations in septic patients with proven gram negative bacteremia compared with patients with gram positive bacteremia or fungemia [11,12,31]. Nevertheless, most of the aforementioned studies were analyzing sepsis from different sources. Few studies have been conducted in a homogeneous population such as CAP. Tang JH et al. [32] in a recently published meta-analysis, reported that both PCT and CRP levels were higher in gram negative compared to gram positive and fungal infection. However, a selection bias, the limited number, the small sample size, and the high heterogeneity of published studies mean that the results should be interpreted with caution. Our results suggest a relationship between PCT levels and causative pathogens, but the discrimination power of this biomarker to identify the type of microorganism is low for gram positive and non-existent for gram negative isolations. The association of gram positive infection with high PCT concentrations is in agreement with another study that is based on non-bacteraemic respiratory infection [33]. It is also important to consider that systemic inflammation in sepsis is a complex process. Many studies [34] have reported different pathways of activation and the initiation of inflammatory cascades in regard to the etiology. The lower incidence of bacteremia in CAP and the high incidence in urinary tract infection probably contribute to the observed differences in PCT response seen with either gram positive or negative infections.

To the best of our knowledge, our study is one of the largest published to evaluate the prognostic value and diagnostic accuracy of PCT in critically ill patients. The main strengths of this analysis are that it is conducted on a homogeneous population with a respiratory source of infection, a high number of critically ill patients from multiples sites, and excluding patients with high inflammatory status from a non-infectious origin, such as pancreatitis, trauma, or major surgery, which have been repeatedly reporting increased procalcitonin levels.

However, our study has some limitations. First, the blood samples were positive from only few patients, so it is difficult to compare results with most of the previous studies that are based on infections with positive blood cultures. Second, the study was conducted in critically ill patients with respiratory sepsis and septic shock; therefore, the results cannot be extrapolated to hospitalized patients with other sources of infection. Third, *Aspergillus* spp. isolation may correspond to colonization or infection, because a definitive diagnosis of invasive disease was not considered. However, the mortality rate in patients with *Aspergillus* spp. co-infection of 50%, similar to previously published results [35], suggests that it could be an infection rather than colonization.

In summary, a single initial serum measurement of the biomarkers (PCT and CRP) have a limited value to predict mortality in critically ill patients with influenza pneumonia. In this population, none of the biomarkers presented an adequate predictive value to determine the causative pathogen that is responsible for co-infection, so it should not be used to tailor empiric antimicrobial therapy.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/antibiotics10040350/s1>, Supplemental Methods, Figure S1: Box plot of serum PCT and CRP concentration by the most frequent isolated microorganisms, Figure S2: Receiver operating characteristic curve for PCT to discriminate GP from GN pneumonia, Table S1: Cut-off levels for procalcitonin to predict GPC respiratory infection, Table S2: Characteristics of survivors and non-survivors in the study groups.

Author Contributions: R.C., G.M., I.M.-L., M.B., J.G. and A.R. designed the study, design of statistical analyses, and data analysis. All authors contributed to the patient's data for the general database. R.C., G.M., I.M.-L., F.G.-B., C.S., J.G., M.B., E.D., E.P., S.T., M.N., A.E., M.J.H., P.V.C., J.J.G., J.S.-V., A.R. contributed to critical examination of the paper for important intellectual content and approval of the final manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding. This study was supported by the Spanish Intensive Care Society (SEMICYUC) and Ricardo Barri Casanovas Foundation (Alejandro Rodríguez). The study sponsors have no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board of the Joan XXIII Hospital (IRB#11809).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the anonymization of all collected data.

Data Availability Statement: The anonymized database collected for the study by the SEMICYUC, and the data dictionary that defines each field in the set, will be made available to reviewers if they consider it necessary prior confidentiality agreement.

Acknowledgments: The authors would like to thank the GETGAG group (Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave) SEMICYUC (Spanish Society of Critical Care). Complete list of GETGAG Investigators are shown in the Supplementary material.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Vincent, J.-L.; Rello, J.; Marshall, J.K.; Silva, E.; Anzueto, A.; Martin, C.D.; Moreno, R.; Lipman, J.; Gomersall, C.; Sakr, Y.; et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* **2009**, *302*, 2323–2329. [[CrossRef](#)]
2. Phua, J.; Ngerng, W.J.; See, K.C.; Tay, C.K.; Kiong, T.; Lim, H.F.; Chew, M.Y.; Yip, H.S.; Tan, A.; Khalizah, H.J.; et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit. Care* **2013**, *17*, R202. [[CrossRef](#)]
3. Schuetz, P.; Christ-Crain, M.; Müller, B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr. Opin. Crit. Care* **2007**, *13*, 578–585. [[CrossRef](#)]
4. Cho, S.Y.; Choi, J.H. Biomarkers of Sepsis. *Infect. Chemother.* **2014**, *46*, 1–12. [[CrossRef](#)]
5. Müller, B.; Harbarth, S.; Stolz, D.; Bingisser, R.; Mueller, C.; Leuppi, J.; Nusbaumer, C.; Tamm, M.; Christ-Crain, M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* **2007**, *7*, 10. [[CrossRef](#)]
6. Christ-Crain, M.; Müller, B. Biomarkers in respiratory tract infections: Diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur. Respir. J.* **2007**, *30*, 556–573. [[CrossRef](#)]
7. Bréchet, N.; Hékimian, G.; Chastre, J.; Luyt, C.-E. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2015**, *46*, S19–S24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Bouadma, L.; Luyt, C.E.; Tubasch, F.; Cracco, C.; Alvarez, A.; Schwebel, C.; Schortgen, F.; Lasocki, S.; Veber, B.; Dehoux, M.; et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **2010**, *375*, 463–474. [[CrossRef](#)]
9. Schuetz, P.; Birkhahn, R.; Sherwin, R.; Jones, A.E.; Singer, A.; Kline, J.A.; Runyon, M.S.; Self, W.H.; Courtney, D.M.; Nowak, R.M.; et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients. *Crit. Care Med.* **2017**, *45*, 781–789. [[CrossRef](#)]
10. Seligman, R.; Meisner, M.; Lisboa, T.C.; Hertz, F.T.; Filippin, T.B.; Fachel, J.M.G.; Teixeira, P.J.Z. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care* **2006**, *10*, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Thomas-Rüddel, D.O.; Poidinger, B.; Kott, M.; Weiss, M.; Reinhart, K.; Bloos, F. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit. Care* **2018**, *22*, 1–11. [[CrossRef](#)]
12. Brodská, H.; Malíčková, K.; Adámková, V.; Benáková, H.; Šáastná, M.M.; Zima, T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin. Exp. Med.* **2013**, *13*, 165–170. [[CrossRef](#)]
13. Rodríguez, A.; Álvarez-Rocha, L.; Sirvent, J.M.; Zaragoza, R.; Nieto, M.; Arenzana, A.; Luque, P.; Socías, L.; Martín, M.; Navarro, D.; et al. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enf. Med. Intensiva **2012**, *36*, 103–137. [[CrossRef](#)]
14. Knaus, W.A.; Draper, E.A.; Wagner, D.P.Z.J. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* **1985**, *13*, 818–829. [[CrossRef](#)]

15. Vincent, J.L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonça, A.; Bruining, H.; Reinhart, C.K.; Suter, P.M.; Thijs, L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* **1996**, *22*, 707–710. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Menéndez, R.; Torres, A.; Aspa, J.; Capelastegui, A.; Prat, C.; Rodríguez de Castro, F. Community-acquired pneumonia. New regulations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch. Bronconeumol.* **2010**, *46*, 543–558. [[CrossRef](#)]
17. Rodríguez, A.; Díaz, E.; Martín-Loeches, I.; Sandiumenge, A.; Canadell, L.; Díaz, J.J.; Figueira, J.C.; Marques, A.; Álvarez-Lerma, F.; Vallés, J.; et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 1140–1149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Martín-Loeches, I.; Sanchez-Corral, A.; Diaz, E.; Granada, R.M.; Zaragoza, R.; Villavicencio, C.; Albaya, A.; Cerdá, E.; Catalán, R.M.; Luque, P.; et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* **2011**, *139*, 555–562. [[CrossRef](#)]
19. Martín-Loeches, I.; J Schultz, M.; Vincent, J.L.; Alvarez-Lerma, F.; Bos, L.D.; Solé-Violán, J.; Torres, A.; Rodriguez, A. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* **2017**, *43*, 48–58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Cillóniz, C.; Ewig, S.; Ferrer, M.; Polverino, E.; Gabarrús, A.; Puig de la Bellacasa, J.; Mensa, J.; Torres, A. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: Aetiology and prognosis. *Crit. Care* **2011**, *15*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Loke, Y.K.; Kwok, C.S.; Niruban, A.; Myint, P.K. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Thorax* **2010**, *65*, 884–890. [[CrossRef](#)]
22. Langevin, S.; Pichon, M.; Smith, E.; Morrison, J.; Bent, Z.; Green, R.; Barker, K.; Solberg, O.; Gillet, Y.; Javouhey, E.; et al. Early nasopharyngeal microbial signature associated with severe influenza in children: A retrospective pilot study. *J. Gen. Virol.* **2017**, *98*, 2425–2437. [[CrossRef](#)]
23. Karakioulaki, M.; Stolz, D. Biomarkers in Pneumonia—Beyond Procalcitonin. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2004. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Guan, J.; Lin, Z.; Lue, H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/mL. *Shock* **2011**, *36*, 570–574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Charles, P.E.; Tinel, C.; Barbar, S.; Aho, S.; Prin, S.; Doise, J.M.; Olsson, N.O.; Blettery, B.; Quenot, J.P. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: Relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit. Care* **2009**, *13*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Metlay, J.P.; Waterer, G.W.; Long, A.C.; Anzueto, A.; Brozek, J.; Crothers, K.; Cooley, L.A.; Dean, N.C.; Fine, M.J.; Flanders, S.A.; et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, E45–E67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Suberviola, B.; Castellanos-Ortega, A.; González-Castro, A.; García-Astudillo, L.A.; Fernández-Miret, B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med. Intensiva* **2012**, *36*, 177–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Karlsson, S.; Heikkinen, M.; Pettilä, V.; Alila, S.; Väisänen, S.; Pulkki, K.; Kolho, E.; Ruokonen, E.; The Finnsepsis Study Group. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit. Care* **2010**, *14*, R205. [[CrossRef](#)]
29. Liu, D.; Su, L.; Han, G.; Yan, P.; Xie, L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0129450. [[CrossRef](#)]
30. Liu, D.; Su, L.X.; Guan, W.; Xiao, K.; Xie, L.X. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* **2016**, *21*, 280–288. [[CrossRef](#)]
31. Leli, C.; Ferranti, M.; Moretti, A.; Al Dhahab, Z.S.; Cenci, E.; Mencacci, A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis. Markers* **2015**, *2015*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Tang, J.-H.; Gao, D.-P.; Zou, P.-F. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: A systematic review and meta-analysis. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* **2018**, *51*, 1–8. [[CrossRef](#)]
33. Porfyridis, I.; Georgiadis, G.; Vogazianos, P.; Mitis, G.; Georgiou, A. C-Reactive Protein, Procalcitonin, Clinical Pulmonary Infection Score, and Pneumonia Severity Scores in Nursing Home Acquired Pneumonia. *Respir. Care* **2014**, *59*, 574–581. [[CrossRef](#)]
34. Charles, P.E.; Ladoire, S.; Aho, S.; Quenot, J.P.; Doise, J.M.; Prin, S.; Olsson, N.O.; Blettery, B. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infect. Dis.* **2008**, *8*, 38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Vanderbeke, L.; Spriet, I.; Breynaert, C. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2018**. [[CrossRef](#)]

11.7 Publicación 7

Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;45(1):42-55. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32646669; PMCID: PMC7298463.

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006

11.8 Publicación 8

Carbonell R, Urgelès S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, Díaz E, Gómez J, Trefler S, Vallverdú M, Murcia J, Albaya A, Loza A, Socías L, Ballesteros JC, Papiol E, Viña L, Sancho S, Nieto M, Lorente MDC, Badallo O, Fraile V, Arméstar F, Estella A, Sanchez L, Sancho I, Margarit A, Moreno G; 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.

Articles

RESEARCH PAPER

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

Raquel Carbonell,^{a,*} Silvia Urgelès,^{a,*} Alejandro Rodríguez,^b María Bodí,^b Ignacio Martín-Loeches,^c Jordi Solé-Violán,^d Emili Díaz,^e Josep Gómez,^b Sandra Trefler,^b Montserrat Vallverdú,^f Josefa Murcia,^g Antonio Albaya,^h Ana Loza,ⁱ Lorenzo Socías,^j Juan Carlos Ballesteros,^k Elisabeth Papiol,^l Lucía Viña,^m Susana Sancho,ⁿ Mercedes Nieto,^o María del Carmen Lorente,^p Oihane Badallo,^q Virginia Fraile,^r Fernando Arméstar,^s Angel Estella,^t Laura Sanchez,^u Isabel Sancho,^v Antonio Margarit,^w and Gerard Moreno,^{a,**} on behalf of the COVID-19 SEMICYUC Working Group⁵

^aCritical Care Department, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Spain

^bCritical Care Department, URV/IISPV/CIBERES, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Spain

^cDepartment of Intensive Care Medicine, Multidisciplinary Intensive Care Research Organization (MICRO), St. James's Hospital, Dublin, Ireland

^dCritical Care Department, Hospital Universitario Doctor Negrín, Gran Canaria, Spain

^eCritical Care Department, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma Barcelona, Sabadell, Spain

^fCritical Care Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

^gCritical Care Department, Hospital Santa Lucía, Cartagena, Spain

^hCritical Care Department, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, Spain

ⁱCritical Care Department, Hospital Universitario Virgen del Valme, Sevilla, Spain

^jCritical Care Department, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Spain

^kCritical Care Department, Hospital de Salamanca, Salamanca, Spain

^lCritical Care Department, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain

^mCritical Care Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

ⁿCritical Care Department, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain

^oCritical Care Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

^pCritical Care Department, Hospital Rafael Mendez, Lorca, Spain

^qCritical Care Department, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain

^rCritical Care Department, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain

^sCritical Care Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma Barcelona, Badalona, Spain

^tCritical Care Department, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, Spain

^uCritical Care Department, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

^vCritical Care Department, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

^wCritical Care Department, Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Escaldes-Engordany, Andorra

ABSTRACT

Background It is unclear whether the changes in critical care throughout the pandemic have improved the outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients admitted to the intensive care units (ICUs).

Methods We conducted a retrospective cohort study in adults with COVID-19 pneumonia admitted to 73 ICUs from Spain, Andorra and Ireland between February 2020 and March 2021. The first wave corresponded with the period from February 2020 to June 2020, whereas the second/third waves occurred from July 2020 to March 2021. The primary outcome was ICU mortality between study periods. Mortality predictors and differences in mortality between COVID-19 waves were identified using logistic regression.

Findings As of March 2021, the participating ICUs had included 3795 COVID-19 pneumonia patients, 2479 (65.3%) and 1316 (34.7%) belonging to the first and second/third waves, respectively. Illness severity scores predicting mortality were

The Lancet Regional
Health - Europe
2021;11:100243
Published online xxx
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100243>

**Corresponding author: Gerard Moreno MD, Dr Mallafre Guasch Street, n 4, 43007, Tarragona, Spain.

E-mail address: murenu77@hotmail.com (G. Moreno).

* Authors share first authorship

§ The COVID-19 SEMICYUC Working Group member list is available in the Supplementary material

Articles

lower in the second/third waves compared with the first wave according with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation system (median APACHE II score 12 [IQR 9–16] vs 14 [IQR 10–19]) and the organ failure assessment score (median SOFA 4 [3–6] vs 5 [3–7], $p < 0.001$). The need of invasive mechanical ventilation was high (76.1%) during the whole study period. However, a significant increase in the use of high flow nasal cannula (48.7% vs 18.2%, $p < 0.001$) was found in the second/third waves compared with the first surge. Significant changes on treatments prescribed were also observed, highlighting the remarkable increase on the use of corticosteroids to up to 95.9% in the second/third waves. A significant reduction on the use of tocilizumab was found during the study (first wave 28.9% vs second/third waves 6.2%, $p < 0.001$), and a negligible administration of lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, and interferon during the second/third waves compared with the first wave. Overall ICU mortality was 30.7% ($n = 1166$), without significant differences between study periods (first wave 31.7% vs second/third waves 28.8%, $p = 0.06$). No significant differences were found in ICU mortality between waves according to age subsets except for the subgroup of 61–75 years of age, in whom a reduced unadjusted ICU mortality was observed in the second/third waves (first 38.7% vs second/third 34.0%, $p = 0.048$). Non-survivors were older, with higher severity of the disease, had more comorbidities, and developed more complications. After adjusting for confounding factors through a multivariable analysis, no significant association was found between the COVID-19 waves and mortality (OR 0.81, 95% CI 0.64–1.03; $p = 0.09$). Ventilator-associated pneumonia rate increased significantly during the second/third waves and it was independently associated with ICU mortality (OR 1.48, 95% CI 1.19–1.85, $p < 0.001$). Nevertheless, a significant reduction both in the ICU and hospital length of stay in survivors was observed during the second/third waves.

Interpretation Despite substantial changes on supportive care and management, we did not find significant improvement on case-fatality rates among critical COVID-19 pneumonia patients.

Funding Ricardo Barri Casanovas Foundation (RBCF2020) and SEMICYUC.

Copyright © 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Research in context

Evidence before this study

We searched PubMed for original peer-reviewed studies (from February 2020 and June 2021) investigating the trends in mortality and changes in critical care practices between pandemic waves in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit (ICU), using the terms 'coronavirus disease 2019', 'covid-19', 'mortality changes', 'wave comparison', and 'critically ill'. Data about trends in mortality throughout the COVID-19 pandemic among critically ill patients is scarce. Most available data describe trends in mortality during short study timeframes. We found no large-scale studies involving COVID-19 patients admitted to the ICU during the entire first year of the pandemic, evaluating the differences in outcomes between different waves.

Added value of this study

In a multicentre cohort study conducted in three countries in Europe among critically ill COVID-19 patients with pneumonia over the first year of the pandemic, we did not find significant differences in ICU mortality between the first wave and the second/third waves, despite the improvement in clinical experience along with changes in treatment approaches and respiratory support measures such as the remarkable increase in the use of non-invasive respiratory support during the second and third waves. Mortality predictors were the age, SOFA score,

ischemic heart disease, immunosuppression, D-dimer, C-reactive protein, number of pulmonary infiltrates on chest radiograph, mild and moderate ARDS, HFNC failure, invasive mechanical ventilation, VAP, acute kidney injury, and myocardial dysfunction. Case-fatality rates during the second and third waves seemed to be higher in months with higher incidence of patients admitted to the participant ICUs, suggesting that the ICU demand and ICU bed capacity may be associated with outcomes.

Implications of all available evidence

No substantial reduction in mortality rates has been observed between the first and second/third waves of the pandemic among severely ill patients. These findings have major implications for the fields of critical care and public health, because most of previous scientific research observing a decline in case-fatality rates were conducted within shorter study periods with different peaks of admissions rather than between waves, where lower ICU overload may affect the observed outcomes. Further research is needed to improve survival in critical care patients with COVID-19 and it is imperative to investigate how ICU demand may affect negatively the outcomes and to identify strategies to prevent healthcare system overload in the following waves.

Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) continues to be a major health problem causing thousands of deaths daily worldwide [1], despite the fact that it has been over

a year struggling with the disease and the understanding of its pathophysiology continues to grow exponentially to date [2]. The first wave hit health systems firmly leading hospital and intensive care units (ICUs) to collapse, resulting in large uncertainty regarding the nature of the new disease and the prognosis. This global burden of pandemic revealed that countries had scarce preparedness and resource shortage to confront a pandemic such as insufficient ICU beds, ventilators, and personal protective equipment for health workers [3].

The World Health Organization warned that the pandemic was unfolding in “one big wave” with no evidence that it followed seasonal variations common to other viruses. However, the lockdown policies and social distancing measures facilitated to partially control the initial surge. With the subsequent easing in isolation measures, the spread of the virus increased triggering the rise in infection rates and the pandemic was back with the second and third waves [4]. Unlike in the first wave, where evidence about the COVID-19 was limited, in the second and third waves scientific understanding of the disease heightened and consequently, healthcare systems engaged in delivering a better medical response. The experience from the first months of the pandemic along with the overwhelming amount of scientific evidence to identify mortality risk factors and to test respiratory support measures and drug’s effectiveness, allowed the physicians to face the following waves of the pandemic with greater expertise. Notwithstanding, the mortality among critical COVID-19 patients remains unacceptably high [5], and it is unclear if the aforementioned improvements in critical care have truly changed outcomes.

We aimed to compare trends in mortality between the first and the second/third waves of the pandemic among critically ill patients with COVID-19 pneumonia.

Methods

Study design

This was an observational and retrospective cohort study with prospectively collected data of COVID-19 patients involving 73 ICUs (seventy-one from Spain, one from Andorra, and one from Ireland). Between February 22, 2020 and March 11, 2021, consecutive critical COVID-19 patients were included in a large-scale patient database supported by the SEMICYUC (Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units). The pandemic in Spain initiated with the first cases in February, peaked in March and lasted until June 2020, when infection rates steadily decreased. Subsequently, on July, the cumulative incidence of COVID-19 raised progressively up to 50 cases per 100,000 inhabitants (week 32) [6]. Therefore, the timepoint that separated the end of the first wave and the beginning of the second wave was established on July 1, 2020. The persistent

incidence of cases admitted to the ICU between the second and third waves, contributed to a lack of clear time gap between them, hence the study was divided into two timeframes: the first wave (from February 2020 to June 31, 2020) and the second/third waves (from July 1, 2020 to March 31, 2021). The follow-up time was defined from ICU admission to hospital discharge or death.

The inclusion criteria were adults admitted to any of the participating ICU and who met the criteria of COVID-19 pneumonia and acute respiratory failure. For the current study, we only excluded subjects with missing data on outcomes. The referral Ethics Committee of Joan XXIII Hospital approved the study (IRB# CEIM/066/2020) and the Committee board at each participating center approved the inclusion of patients. The informed consent was waived because all data were de-identified by removing patient’s name and medical record number. The study was registered in ClinicalTrials.gov (NCT04948242) and followed the Strobe guidelines (Supplementary material).

Data collection

Demographic and clinical data of the patients participating in the study were recorded into a case report form. After anonymizing the data, the forms were sent to the Study Coordinator and all the information was entered in the COVID-19 SEMICYUC registry by two different Data Entry Investigators and validated after data accuracy confirmation. Collected data included demographic characteristics (age, gender, and body mass index), comorbidities, time course of the illness (dates of the symptoms onset, diagnosis, hospital admission, and ICU admission), laboratory test, microbiologic results, radiological findings, respiratory support (non-invasive and invasive) at ICU admission and at day one, complications and organ support measures, treatments used, and outcomes (Supplementary Table 1). Data on the use of antithrombotic prophylaxis and anticoagulation were not collected, even though the recommendations of the SEMICYUC were followed [7]. Disease severity was evaluated at 24 h of ICU admission using the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score. Patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) were classified in mild, moderate and severe according to the oxygenation impairment if all the criteria of the Berlin definition were met [8]. Clinical practice decisions such as the indication for intubation, the use of specific respiratory support devices and treatments were left to the discretion of the attending physician.

COVID-19 diagnosis was confirmed with a positive reverse transcription-polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 of collected specimens from the upper (nasal/oropharyngeal swabs) or lower respiratory tract (tracheal aspirate or bronchoalveolar lavage). COVID-19

Articles

pneumonia was diagnosed when individuals developed clinical signs of pneumonia with acute respiratory failure and pulmonary involvement with lung infiltrates on chest imaging [9]. Ventilator-associated pneumonia (VAP) was diagnosed as a microbiologically confirmed pneumonia developed in patients under invasive mechanical ventilation for at least 48 h [10].

Outcomes

Primary outcome was to compare all-cause ICU mortality between the first and second/third waves. Secondary outcomes were to compare risk factors associated with ICU mortality, ICU and hospital length of stay in survivors, mechanical ventilation days, ventilator-free days at 28 days, incidence density of ventilator associated pneumonia, and in-hospital mortality in the first versus second/third waves.

Statistical analysis

No statistical sample size calculation was made and sample size was equal to the number of patients admitted to the participating ICUs during the study period. Categorical variables were presented as frequencies and percentages, while continuous variables were expressed as medians (interquartile ranges [IQR]). For baselines characteristics, differences between groups were assessed using chi-squared or Fisher's exact tests for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. Significant differences were considered if *P* values were < 0.05 for a two-tailed test. There were missing data because of the challenges on data collection during the pandemic and proportions of missing data are reported in the [Supplementary Figure 1](#). Missing data were not imputed as most of explanatory variables had very low rate of missing values (lower than 10%). Primary endpoint was investigated through a binary logistic regression to evaluate the risk factors associated with ICU mortality including the variable of interest (wave) to assess differences in mortality between study waves. Factors included in the model were those with statistical significance in the univariable analysis. The results of the multivariable analysis were reported as odds ratios (OR) with the 95% confidence intervals (CI).

To evaluate whether a center effect could alter observed mortality, a multilevel logistic regression analysis through a conditional random intercept model was performed to investigate hospital level or inter-hospital (as random-effects) variation of ICU mortality [11]. Center level variation was assessed classifying hospital according the total number of beds (< 200, 200–500, and >500). The regression coefficients were summarized as the variance with standard deviation (SD) and the interclass correlation coefficient (ICC).

Ventilator-free days at 28 days were calculated as the number of days with successful cessation (alive and

free) from invasive mechanical ventilation (IMV) for at least 48 h without reintubation in patients who survived 28 days after ICU admission, whereas for patients ventilated 28 days or more, or who died within 28 days (irrespective of IMV status), ventilator-free days were zero [12]. Results were presented as means with SD.

The incidence density of ventilator-associated pneumonia (VAP) for each study period was calculated as follows: number of episodes of VAP/number of ventilator days) x 1000 = VAP rate per 1000 ventilator days. Data analysis were done with SPSS version 24 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) and R software (cran.r-project.org).

Role of the funding source

The funding source had no role in the study design, data collection, data analysis, interpretation of data, the writing of the report, or in the decision to submit the paper for publication.

Results

Between February 22, 2020 to March 11, 2021 a total of 4011 patients with confirmed COVID-19 pneumonia were recruited. Two hundred and sixteen patients were excluded because of missing data on study outcomes. In total, 3795 patients met the inclusion criteria, of whom 2479 (*n* = 65.3%) were admitted during the first wave and 1316 (*n* = 34.7%) during the second/third waves ([Fig. 1](#)). Clinical characteristics of the cohort and differences between waves are shown in [Table 1](#). Most patients were men (70.8%, *n* = 2686) and the median age was 64 years (IQR 55–71), with a median APACHE II and SOFA scores of 14 (IQR 10–18) and 4 (IQR 3–7), respectively. Hypertension was the most common comorbidity (46%, *n* = 1751), closely followed by obesity (35.7%, *n* = 1356), and diabetes (22.9%, *n* = 868). High rate of patients fulfilled the ARDS criteria (*n* = 2987, 78.7%) and the median arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen ratio was 122 (IQR 85–177) mmHg.

Comparison of clinical characteristics and management between waves

Subjects in the second/third waves had lower illness severity scores compared with those in the first wave according to the APACHE II (12 [9–16] vs 14 [IQR 10–19] *p*<0.001) and SOFA (4 [3–6] vs 5 [IQR 3–7] *p*<0.001). During the second/third waves, there was higher incidence of chronic cardiovascular diseases such as hypertension (49.4% vs 44%, *p* = 0.04), diabetes (26.7 vs 20.9%, *p*<0.001), and obesity (42.3% vs 32.2%, *p*<0.001). Patients in the second/third waves were diagnosed with COVID-19 earlier (4 days [2–6] vs 7 days [4–9] *p*<0.001) than those in the first wave, however, the time from symptom onset to either the

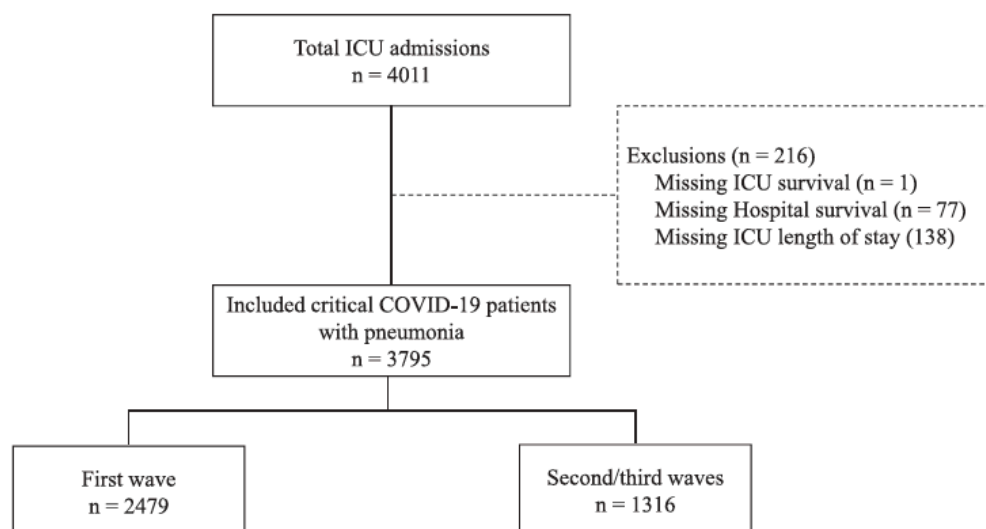


Fig. 1. Flowchart of the study.

hospital or ICU admission did not differ between periods.

Respiratory support with high flow nasal cannula (HFNC) significantly increased through the pandemic, used as the first line of oxygen therapy on admission in almost half of the patients in the second/third waves unlike the first wave (48.7% vs 18.2%, $p < 0.001$). HFNC failure was more frequently observed during the second period (29.2% vs 11.7%, $p < 0.001$), and the time to failure with HFNC was also longer (48 [13–102] vs 24 [12–72] hours, $p = 0.008$). The use of non-invasive mechanical ventilation was low during the first and the second/third waves, as well (5.2% vs 6.8%, $p = 0.09$). The need of IMV was high during the whole pandemic ($n = 2888$, 76.1%) without significant differences between periods. More than half of the patients ($n = 2269$, 59.8%) needed prone position due to ARDS, with a slight reduction in the prone therapy during the second/third waves (62.4% vs 54.8%, $p = 0.001$). The rate of extracorporeal membrane oxygenation remained low during the study period ($n = 81$, 2.1%).

Treatments prescribed between study waves were completely different. There was a large decrease in the second/third waves in the use of lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine and interferon (81.2% vs 2.4%, 93.3 vs 0.4%, and 37.1% vs 0.2%, respectively; $p < 0.001$) compared with the first wave. A significant reduction was also found with tocilizumab therapy during the second/third phase of the pandemic. Conversely, corticosteroid treatment was widely used in both study periods, although in the second/third wave almost all patients received corticosteroids.

The use of vasopressors (42.3% vs 23.3%, $p < 0.001$), acute kidney injury (29.2% vs 22.6%, $p = 0.008$), and community-acquired respiratory coinfection (9.6% vs 7.6%, $p = 0.03$) was more frequent in the first wave, whereas the development of VAP was significantly higher (24.9% vs 18%, $p < 0.001$) in the second/third waves. We observed many similarities in the clinical management among countries (Supplementary Tables 2–3).

Mortality analysis

Overall ICU mortality was 30.7% ($n = 1166$), without significant differences between waves (Table 2). Monthly un-adjusted mortality varied over time with a trend towards an increase when higher incidence of cases admitted to ICU was observed during second/third waves, despite that illness severity scores remained unchanged (Fig. 2). Stratified age-related ICU mortality showed higher case-fatality rates among adults aged more than 75 years (Supplementary figure 2). No significant differences were found in mortality between waves according to age subsets except for the subgroup of 61–75 years of age, in whom a reduced unadjusted ICU mortality was observed in the second/third waves. Non-survivors were older, with higher severity of the disease, had more comorbidities, and developed more complications (Supplementary Table 4) compared with survivors. After multilevel modeling, no center effect was found on ICU mortality according to hospital variation (variance 0.39, SD 0.63; ICC 0.10) neither to the hospital size level (variance 0.001, SD 0.04; ICC 0.0004). A

Articles

	All patients (n = 3795)	First wave (n = 2479)	Second/third waves (n = 1316)	P value
General characteristics				
Age (years)	64 (55–71)	64 (55–71)	63 (53–71)	0.05
Gender (male)	2686 (70.8%)	1744 (70.4%)	942 (71.6%)	0.42
BMI (kg/m ²)	28 (26–32)	28 (25–31)	29 (26–32)	<0.001
Comorbidities				
Hypertension	1751 (46.1%)	1101 (44.4%)	650 (49.4%)	0.04
Obesity (>30 Kg/m ²)	1356 (35.7%)	799 (32.2%)	557 (42.3%)	<0.001
Diabetes mellitus	868 (22.9%)	517 (20.9%)	351 (26.7%)	<0.001
Dyslipidaemia	305 (8%)	227 (9.2%)	78 (5.9%)	<0.001
COPD	269 (7.1%)	172 (6.9%)	97 (7.4%)	0.62
Asthma	245 (6.5%)	161 (6.5%)	84 (6.4%)	0.69
Ischemic heart disease	248 (6.5%)	165 (6.7%)	83 (6.3%)	0.68
Immunosuppression	213 (5.6%)	104 (4.2%)	109 (8.3%)	<0.001
Chronic kidney disease	203 (5.3%)	114 (4.6%)	89 (6.8%)	0.005
chronic heart failure	132 (3.5%)	74 (3%)	58 (4.4%)	0.02
Hematological disease	121 (3.2%)	86 (3.5%)	35 (2.7%)	0.12
Chronic liver disease	25 (0.7%)	17 (0.7%)	8 (0.6%)	0.77
Course of illness (days)				
Diagnosis gap	6 (3–8)	7 (4–9)	4 (2–6)	<0.001
Hospital gap	7 (4–9)	7 (4–9)	7 (4–9)	0.28
ICU gap	2 (0–4)	2 (0–4)	2 (0–4)	0.77
Severity of illness				
APACHE II score ^a	14 (10–18)	14 (10–19)	12 (9–16)	<0.001
SOFA score ^b	4 (3–7)	5 (3–7)	4 (3–6)	<0.001
Pulmonary infiltrates (quadrants) ^a	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	0.02
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg) ^a	122 (85–177)	128 (87–186)	125 (90–180)	0.32
No ARDS	173 (4.6%)	125 (5%)	48 (3.6%)	0.54
ARDS ^a	2987 (78.7%)	1889 (76.2%)	1098 (83.4%)	<0.001
Mild	476 (12.5%)	310 (12.5%)	166 (12.6%)	0.92
Moderate	1470 (38.7%)	912 (36.8%)	558 (42.4%)	0.001
Severe	1041 (27.4%)	667 (26.9%)	374 (28.4%)	0.32
Unknow ARDS severity ^a	635 (16.7%)	465 (18.8%)	170 (13%)	<0.001
Laboratory data^a				
White blood cells count (10 ⁹ /ml)	8.7 (6.2–12.4)	8.4 (6.0–12.2)	9.3 (6.6–13.0)	<0.001
C-reactive protein (mg/dl)	14 (7.3–22.9)	15 (8.3–24.2)	11 (6.4–19.2)	<0.001
Procalcitonin (ng/ml)	0.21 (0.1–0.56)	0.26 (0.12–0.63)	0.15 (0.08–0.40)	<0.001
D-dimer (ng/ml)	1008 (584–2275)	1100 (608–2781)	891 (549–1744)	<0.001
Respiratory support and oxygenation				
COT ^a	576 (15.2%)	418 (16.9%)	158 (12%)	<0.001
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	115 (77–175)	113 (75–177)	118 (90–171)	0.53
HFNC ^a	1091 (28.7%)	450 (18.2%)	641 (48.7%)	<0.001
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	107 (78–148)	100 (74–138)	113 (83–160)	<0.001
NIV ^a	219 (5.8%)	130 (5.2%)	89 (6.8%)	0.09
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	115 (85–152)	113 (78–159)	116 (91–151)	0.60
IMV ^a	1788 (47.1%)	1367 (55.1%)	421 (32%)	<0.001
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	138 (92–196)	142 (94–200)	125 (90–186)	0.02
IMV at 24 h	2486 (65.5%)	1701 (69.6%)	785 (59.7%)	<0.001
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	184 (136–245)	185 (136–246)	178 (136–236)	0.19
HFNC failure	675 (17.8%)	291 (11.7%)	384 (29.2%)	<0.001
Hours of failure	36 (12–96)	24 (12–72)	48 (13–102)	0.008
Unknown support at admission	121 (3.2%)	111 (4.4%)	7 (0.5%)	<0.001
Prone position	2269 (59.8%)	1548 (62.4%)	721 (54.8%)	<0.001
ECMO	81 (2.1%)	51 (2.1%)	30 (2.3%)	0.64

(continued)

Table 1 (Continued)

	All patients (n = 3795)	First wave (n = 2479)	Second/third waves (n = 1316)	P value
Organ failure and complications				
Invasive mechanical ventilation	2888 (76.1%)	1958 (79%)	930 (70.7%)	0.23
Shock ^a	1355 (35.7%)	1049 (42.3%)	306 (23.3%)	<0.001
Acute kidney injury ^a	1021 (26.8%)	723 (29.2%)	298 (22.6%)	0.008
Myocardial dysfunction ^a	358 (9.4%)	245 (9.9%)	113 (8.6%)	0.23
CARC ^a	339 (8.9%)	239 (9.6%)	100 (7.6%)	0.03
Ventilator-associated pneumonia	775 (20.4%)	446 (18%)	328 (24.9%)	<0.001
Treatments^a				
Antibiotics	3114 (82.1%)	2308 (93.1%)	806 (61.2%)	<0.001
Corticosteroids	2706 (71.3%)	1444 (58.2%)	1262 (95.9%)	<0.001
Tocilizumab	798 (21%)	716 (28.9%)	82 (6.2%)	<0.001
Remdesivir	254 (6.7%)	42 (1.7%)	212 (16.1%)	<0.001
Lopinavir/ritonavir	2044 (53.9%)	2013 (81.2%)	31 (2.4%)	<0.001
Hydroxychloroquine	2317 (61.1%)	2312 (93.3%)	5 (0.4%)	<0.001
Interferon beta	922 (24.3%)	920 (37.1%)	2 (0.2%)	<0.001

Table 1: Baseline characteristics and comparison between the first and second/third waves of COVID-19 patients with pneumonia admitted in ICU. Data are expressed as numbers (%) or medians (IQR). Diagnosis gap is the time between the symptom onset and confirmed diagnosis. Hospital gap is the time between the symptom onset and hospital admission. ICU gap is the time between hospital admission and ICU admission.

ICU, intensive care unit; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, Sequential Organ Assessment Failure; PaO₂/FiO₂, arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen ratio; ARDS, acute respiratory distress syndrome; COT, conventional oxygen therapy; HFNC, high flow nasal cannula; NIV, non-invasive ventilation; IMV, invasive mechanical ventilation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; CARC, community-acquired respiratory coinfection.

^a Calculated as the worst value within the first 24 h of ICU admission.

^b Calculated within the first 24 h of ICU admission.

* At admission.

The severity is unknown due to missing data on PaO₂/FiO₂ values.

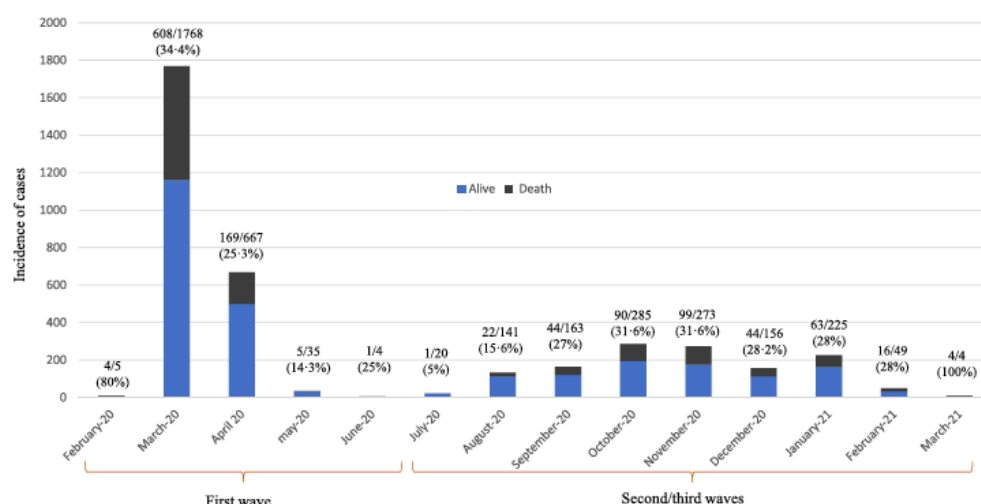


Fig. 2. Monthly incidence of ICU case-fatality rates throughout the pandemic between waves. Data represents N° deaths/Total N° admitted cases. Observed mortality increased during the first months in the second/third waves (August to November) when the incidence of cases admitted to the ICU raised up, despite that severity scores (APACHE II and SOFA scores) remained unchanged. ICU, Intensive Care Unit; APACHE, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

Articles

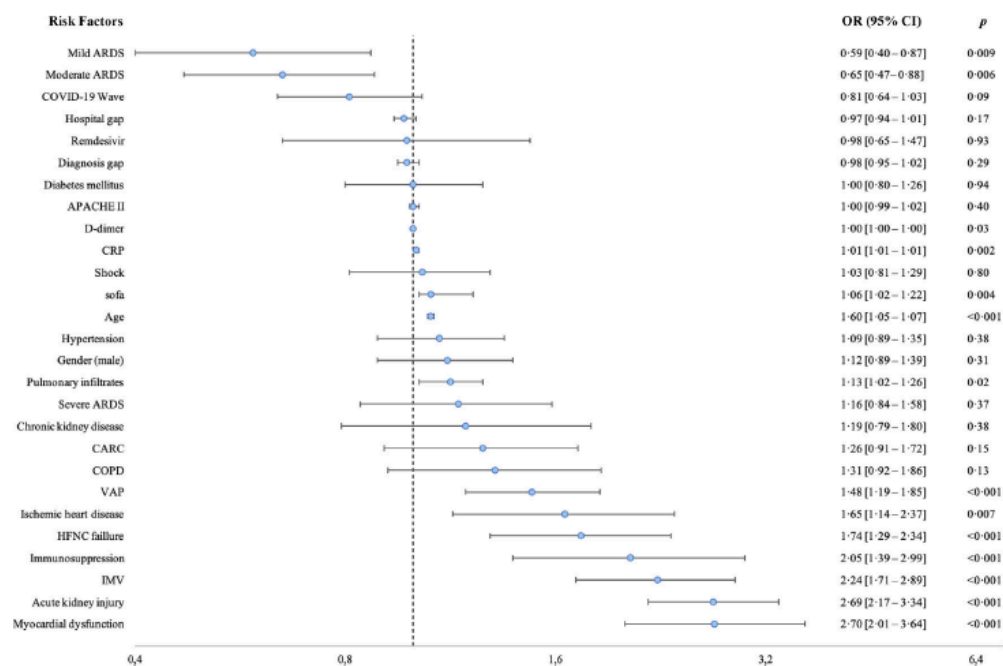


Fig. 3. Forest plot of the logistic regression analysis with ICU mortality predictors. Hospital gap was the time between the symptom onset and hospital admission. Diagnosis gap was the time between the symptom onset and the confirmation of COVID-19 diagnoses. OR, Odds ratio; ARDS, acute respiratory distress syndrome; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CRP, C-reactive protein; sofa, Sequential Organ Failure Assessment; CARC, Community-acquired respiratory co-infection, COPD, chronic obstructive pulmonary disease; VAP, ventilator-associated pneumonia; HFNC, high flow nasal cannula; IMV, invasive mechanical ventilation.

sensitivity analysis focused only on Spanish hospitals showed consistency of the results, since no center effect was found.

In the multivariate analysis (Fig. 3), the factors independently associated with ICU mortality were the age (OR 1.06, 95% CI 1.05–1.07, $p < 0.001$), immunosuppression (OR 2.05, 95% CI 1.39–2.99; $p < 0.001$), ischemic heart disease (OR 1.65, 95% CI 1.14–2.37, $p = 0.007$), SOFA score (OR 1.06, 95% CI 1.02–1.11; $p = 0.004$), number of pulmonary infiltrates on the chest radiograph (OR 1.13, 95% CI 1.02–1.26; $p = 0.02$), mild ARDS (OR 0.59, 95% CI 0.40–0.87; $p = 0.009$), moderate ARDS (OR 0.65, 95% CI 0.47–0.88, $p = 0.006$), D-dimer (OR 1.00, 95% CI 1.00–1.00; $p = 0.03$), C-reactive protein (OR 1.01, 95% CI 1.01–1.02; $p = 0.002$), invasive mechanical ventilation (OR 2.24, 95% CI 1.71–2.89; $p < 0.001$), acute kidney injury (OR 2.69, 95% CI 2.17–3.34, $p < 0.001$), myocardial dysfunction (OR 2.70, 95% CI 2.01–3.64, $p < 0.001$), ventilator-associated pneumonia (OR 1.48, 95% CI 1.19–1.85, $p < 0.001$), and HFNC failure (OR 1.74, 95% CI 1.29–2.34; $p < 0.001$). After confounding adjustment, no significant association was found between ICU mortality and COVID-19 waves (OR 0.81, 95% CI 0.64–1.03; $p = 0.09$, Fig. 3).

Secondary outcomes

An increase in the incidence density of VAP was observed from 12.0 in the first wave to 16.5 episodes per 1000 days of mechanical ventilation in the second/third waves. The causative microorganisms of VAP are shown in Supplementary Table 5. *Pseudomonas aeruginosa* was the most common pathogen isolated from the respiratory samples, almost in one third of the patients with VAP during the study period. *Aspergillus* spp. was responsible of the infection etiology in 50 (6.5%) patients diagnosed with VAP, with a significant increase of this isolation during the second/third waves (3.8% vs 10%, $p < 0.001$).

There was a reduction in the LOS in the second/third waves compared to the first wave among survivors (median ICU LOS 12 [IQR 7–27] vs 15 [IQR 8–29], $p < 0.001$; hospital LOS 24 [IQR 15–41] vs 31 [IQR 20–48], $p < 0.001$). Unadjusted in-hospital mortality was lower in the second/third waves but, after adjusting for confounding factors these differences were no longer observed (COVID-19 wave OR 0.83, 95% CI 0.67–1.04; $p = 0.10$ in the Supplementary Table 6–7). The remaining secondary outcomes are shown in Table 2.

	All patients (n = 3795)	First wave (n = 2479)	Second/third waves (n = 1316)	P value
Outcomes				
ICU LOS (days)				
Survivors	14 (7–9)	15 (8–29)	12 (7–27)	<0.001
Non-survivors	16 (8–26)	15 (8–25)	19 (12–29)	<0.001
Hospital LOS (days)				
Survivors	28 (18–46)	31 (20–48)	24 (15–41)	<0.001
Non-survivors	19 (11–30)	18 (9–29)	23 (14–32)	<0.001
Hospital LOS (days)	19 (11–30)	18 (9–29)	23 (14–32)	<0.001
Duration of MV (days) ^a	15 (9–27)	15 (9–27)	15 (8–32)	0.02
VFD-28 (days)	7.3 (±8.9)	7.3 (±8.8)	7 (±9.1)	0.48
ICU mortality	1166 (30.7%)	787 (31.7%)	379 (28.8%)	0.06
Hospital mortality	1234 (32.5%)	834 (33.6%)	400 (30.4%)	0.04

Table 2: Comparison of clinical outcomes between the first and second/third waves among COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU. Data are expressed as numbers (%) or medians (IQR).

ICU, Intensive Care Unit; LOS, length of stay; MV, mechanical ventilation; VFD, Ventilator-free at 28 days.

^a In patients under invasive mechanical ventilation.

Discussion

In this multicentre cohort study of critical COVID-19 patients with pneumonia, we did not find differences in the mortality rates between the first and second/third waves during the first year of the pandemic. These results have been observed after adjusting for several confounding factors. Although critical care practices have substantially changed during the study period, case-fatality rates among patients admitted to the ICU remain unaltered and high.

Our findings differ from those reported previously, in which a decline in mortality was observed over time using different outcomes and time periods [13–18]. Potential explanations of mortality reduction have been suggested, such as better healthcare organization avoiding the ICU overload, improvements in critical care management with changes in respiratory support and treatment approaches, presence of less virulence circulating virus strains, and changes in patient's characteristics with different predictors of mortality. Most of these studies include case-mixes from the ward and critical care units, where the range of fatality rates is considerably different and thereby potential selection bias could be present. Contrary, other authors did not find differences in inpatient mortality after propensity score matching, remaining as high in the first as in the second wave [19].

Two large multicentre cohort studies focused on critically ill patients with COVID-19 also reported a decrease of the mortality over time. The study reported by Kurtz and colleagues [20] conducted in Brazil, found a reduction in 60-day in-hospital mortality in the last two periods of the eight-month study. However, the overall 60-day mortality was surprisingly low compared with ICU patients in our study suggesting that those patients were clearly distinct populations. Notably, 60-day mortality among invasive mechanically ventilated

patients remained above 50% during the four periods of the study with no apparent decrease. In fact, in our cohort, where three out of four patients received IMV, the ICU mortality rate was not different between waves. A reduction in the 90-day mortality has also been observed over time in critically ill COVID-19 patients in a multicentre study conducted in three European countries with a more similar population to our study [21]. Nevertheless, these findings were based on the unadjusted 90-day mortality within a four-month study period. Actually, we found a decrease in the unadjusted in-hospital mortality during the second/third waves compared with the first wave, differences that no longer were observed after adjusting for numerous confounding factors. In spite of the fact that no significant differences on mortality were found after adjusting for confounding, the trend toward a decrease both in the un-adjusted hospital mortality and ICU mortality in the subset of age between 61 and 75 years, suggest that some clinical/practical changes in the case-fatality rates could be present.

The changes in the mortality rates during the course of the pandemic around the world could be difficult to interpret due to the fact that COVID-19 waves occurred in different stages, periods of time, and among patients with diverse underlying medical conditions [22]. For instance, African continent countries had experienced more severe second wave than the first [23]. Moreover, recent studies have reported association of increased mortality with hospital load [24] and strains on critical care capacity.[25] Likewise, our data showed oscillations on the mortality rates over time with a trend toward higher ICU-mortality rates when higher incidence of cases admitted to the ICU was observed during the pandemic. These findings could affect the observed rebound of ICU mortality around 30% during the

Articles

second/third waves in months when the ICU bed capacity peaked above 25% in Spain indicating extreme risk level (in late October to the end of November 2020 and January to February 2021) [26]. Better understanding on how ICU demand in periods with health-care system overload may be associated with increased mortality among critically ill patients warrants further clinical research. Therefore, investigating the changes of mortality over time should also be evaluated between waves, when the rapid surge of patients could affect negatively patient's outcomes. The cornerstone to control the pandemic and mortality rates are the widespread administration of vaccines. The start of the vaccination program in Spain was on December 27, 2020, hence at the end of the study follow up the rate of national immunization still was extremely low. To explore the consequences of vaccination on mortality rates is mandatory in the near future.

We further identified case-fatality independent predictors such as the age, SOFA score, ischemic heart disease, immunosuppression, D-dimer, C-reactive protein, number of pulmonary infiltrates on chest radiograph, mild and moderate ARDS, HFNC failure, invasive mechanical ventilation, VAP, acute kidney injury, and myocardial dysfunction. These results coincide with those mortality risk factors observed in other studies of critical COVID-19 patients [20,21,27]. Our analysis showed some differences in patient's characteristics during the second/third waves such as lower illness severity scores and higher rates of underlying cardiovascular disease, but these factors were not found as independent predictors of mortality. Nevertheless, the appearance of immunosuppression, community-acquired respiratory co-infection and longer timeframe from hospital to ICU admission, definitely contributed to higher mortality in the second/third waves.

A notable increase of the use of non-invasive respiratory support (NIRS) as the first line therapy has been recognized throughout the pandemic, similar to previous data [13,20,28]. Specifically, the HFNC was used upon admission almost in half of subjects in the second/third waves compared with the 18% during the first. Observational data suggested benefit from the use of HFNC with an increase in ventilator-free days and reduction in ICU length of stay compared to early initiation of invasive mechanical ventilation [29]. However, among the users of such respiratory support, the rate of HFNC failure was around 60% of cases over the pandemic and the time to failure was 24 h longer during the second/third compared with the first wave. While the increasing use of NIRS appears to be evident and potential impact on outcomes are currently under investigation through ongoing trials (NCT04424836, NCT04668196), whether the HFNC failure could affect negatively in clinically relevant outcomes warrant further research and to identify concrete predictors of NIRS failure might help clinicians in daily practice [30].

Not only significant changes on the respiratory support were found between the study periods but also substantial changes on treatment used to combat the virus. Important increase on the use of corticosteroids to up to 95% of patients in the second/third waves was observed since the release on July 2020, of the results of the RECOVERY trial in which a reduction in 28-day mortality was found in patients with acute respiratory failure among those who were receiving either invasive mechanical ventilation or oxygen alone [31]. Lower use of tocilizumab and remdesivir was found due to lack of benefit on survival from RCTs among severe COVID-19 patients [32,33]. Notwithstanding, a recent RCT also conducted by the RECOVERY Collaborative group [34] have reported that tocilizumab improved survival in hospitalized patients with COVID-19 with hypoxia and systemic inflammation regardless of the amount of respiratory support. Future changes beyond these results could yield an upturn of the use of tocilizumab in the following months.

Possible explanations for the lack of improvement in survival in our study may be the insufficient knowledge of the disease (for instance the better respiratory support management), the shortage of some effective antiviral treatment, and the alleged inability of the health systems to control the ICU capacity strain resulting from increased patient volume during the peaks of the waves. Moreover, the significant reduction on the use of tocilizumab during the second/third could be an additional reason for the incessant mortality, since the results of the RECOVERY trial [34] were released in May 2021, beyond the end of the third wave of the pandemic in Spain.

It is worth mentioning that the administration of antibiotics on ICU admission was markedly high despite the viral etiology of the disease besides the lower incidence of CARC. The overuse and wrong consumption of antibiotics could lead to catastrophic effects on antimicrobial resistance hence, even during a pandemic, antibiotics should be reasonably used. As one of the biggest threats to global health which yields a major concern, current control policies to handle multidrug resistant microorganisms and prioritization of antibiotic stewardship programs are mandatory [35]. A further important finding of the study was that the incidence density of VAP significantly raised up to 16.5 episodes per 1000 days of mechanical ventilation during the second/third waves, an issue that could impact on outcomes as it has been associated with increased 28-day mortality rates and longer mechanical ventilation duration and ICU length of stay in SARS-CoV-2 patients [36]. These results coincide with ours since VAP was independently associated with increased ICU mortality (OR 1.48, 95% CI 1.19–1.85; $p < 0.001$). The observed increase on the incidence of VAP during the second/third wave could be explained by the higher incidence of immunosuppression, higher rate of ARDS with a

trend toward longer duration of mechanical ventilation along with common use of corticosteroids.

Strengths of this study are the large number of critically ill COVID-19 patients included, the multi-centre design and the comparison of the adjusted mortality rates between pandemic waves within a one year-study period. Nevertheless, some limitations should be acknowledged. First, the observational nature of the study implies that possible unmeasured confounders could affect the outcomes. Second, the study was conducted in three countries in Europe (mostly in Spain), therefore, the results may not be extrapolated to other world regions. Moreover, only one ICU from Ireland contributed in the inclusion of patients, which implies that clinical management might not reflect the critical care practices across the entire country. Nevertheless, we observed many comparable medical attitudes in the management of patients among the three countries. Third, the study evolved in 73 different ICUs which might entail different criteria for the respiratory support management and therapeutic attitudes. However, we found similarities of these management approaches and medical skills in other studies, which entails that routine critical care practices have been carried out. Further, we assessed the possible center effect on ICU mortality, accounting for chance imbalances between centres and providing firmer results. Fourth, we could not assess the association of the ICU overload and mortality due to lack of data regarding the ICU bed capacity and expansion. However, we observed variations in ICU mortality depending on the monthly cumulative incidence of admitted cases. Fifth, longer follow up such as 60 or 90-day mortality were not evaluated. Reporting short-term end-points is not enough and the investigation of long-term outcomes can be highly important in critical care setting. Sixth, the study period has been conducted before the broad implementation of vaccination programs and global immunization may contribute to substantial reduction in case-fatality rates. Seventh, we focused on all-cause ICU mortality. To be able to better interpret mortality rates, more data of the specific causes of death in COVID-19 are needed. Eighth, missing data in our study is acknowledged. The impact of missing data on clinical research can be serious, leading to biased results and decreased statistical power. However, there were no missing data on the primary or secondary end-points, and missing values were low for the most of explanatory variables. Finally, we did not collect data from the current circulating virus strains which also could alter the results.

In conclusion, despite the improvement in clinical experience and growing knowledge for the management of this challenging infectious disease along with changes in therapy approaches and respiratory support measures, we did not find significant differences between waves

neither in the ICU nor in-hospital mortality after accounting for several confounding factors. It is imperative to continue striving to develop more effective treatments, apart from investigating the optimal supportive care measures to enhance outcomes among critically ill COVID-19 patients during the following waves.

Author contributions

GM, RC, SU, and AR conceptualised the study and curated the data. GM, RC, SU, and AR accessed and verified the underlying data. GM, SU, RC, and AR did the formal analysis. GM, SU, RC, AR, IML, JSV, ED, JG, and ST contributed to the methodology. MB, JSV, IML, and AR acquired funding and resources. GM, RC, and SU developed the first draft of the manuscript. RC, SU, AR, MB, IML, JSV, ED, JG, ST, MV, JM, AA, AL, LSC, JCB, EP, LV, SS, MN, MCL, OB, VF, FA, AE, LS, IS, AM, and GM made substantial contributions to the conception of the work, reviewed critically the data and contributed with important intellectual content, agreed the responsibility for the accuracy and integrity of the data of the work and approved the final version of the manuscript to be published.

Data sharing statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author [GM] upon reasonable request.

Declaration of interests

The authors have nothing to disclose.

Acknowledgements

This study was partially supported by a grant from Ricardo Barri Casanovas Foundation and the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). The funding source had no role in the study design, data collection, data analysis, interpretation of data, the writing of the report, or in the decision to submit the paper for publication. All authors confirm that they had full access to all the data in the study and accept responsibility to submit for publication. We wish to thank to Valeria Herrera-Lasso for reviewing the English. We would like to thank all the COVID-19 SEMICYUC members for the effort to collect patient data during the challenging situation of the pandemic.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at [doi:10.1016/j.lanpe.2021.100243](https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100243).

Articles

REFERENCES

- [1] World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int> (accessed July 10, 2021).
- [2] Parasher A. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J* 2021;97:312–20.
- [3] Sen-crowe B, Sutherland M, Mckenney M, Elkbuli A. A closer look into global hospital beds capacity and resource shortages during the COVID-19 Pandemic. *J Surg Res* 2020;260:56–63.
- [4] Plümper T, Neumayer E. Lockdown policies and the dynamics of the first wave of the Sars-CoV-2 pandemic in Europe. *J Eur Public Policy* 2020;27:1–21.
- [5] Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2021;76:537–48.
- [6] Statistical Institute of Catalonia (gencat). Weekly incidence of COVID-19. <https://www.idescat.cat/indicadors/?lang=en&id=conj&n=14356> (accessed July 8, 2021).
- [7] Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: narrative review of the Working Group in Infectious Diseases and Sepsis (GTEIS) and the Working Groups in Transfusions and Blood Products (GTTH). *Med Intensiva* 2021;45:104–21.
- [8] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
- [9] World Health Organization. Clinical management of COVID-19. *Interim guidance 27 May 2020* 2020.
- [10] Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM / ESCMID / ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50:1700582.
- [11] Sommet N, Morselli D. Keep calm and learn multilevel logistic modeling: a simplified three-step procedure using stata, R, Mplus, and SPSS. *Int Rev Soc Psychol* 2017;30:203–18.
- [12] Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of ventilator-free days in critical care research. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:828–36.
- [13] Docherty AB, Mulholland RH, Lone NI, et al. Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med* 2021;9:773–85.
- [14] Garcia-Vidal C, Cózar-Llistó A, Meira F, et al. Trends in mortality of hospitalised COVID-19 patients: a single centre observational cohort study from Spain. *Lancet Reg Heal - Eur* 2021;3:100041.
- [15] Roth GA, Emmons-Bell S, Alger HM, et al. Trends in patient characteristics and COVID-19 in-hospital mortality in the United States during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2021;4:1–9.
- [16] Ifimie S, Lopez-Azcona AF, Vallverdu I, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: a comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS ONE* 2021;16:1–13.
- [17] Doidge JC, Gould DW, Ferrando-Vivas P, et al. Trends in intensive care for patients with covid-19 in england, wales, and northern ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:565–74.
- [18] Ciceri F, Ruggeri A, Lembo R, Puglisi R, Landoni G, Zangrillo A. Decreased in-hospital mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Pathog Glob Health* 2020;114:281–2.
- [19] Jarrett SA, Lo KB, Shah S, et al. Comparison of patient clinical characteristics and outcomes between different COVID-19 peak periods: a single center retrospective propensity matched analysis. *Cureus* 2021;13. <https://doi.org/10.7759/cureus.17777>.
- [20] Kurtz P, Bastos LSI, Dantas LF, et al. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med* 2021;47:538–48.
- [21] COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day - 90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID - 19 : a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47:60–73.
- [22] Van Damme W, Dahake R, Delamou A, et al. The COVID-19 pandemic: diverse contexts; different epidemics - How and why? *BMJ Glob Heal* 2020;5:1–16.
- [23] Salyer SJ, Maeda J, Sembuche S, et al. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study. *Lancet* 2021;397:1265–75.
- [24] Rossman H, Meir T, Somer J, et al. Hospital load and increased COVID-19 related mortality in Israel. *Nat Commun* 2021;12:1–7.
- [25] Bravata DM, Perkins AJ, Myers IJ, et al. Association of intensive care unit patient load and demand with mortality rates in US department of veterans affairs hospitals during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw open* 2021;4:e2034266.
- [26] Ministry of Health. Center for Coordination of Health Alerts and Emergencies. Update No. 240. Coronavirus disease (COVID-19). 10.30.2020 2021. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_240_COVID-19.pdf (accessed Aug 14, 2021).
- [27] Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea 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 Anestesiol Reanim* 2020;67:425–37.
- [28] Lambertmont B, Rousseau A-F, Seidel L, et al. Outcome improvement between the first two waves of the coronavirus disease 2019 pandemic in a single tertiary-care hospital in Belgium. *Crit Care Explor* 2021;3:e0438.
- [29] Artigas M, Care C, Artigas RM, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care* 2021;25:58.
- [30] Mellado-artigas R., Mujica L.E., Ruiz M.L., et al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. 2021; 9: 23.
- [31] The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704.
- [32] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–26.
- [33] Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:20–30.
- [34] Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637–45.
- [35] Ghosh S, Bomman C, Zafer MM. Antimicrobial resistance threats in the emerging COVID-19 pandemic: where do we stand? *J Infect Public Health* 2021;14:555–60.
- [36] Nseir S, Loeches IM, Povoa P, Metzlar M, Du Cheyron D. Relationship between ventilator - associated pneumonia and mortality in COVID - 19 patients : a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care* 2021;25:177.

11.9 Publicación 9

Carbonell R, Urgelés S, Salgado M, Rodríguez A, Reyes LF, Fuentes YV, Serrano CC, Caceres EL, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, Díaz E, Gómez J, Trefler S, Vallverdú M, Murcia J, Albaya A, Loza A, Socías L, Ballesteros JC, Papiol E, Viña L, Sancho S, Nieto M, Del M, Lorente C, Badallo O, Fraile V, Arméstar F, Estella A, Abanses P, Sancho I, Guasch N, Moreno G; COVID-19 SEMICYUC Working Group and the LIVEN-Covid-19 Investigators. Negative predictive value of procalcitonin to rule out bacterial respiratory co-infection in critical covid-19 patients. *J Infect.* 2022 Jun 30;85(4):374–81. doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.024. Epub ahead of print. PMID: 35781017; PMCID: PMC9245395.

doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.024

doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.024

doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.024

doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.024

doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.024

doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.024

doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.024