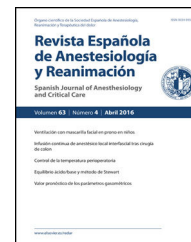




Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL

Pacientes críticos COVID-19 atendidos por anestesiólogos en el Noroeste de España: estudio multicéntrico, prospectivo, observacional



M. Taboada^{a,*}, P. Rama^b, R. Pita-Romero^c, E. Moreno^d, S. Leal^e, M. Varela^f, M. Cid^g, V. Caruezo^a, S. Alvarado de la Torre^b, M. Corujeira^c, A. Sarmiento^d, B. Domínguez^e, P. Díaz^f, L. Cánovas^g, M. López Sánchez^b, E. Vilas^c, A. Rodríguez^d, L. Freire^e, S. Domínguez^f, A. Baluja^a y P.G. Atanassoff^h

^a Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España

^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, España

^c Servicio de Anestesiología y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^d Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, Ferrol, España

^e Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital POVISA de Vigo, Vigo, España

^f Servicio de Anestesiología y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario Pontevedra, Pontevedra, España

^g Servicio de Anestesiología y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario Ourense, Ourense, España

^h Servicio de Anestesiología, Universidad de Basilea, Basilea, Suiza

Recibido el 25 de junio de 2020; aceptado el 27 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 4 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Pacientes críticos;
Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA);
Decúbito prono;
Corticoides

Resumen

Antecedentes y objetivos: Existe poca información sobre la evolución, complicaciones y los tratamientos recibidos por los pacientes críticos con COVID-19 que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI). El objetivo de este estudio es describir la evolución clínica, los tratamientos utilizados, las complicaciones y resultados de pacientes críticos COVID-19 ingresados en siete UCI de Anestesiología en la Región de Galicia durante el pico de la pandemia en marzo-abril 2020.

Métodos: Entre el 21 de marzo y el 19 de abril de 2020 evaluamos a todos los pacientes críticos COVID-19 ingresados en las UCI de Anestesiología de siete hospitales en Galicia, en el Noroeste de España. Los resultados, complicaciones y los tratamientos administrados se registraron hasta el 6 de mayo de 2020, fecha final del seguimiento.

Resultados: Un total de 97 pacientes críticos COVID-19 fueron incluidos. Durante su estancia en UCI, 80 pacientes (82,5%) necesitaron ventilación mecánica, y 22 pacientes (22,7%) traqueotomía. El decúbito prono se usó frecuentemente en pacientes intubados (67,5%) y despiertos (27,8%). Las medicaciones usadas fueron antivirales (92,7%), corticoides (93,8%), tocilizumab

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manutabo@yahoo.es (M. Taboada).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.08.004>

0034-9356/© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

(57,7%), y dosis intermedias y altas de anticoagulantes (83,5%). Las complicaciones más frecuentes fueron infecciones adquiridas en UCI (52,6%), eventos trombóticos (16,5%), y reintubaciones (9,3%). Tras un seguimiento medio de 42 (34-45) días, 15 pacientes fallecieron (15,5%), 73 pacientes (75,2%) habían sido dados de alta de UCI y nueve pacientes (9,3%) permanecían todavía en la unidad.

Conclusiones: Un alto porcentaje de nuestros pacientes críticos COVID-19 requirieron ventilación mecánica, posición prona, medicaciones antivirales, corticoides y anticoagulantes. Las complicaciones en UCI fueron frecuentes, principalmente infecciones y eventos trombóticos. Tuvimos una mortalidad relativamente baja del 15,5%.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Critically ill patients;
Acute respiratory distress syndrome (ARDS);
Prone positioning;
Corticosteroids

Critically ill COVID-19 patients attended by anesthesiologists in northwestern Spain: a multicenter prospective observational study

Abstract

Background and objectives: There are limited information on outcome, complications and treatments of critically ill COVID-19 patients requiring admission to an intensive care unit (ICU). The aim of this study is to describe the clinical ICU course, treatments used, complications and outcomes, of critically ill COVID-19 patients admitted in seven ICU in Galicia region during the 2020 March-April pandemic peak.

Methods: Between March 21 and April 19, 2020, we evaluated critically ill COVID-19 patients admitted to the ICU of Anesthesia of seven hospitals in Galicia, northwestern Spain. Outcome, complications, and treatments were monitored until May 6, 2020, the final date of follow-up.

Results: A total of 97 critically ill COVID-19 patients were included. During ICU stay, mechanical ventilation became necessary in 80 (82.5%) patients, and tracheostomy in 22 (22.7%) patients. Prone position was used frequently in both intubated (67.5%) and awake (27.8%) patients. Medications consisted of antiviral agents (92.7%), corticosteroids (93.8%), tocilizumab (57.7%), and intermediate or high doses of anticoagulants (83.5%). The most frequent complications were ICU-acquired infection (52.6%), thrombosis events (16.5%), and reintubation (9.3%). After a median follow-up of 42 (34-45) days, 15 patients (15.5%) deceased, 73 patients (75.2%) had been discharged from ICU, and nine patients (9.3%) were still in the ICU.

Conclusions: A high proportion of our critically ill COVID-19 patients required mechanical ventilation, prone positioning, antiviral medication, corticosteroids, and anticoagulants. ICU complications were frequent, mainly infections and thrombotic events. We had a relatively low mortality of 15,5%.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde la aparición de la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en Wuhan, China, en diciembre de 2019, ésta se ha extendido rápidamente por China y muchos otros países¹⁻². El 31 de enero 2020, España confirmó su primer paciente con COVID-19, y Galicia, una pequeña región ubicada al Noroeste del país, aproximadamente un mes después. Galicia vivió un incremento de infecciones graves con numerosos ingresos a la UCI antes del 28 de marzo de 2020.

Varios estudios han aportado datos sobre pacientes críticamente enfermos con COVID-19³⁻¹⁴. La mayoría de ellos describen las características clínicas de los pacientes con COVID-19 en el hospital o la UCI, además del porcentaje de pacientes que requieren ventilación mecánica, así como las tasas de mortalidad⁴⁻¹⁴. Sin embargo, en muchos de estos estudios solo se realizaron breves seguimientos. Además, no

proporcionaron datos sobre los medicamentos administrados como anticoagulantes, antibióticos, agentes antivirales o corticoides; ni complicaciones como infecciones, eventos tromboembólicos, barotrauma o reintubaciones.

Por lo tanto, se realizó un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, que incluyó a pacientes críticamente enfermos, que tenían infección por COVID-19 y que requirieron ingreso en una UCI de Anestesiología en siete hospitales diferentes en el Noroeste de España. Nuestro objetivo fue evaluar el curso clínico en UCI de estos pacientes, su resultado, complicaciones, así como los tratamientos utilizados.

Métodos

Entre el 21 de marzo y el 19 de abril de 2020, evaluamos prospectivamente todos los pacientes con casos de

COVID-19 en estado crítico ingresados en las UCI de Anestesia de siete hospitales ubicados en Galicia, Noroeste de España. El resultado clínico se controló hasta el 6 de mayo de 2020, última fecha de seguimiento. Se definió un caso confirmado de COVID-19 por un resultado positivo en una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)¹⁵. El Comité de Ética de Galicia (código 2020-188) aprobó este estudio y debido a la rápida aparición de esta enfermedad infecciosa, se eliminó la necesidad de consentimiento informado de los pacientes.

Se recogieron los siguientes datos de todos los pacientes al ingreso en UCI: edad, sexo, altura, enfermedades concomitantes y tratamientos domiciliarios; además de la puntuación de la escala de evaluación de la fisiología aguda y salud crónica II (APACHE II), la presión arterial parcial de oxígeno (PaO₂), la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂), la relación PaO₂/FiO₂ y pruebas de laboratorio iniciales (hemograma, bioquímica sérica, enzimas miocárdicas, interleuquina-6, ferritina sérica, procalcitonina, lactato deshidrogenasa, dímero D, proteína C-reactiva). La evaluación adicional consistió en la presencia de infecciones coexistentes, tiempo desde la aparición de los síntomas iniciales hasta el ingreso en el hospital y en la UCI y la evaluación de la radiografía de tórax.

Durante la estancia en UCI evaluamos el resultado global de los pacientes, su medicación (vasopresores, antibióticos, antivirales, corticoides, anticoagulantes, etc.), el modo de apoyo respiratorio (ventilación mecánica invasiva, ventilación no invasiva, cánulas nasales de alto flujo), el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), el uso de terapia de reemplazo renal, el uso de decúbito prono en pacientes despiertos o intubados, la necesidad de traqueotomía para ventilación mecánica prolongada (traqueotomía quirúrgica frente a traqueotomía percutánea por dilatación), los valores de laboratorio más altos durante el ingreso en UCI (interleuquina-6, ferritina sérica, procalcitonina, lactato deshidrogenasa, dímero D, proteína C-reactiva), las complicaciones (infección adquirida en UCI, complicaciones tromboembólicas, necesidad de reintubación, lesión renal aguda que requiere terapia de reemplazo renal, neumotórax, reingreso en UCI, etc.) y el resultado en UCI que incluyó el número de pacientes que fallecieron, los que fueron dados de alta y los que aún permanecían en la unidad al finalizar el seguimiento al 6 de mayo de 2020.

Los autores diseñaron el ensayo, recopilaron los datos y realizaron el análisis. Todos los autores revisaron el manuscrito, dan fe de su exactitud y la integridad de los datos, y aprobaron la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Análisis estadístico

El objetivo principal del estudio fue describir el curso clínico de los pacientes críticos enfermos por COVID-19 ingresados en las UCI de Anestesia de la región de Galicia durante el pico de la pandemia de marzo a abril de 2020, los tratamientos utilizados, las complicaciones y resultados. Los pacientes y los datos de seguimiento se recopilaron hasta que más del 85% de los pacientes con COVID-19 experimentaron los resultados de interés (murieron en la UCI o fueron dados de alta de la unidad). Como objetivo secundario se compara-

ron las características de los pacientes entre aquellos que sobrevivieron y los fallecidos durante el ingreso en la UCI.

Las variables numéricas se describieron mediante mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas fueron descritas como frecuencia y porcentaje. Basado en la prueba de Levene, la prueba de hipótesis nula no paramétrica se realizó debido a que las variables continuas son heterocedásticas frente a factores categóricos. Las variables numéricas y categóricas se compararon con el uso de las pruebas pareadas de Wilcoxon o Kruskal-Wallis, y las variables factoriales se compararon con la prueba de χ^2 de Pearson. Todos los valores de p obtenidos fueron penalizados con el procedimiento Benjamini-Hochberg. Todos los análisis se realizaron en R v.3.6®.

Resultados

Entre el 21 de marzo y el 19 de abril de 2020, 97 pacientes críticamente enfermos por COVID-19 fueron ingresados en las UCI de Anestesia de siete hospitales del Noroeste de España. La **tabla 1** muestra las características de los pacientes, sus enfermedades coexistentes, medicación crónica y evaluación de la radiografía de tórax en el momento del ingreso a la UCI. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 (61-73) años. La edad avanzada se asoció con el fallecimiento durante la estancia en UCI (**tabla 1**). Las patologías coexistentes más frecuentes fueron la hipertensión arterial (56,7%), la dislipemia (43,3%) y la obesidad (39,2%). Se obtuvo una radiografía de tórax de todos los pacientes y el 85,6% tenía hallazgos radiológicos con infiltrados parcheados bilaterales. Los valores de las pruebas de laboratorio al ingreso en la UCI y los niveles más altos obtenidos durante la estancia en UCI se muestran en la **tabla 1**. Un recuento linfocitario más bajo al ingreso y unos niveles más altos de procalcitonina durante la estancia en la UCI se asociaron con mal pronóstico.

La evolución clínica y los tratamientos durante la estancia en la UCI se resumen en la **tabla 2**. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario y en la UCI fue de 7 (5-10) días y de 10 (7-12) días, respectivamente. La puntuación media de la escala APACHE II de todos los pacientes fue de 15 (12-20). El 6 de mayo de 2020, después de una mediana de seguimiento de 42 (34-45) días, del total 97 de pacientes, 15 (15,5%) pacientes habían fallecido, 73 (75,2%) habían sido dados de alta de UCI, y 9 de ellos (9,3%) aún se encontraban en esta unidad. La incidencia acumulada de pacientes fallecidos en UCI o dados de alta de la UCI se presenta en la **figura 1**. La duración media de la estancia en la UCI entre los fallecidos fue de 18 (14-28) días. De los 73 pacientes dados de alta de la UCI, un paciente (1,4%) falleció en el hospital fuera de la UCI, 10 (13,7%) permanecían hospitalizados y 62 (84,9%) fueron dados de alta del hospital. Cuatro pacientes (5,5%) fueron reingresados en UCI durante la estancia hospitalaria.

La duración media de la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria fue de 14 (9-21) días y 27 (19-38) días, respectivamente. Durante la estancia en UCI, 80 de ellos (82,5%) recibieron ventilación mecánica, 63 (64,9%) requirieron vasopresores y 8 (8,2%) fueron tratados con terapia de reemplazo renal (**tabla 2**). Entre aquellos con ventilación mecánica, 14 (17,5%) fallecieron, 57 (71,2%) fueron dados

Tabla 1 Características clínicas y parámetros analíticos al ingreso en la UCI y valores más elevados durante la estancia en UCI de los 97 pacientes

	Todos los pacientes (n = 97)	Fallecidos en UCI (n = 15)	Alta de la UCI (n = 73)	Todavía ingresados en UCI (n = 9)	p*
<i>Parámetros demográficos</i>					
Edad, años	69 [61-73]	72 [70-76]	68 [58-71]	74 [68-75]	0,00928
Sexo masculino, n (%)	62 (63,9%)	12 (80%)	45 (61,6%)	5 (55,5%)	0,61
Peso, kg	81 [79-92]	81 [77-86]	81 [74-95]	80 [72-87]	1
Altura, cm	167 [160-171]	170 [161-173]	167 [160-171]	162 [160-168]	0,92
IMC, kg/m ²	29,4 [27,1-32,8]	29,4 [27,9-31]	29,1 [26,3-33,4]	30 [29,3-31,2]	1
<i>Enfermedades previas</i>					
Hipertensión arterial	55 (56,7%)	13 (86,6%)	37 (50,7%)	5 (55,5%)	0,1
Dislipemia	42 (43,3%)	10 (66,6%)	28 (38,3%)	4 (44,4%)	0,27
Diabetes	22 (22,7%)	5 (33,3)	16 (21,9%)	1 (11,1%)	0,87
Asma	7 (7,2%)	1 (6,6%)	4 (5,5%)	2 (22,2%)	1
EPOC	11 (11,3%)	3 (20%)	8 (10,1)	0	0,9
Enfermedad cardiaca	28 (28,9%)	7 (46,6%)	19 (26%)	2 (22,2%)	0,46
Cáncer	7 (7,2%)	1 (6,6%)	5 (6,8%)	1 (11,1%)	1
Obesidad	38 (39,2%)	5 (33,3%)	30 (41,1%)	3 (33,3%)	1
<i>Tratamientos domiciliarios</i>					
IECAS	29 (29,9)	7 (46,6%)	20 (27,4%)	2 (22,2%)	0,57
Anticoagulantes	7 (7,2)	3 (20%)	4 (5,5)	0	0,45
Antiagregantes plaquetarios	21 (21,6)	6 (40%)	13 (17,8%)	2 (22,2%)	0,27
Estatinas	36 (37,1)	10 (66,6%)	22 (30,1)	4 (44,4%)	0,08
Betabloqueadores	14 (14,4)	6 (40%)	7 (9,6%)	1 (11,1%)	0,05
Corticoides	6 (6,2)	3 (20%)	3 (4,1%)	0	0,3
Broncodilatadores	9 (9,3%)	1 (6,6%)	8 (10,9%)	1 (11,1%)	1
<i>Hallazgos radiológicos</i>					
Infiltrado localizado	8 (8,2%)	1 (6,6%)	7 (9,6%)	0	0,9
Infiltrado bilateral	83 (85,6%)	13 (86,6%)	63 (83,3%)	6 (66,6%)	
Consolidación pulmonar	5 (5,1%)	1 (6,6%)	1 (1,4%)	0	
Otro	1 (1%)	0	1 (1,4%)	3 (33,3%)	
<i>Datos de laboratorio al ingreso en UCI</i>					
Leucocitos	7.500 [5.600-11.610]	6.660 [4.965 -7.705]	7.500 [5.600-11.540]	14.450 [12.470-16.040]	0,47
Linfocitos	600 [400-960]	460 [320-520]	640 [460-1000]	370 [270-960]	0,02
Proteína C-reactiva, mg/L	14,9 [10,3-34,7]	25 [11,8-43,2]	14,9 [10,5-32]	13,8 [9,5-17,1]	0,75
Dímero D, ng/mL	1.204 [7.523- 2.159]	1.199 [649-1.837]	1.208 [763-2.482]	873 [746-2.151]	0,75
Lactato deshidrogenasa, U/L	454 [361-633]	517 [385-670,5]	453 [362-632]	407 [352- 536]	0,9
Ferritina sérica, µg/L	900 [579-1.422]	1.197 [758-1.350]	894 [566-1.478]	776 [565-1.017]	0,66
Interleucina-6, pg/mL	63 [36,4-110,5]	74,8 [42,4-97,5]	60 [39-102]	345 [182-507]	0,98
Procalcitonina, ng/mL.	0,1 [0,1-0,3]	0,2 [0,1-1,4]	0,1 [0,1-0,3]	0,1 [0,1-0,3]	0,11
Procalcitonina ≥ 0,05 ng/mL	21 (21,6%)	7 (46,6%)	13 (17,8%)	1 (11,1%)	0,14
<i>Valor máximo durante estancia en UCI</i>					
Proteína C-reactiva, mg/L	22 [15,4-37,8]	26 [20,9-51,5]	20,3 [14,4-35]	22 [17,1-26,5]	0,16
Dímero D, ng/mL	4.959 [2.231-8.508]	6.486 [5.170-13.714]	4.456 [2.100-7.679]	4.182 [2.151-13.830]	0,1
Lactato deshidrogenasa, U/L	572 [418-849]	663 [505-804]	550 [418-910]	416 [352-629]	0,75
Ferritina sérica, µg/L	1.468 [840-2.353]	1.620 [1.120-2.956]	1.500 [840-2.353]	890 [623-1.827]	0,46
Interleucina-6, pg/mL	159 [58-463]	170 [60-323]	129 [55-463]	409 [254-1.869]	1
Procalcitonina, ng/mL	0,4 [0,1-1,3]	2,8 [1,4-23,1]	0,3 [0,1-0,7]	0,2 [0,1-0,4]	0,00126
Procalcitonina ≥ 0,05 ng/mL	42 (43,3%)	13 (86,6%)	27 (36,9%)	2 (22,2%)	0,00814

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los valores se muestran como número (porcentaje) o mediana [rango intercuartílico].

* Valor de p: fallecidos en UCI frente a dados de alta de la UCI.

Tabla 2 Medidas clínicas y tratamientos administrados a los 97 pacientes ingresados en las UCI de Anestesia

	Todos los pacientes (n = 97)	Fallecidos en UCI (n = 15)	Alta de la UCI (n = 73)	Todavía ingresados en UCI (n = 9)	p*
<i>Tiempo desde inicio de síntomas al ingreso hospitalario, días</i>	7 [5-10]	7 [5-9]	7 [5-10]	10 [3-14]	0,92
<i>Tiempo desde inicio de síntomas a ingreso en UCI, días</i>	10 [7-12]	9 [6-11]	10 [7-12]	17 [11-17]	0,75
<i>Puntuación APACHE II en el día 1 de ingreso en UCI</i>	15 [12-20]	17 [14-22]	14 [11-19]	21 [16-28]	0,16
<i>PaO₂/FiO₂ al ingreso en UCI, mmHg</i>	128 [100-170]	111 [75-141]	130 [101-170]	115 [89-168]	0,21
<i>PaO₂ al ingreso en UCI, mmHg</i>	81 [68-98]	73 [59-92]	84 [70-99]	78 [69-90]	0,51
<i>FiO₂ al ingreso en UCI, %</i>	60 [50-100]	80 [50-100]	60 [50-100]	60 [50-80]	0,63
<i>Ingreso hospitalario y en UCI en el mismo día</i>	23 (23,7%)	6 (40%)	15 (20,5%)	2 (22,2%)	0,46
<i>Estancia en UCI, días</i>	14 [9-21]	18 [14-28]	13 [7-19]	34 [21-35]	0,11
<i>Co-infección al ingreso en UCI</i>	20 (20,6%)	2 (13,3%)	15 (20,5%)	3 (33,3%)	1
Oxigenoterapia					
Gafas nasales de alto flujo	7 (7,2%)	1 (13,3%)	6 (8,2%)	0	1
Ventilación mecánica no invasiva	11 (11,3%)	0	9 (12,3%)	2 (22,2%)	0,66
Ventilación mecánica invasiva	80 (82,5%)	14 (93,3%)	57 (78,1%)	9 (100%)	0,64
Duración de la ventilación mecánica, días	12 [7-18]	18 [14-28]	10 [6-14]	35 [23-37]	0,00075
<i>Decúbito prono del total de pacientes</i>	56 (57,5%)	14 (93,3%)	35 (47,9%)	7 (77%)	0,73
<i>Decúbito prono en los pacientes despiertos</i>	27 (27,8%)	2 (26,6%)	21 (28)	4 (44,4%)	0,32
<i>Decúbito prono en los pacientes ventilados</i>	54/80 (67,5%)	12/14 (85,7%)	39/57 (68,4%)	3/9 (33,3%)	0,32
Traqueotomía					
Traqueotomía quirúrgica	22 (22,7%)	6 (40%)	10 (13,7%)	6 (66,6%)	1
Traqueotomía percutánea por dilatación	16 (16,5%)	3 (20%)	8 (10,9%)	5 (55,5%)	0,9
Tiempo desde ventilación mecánica a la traqueotomía, días	6 (6,2%)	3 (20%)	2 (2,7%)	1 (11,1%)	0,16
Tiempo desde ventilación mecánica a la traqueotomía, días	16 [12-18]	17,5 [15-21]	16 [13-16]	13 [11-15]	0,49
<i>Terapia de reemplazo renal</i>	8 (8,2%)	3 (20%)	4 (5,5%)	1 (11,1%)	0,45
<i>Oxigenación de membrana extracorpórea</i>	1 (1%)	0	1 (1,4%)	0	1
<i>Extracción de CO₂ extracorpórea</i>	1 (1%)	0	1 (1,4%)	0	1
Tratamientos médicos					
Lopinavir-ritonavir	90 (92,7%)	14 (93,3%)	68 (93,1%)	8 (88,8%)	1
Hidroxicloroquina	96 (98,9%)	14 (93,3%)	73 (100%)	9 (100%)	0,7
Azitromicina	93 (95,9%)	15 (100%)	69 (94,5%)	9 (100%)	1
Interferon B	38 (39,2%)	9 (60%)	26 (35,6%)	3 (33,3%)	0,4
Remdesivir	1 (1%)	0	1 (1,4%)	0	1
Tocilizumab	56 (57,7%)	10 (66,6%)	42 (57,5%)	4 (44,4%)	0,95
Corticoides	91 (93,8%)	14 (93,3%)	68 (93,1%)	9 (100%)	1
Antibióticos	87 (89,7%)	13 (86,6%)	67 (91,8%)	7 (77,7%)	1
Bloqueadores neuromusculares	56 (57,7%)	13 (86,6%)	38 (52,1%)	5 (55,5%)	0,11
Vasopresores	63 (64,9%)	14 (93,3%)	42 (57,5%)	7 (77,7%)	0,09
Anticoagulantes a dosis profilácticas	16 (16,5%)	3 (20%)	12 (16,4%)	1 (11,1%)	1
Anticoagulantes a dosis intermedias	38 (39,2%)	5 (33,3%)	31 (42,4%)	2 (22,2%)	0,95
Anticoagulantes a dosis altas	43 (44,3%)	7 (46,7%)	30 (41,1%)	6 (66,6%)	1

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; PaO₂: presión arterial parcial de oxígeno; FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; APACHE II: escala de evaluación de fisiología aguda y salud crónica II.

Los datos se expresan como número (porcentaje), mediana [rango intercuartílico].

* Valor de p: fallecidos en UCI frente a pacientes dados de alta de UCI.

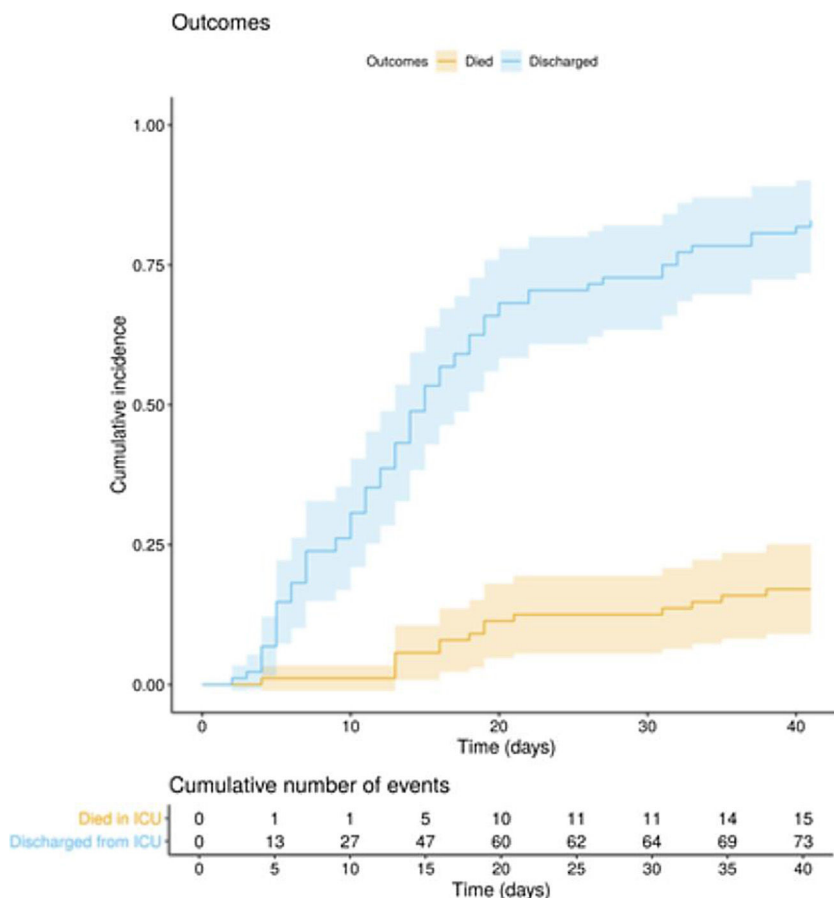


Figura 1 Incidencia acumulada de pacientes fallecidos o dados de alta de la UCI.

de alta de la UCI, y nueve (11,2%) permanecieron en la UCI. La mediana de duración de la ventilación mecánica invasiva fue de 12 (7-18) días. Veintidós pacientes (22,5%) requirieron traqueotomía para ventilación mecánica prolongada. La ventilación en decúbito prono se utilizó con frecuencia tanto en pacientes intubados como en pacientes en ventilación espontánea (tabla 2). La mayoría de los 97 pacientes recibió medicación antiviral, antibióticos, anticoagulantes y corticoides (tabla 2). Se administró tocilizumab en 56 (57,3%) pacientes.

Las complicaciones se resumen en la tabla 3. Las complicaciones más frecuentes fueron infecciones adquiridas en UCI (52,6%), episodios tromboembólicos (16,5%), reintubación (9,3%), lesión renal aguda que requirió terapia renal sustitutiva (8,2%) y neumotórax (7,2%).

La tabla 4 resume los resultados y tratamientos administrados en los principales estudios de pacientes críticos con COVID-19 ingresados en la UCI en diferentes países.

Discusión

En este estudio observacional multicéntrico, se describe el curso clínico en UCI de 97 pacientes críticamente enfermos con COVID-19; 46 días después del primer ingreso en UCI y después de un seguimiento medio de 42 (34-45) días, 15 (15,5%) pacientes habían fallecido, 73 (75,5%) habían sido dados de alta y 9 (9,3%) continuaban todavía en la UCI.

La tasa de mortalidad fue similar a la notificada previamente en un gran hospital terciario en Milán¹³, pero menor que en otros centros (tabla 4)^{3,14}. La menor tasa de mortalidad del presente estudio en comparación con las anteriores puede deberse a varios factores.

En primer lugar, en el Noroeste de España hubo una menor carga asistencial del sistema de salud en comparación con el norte de Italia⁸, Wuhan^{2,4,5,14}, Seattle¹⁰ o Washington¹¹ (tabla 4). Los médicos de estas regiones probablemente hayan necesitado trabajar al límite de sus capacidades. El rápido aumento en el número de casos excedió frecuentemente el número de camas de UCI o ventiladores disponibles, reduciendo así las probabilidades de obtener un buen resultado en estos pacientes críticamente enfermos¹⁶. En los siete hospitales participantes del presente estudio, solo alrededor del 70% de las camas de la UCI estaban ocupadas, por lo que los médicos pudieron trabajar en condiciones adecuadas y sin limitaciones de recursos. Otra posible explicación que puede haber disminuido la mortalidad en nuestros pacientes, puede haber sido el uso de medicamentos como corticoides y anticoagulantes, además del empleo precoz de ventilación mecánica protectora en pacientes con SDRA y de la ventilación en decúbito prono, tanto en pacientes intubados como en aquellos que se mantuvieron en ventilación espontánea.

La mayoría de los pacientes con COVID-19 solo tienen síntomas leves, sin embargo, algunos de ellos se deterioran y

Tabla 3 Complicaciones y resultados de los 97 pacientes COVID-19 atendidos en las UCI de Anestesia

	Todos los pacientes (n = 97)	Fallecidos en UCI (n = 15)	Alta de la UCI (n = 73)	Todavía ingresados en UCI (n = 9)	p *
<i>Neumotórax</i>	7 (7,2%)	2 (13,3%)	1 (1,4%)	4 (44,4%)	0,36
<i>Reintubación</i>	9 (9,3%)	1 (6,7%)	6 (8,2%)	2 (22,2%)	1
<i>Perforación intestinal</i>	2 (2,1%)	0	1 (1,4%)	1 (11,1%)	1
<i>Hemorragia gastrointestinal</i>	2 (2,1%)	0	1 (1,4%)	1 (11,1%)	1
<i>Lesión renal aguda que necesita TRR</i>	8 (8,2%)	3 (20%)	4 (5,5%)	1 (11,1%)	0,45
<i>Eventos trombóticos</i>	16 (16,5%)	4 (26,6%)	8 (10,9%)	4 (44,4%)	1
<i>Ictus</i>	2 (2,1%)	1 (6,7%)	0	1 (11,1%)	1
<i>Embolismo pulmonar</i>	7 (7,2%)	2 (13,3%)	4 (5,5%)	1 (11,1%)	0,9
<i>Otros</i>	7 (7,2%)	2 (13,3%)	3 (4,1%)	2 (22,2%)	0,75
<i>Reingreso en UCI</i>	4 (4,1%)	0	4 (5,5%)	0	1
<i>Infección secundaria en UCI</i>	51 (52,6%)	12 (80%)	30 (41%)	9 (100%)	0,07

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; TRR: terapia de reemplazo renal.

Los valores se expresan como número (porcentaje), mediana [rango intercuartílico].

* Valor p: fallecidos en UCI frente a datos de alta de la UCI.

desarrollan insuficiencia respiratoria debido a un SDRA grave que requiere intubación y ventilación mecánica. En el presente estudio, 80 pacientes (82,5%) requirieron ventilación mecánica tras su ingreso en UCI. La ventilación en decúbito prono con ciclos prolongados de tiempo (≥ 16 h/día) se utilizó en el 67,5% de ellos, según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁵. El decúbito prono es una estrategia disponible en el manejo de pacientes con SDRA, que mejora la oxigenación y la supervivencia^{15,17,18}. Explicaciones para esta mejoría en la oxigenación son que el procedimiento mejora la relación ventilación/perfusión pulmonar, la presión transpulmonar a lo largo del eje ventral-dorsal se distribuye de manera más homogénea en comparación con la posición supina, y se promueve el reclutamiento de áreas dorsales no ventiladas del pulmón¹⁹. El decúbito prono en nuestros pacientes de UCI (67,5%) fue empleado con más frecuencia de lo que se describió recientemente para otras poblaciones de pacientes similares: 27% en Lombardía⁸, 28% en Seattle¹⁰ o 11% en Wuhan^{5,14} (tabla 4). Una posible explicación para esta diferencia de uso puede ser la diferente carga de trabajo entre hospitales o regiones. El posicionamiento en decúbito prono en un paciente intubado es complicado, requiriendo de cuatro o cinco operadores para realizarlo. Tras una mejora significativa de la oxigenación en pacientes con COVID-19 inicialmente intubados, esta maniobra también se utilizó en pacientes despiertos con SDRA moderado o severo, intentando mejorar la oxigenación y evitar una intubación. En teoría, muchos de los mecanismos que explican una mejora de la oxigenación con el decúbito prono en pacientes intubados pueden ser aplicables a pacientes no intubados²⁰⁻²¹. En pacientes despiertos, esta maniobra es más fácil. Los pacientes pueden colocarse boca abajo por sí mismos, manteniendo la postura adecuada durante el mayor tiempo posible. Los pacientes con COVID-19 y SDRA leve a moderado pueden colocarse en prono incluso fuera de la UCI, por ejemplo en las salas de hospitalización general, mejorando la oxigenación, y disminuyendo así el número de ingresos en UCI, en caso de que las UCI solo dispongan de un número de camas escaso¹³.

Actualmente hay datos limitados sobre los mejores medicamentos para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 y particularmente cuándo comenzarlos. Se han sugerido tratamientos antivirales, antiinflamatorios, anticoagulantes e inmunosupresores. En una etapa temprana de la infección viral, es decir, en los cinco a ocho primeros días desde el inicio de la enfermedad, probablemente se deba recomendar la terapia antiviral; mientras que más tarde, es decir, ocho a 20 días tras el inicio de la enfermedad, debido a una respuesta inmune excesiva que conduce a un estado de hiperinflamación, puede ser útil el uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica²¹⁻²². Como el ingreso en UCI se produjo 10 (7-12) días después del inicio de los síntomas y la duración media de la estancia en la UCI fue de 14 (9-21) días, es probable que la mayoría de nuestros pacientes críticamente enfermos estuvieran en la etapa de hiperinflamación. Por lo tanto, un enfoque válido fue tratar la respuesta inmune con agentes como tocilizumab y/o un corticoide²¹⁻²². En el presente estudio, se administraron corticoides en el 93,8% de los casos, de forma similar a un estudio anterior¹³, pero en un porcentaje superior al de otras investigaciones^{5,10} (tabla 4). La OMS¹⁵ no recomienda el uso rutinario de corticoides en pacientes con COVID-19 fuera de los ensayos clínicos, y hay un debate sobre si deben usarse corticoides en pacientes con COVID-19²³⁻²⁹. Estudios realizados en pacientes con infección por H1N1 y el SARS encontraron que los corticoides redujeron las tasas de mortalidad y acortaron la duración de la estancia hospitalaria en pacientes críticamente enfermos²⁴⁻²⁵. Un estudio retrospectivo reciente de 201 pacientes con COVID-19 en China reveló que en aquellos con SDRA, la metilprednisolona disminuyó el riesgo de mortalidad⁷. Por tanto, varias sociedades médicas y guías recomiendan ahora el uso de corticoides en pacientes COVID-19 con SDRA^{24,27,28}. Los médicos de la *Chinese Thoracic Society* han desarrollado una declaración de consenso de expertos sobre el uso de corticoides en la neumonía 2019-CoV²⁴. El Instituto Nacional Italiano de las Enfermedades Infecciosas *L. Spallanzani* también recomienda el uso de corticoides para los afectados con SDRA²⁷. Los hallazgos *post mortem* como el edema pulmonar y la formación de

Tabla 4 Resumen de los tratamientos y resultados de diferentes estudios realizados en pacientes críticos con COVID-19

	Total de pacientes	Fármacos vasoactivos	Corticoides	Agentes antivirales	Decúbito pronó	Ventilación mecánica invasiva	Terapia de reemplazo renal	Exitus de pacientes en UCI	Pacientes todavía en UCI	Pacientes dados de alta de UCI
<i>Referencia</i>										
Yang et al. ⁵ , Wuhan	52	18 (35%)	30 (58%)	23 (44%)	6 (11%)	22 (42%)	9 (17%)	32 (61%)	12 (23%)	8 (15%)
Grasselli et al. ⁸ , Lombardia	1591	NC	NC	NC	429 (27%)	1150 (88%)	NC	405 (26%)	920 (58%)	256 (16%)
Bhatraju et al. ¹⁰ , Seattle	24	17 (71%)	0 (0%)	7 (29%)	5 (28%) v	18 (75%)	NC	12 (50%)	3 (13%)	9 (37%)
Arentz et al. ¹¹ , Washington	21	14 (67%)	NC	NC	8 (50%) v	15 (71%)	NC	14 (67%)	5 (24%)	2 (9%)
Zangrillo et al. ¹³ , Milán	73	59 (82%)	SI	SI	55 (76%)	73 (100%)	16 (22%)	14 (19%)	33 (45%)	26 (35%)
Barrasa et al. ¹² , Vitoria	48	45 (94%)	45 (94%)	45 (94%)	22 (49%) v	45 (94%)	NC	14 (31%)	21 (47%)	13 (27%)
Piva et al. ³ , Brescia	33	18 (55%)	28 (85%)	27 (82%)	3 (10%)	20 (69%)	2 (6%)	1 (3%)	23 (70%)	9 (27%)
Huang et al. ² , Wuhan	13	NC	6 (46%)	12 (92%)	NC	4 (30%)	3 (23%)	5 (38%)	1 (8%)	7 (54%)
Yu et al. ¹⁴ , Wuhan	226	48 (21)	37 (16%)	117 (52%)	22 (10%)	121 (54%)	24 (11%)	87 (38%)	NC	124 (55%)
Cao et al. ⁴ , Wuhan	18	NC	11 (61%)	18 (100%)	NC	7 (39%)	4 (22%)	6 (33%)	0	12 (67%)
Taboada et al. (actual), Galicia	97	63 (65%)	91 (94%)	90 (93%)	54 (67%) v	80 (82%)	8 (8%)	15 (15%)	9 (9%)	73 (75%)

NC: no comunicado; SI: administrado, pero sin aclarar el porcentaje de pacientes; v: porcentaje referido a los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva.

membranas hialinas apoyan el uso de corticoides²⁹. Recientemente, el Grupo Colaborativo RECOVERY observó que en pacientes hospitalizados con COVID-19 que reciben ventilación mecánica invasiva u oxígeno, el uso de dexametasona resultó en una menor mortalidad a los 28 días³⁰. Es de esperar que los ensayos clínicos futuros nos den respuesta a la adecuada administración de estos medicamentos, incluida la eficacia de este tratamiento, el momento adecuado de inicio del mismo y la dosis y duración apropiada de la terapia³⁰⁻³¹.

Estudios recientes señalaron la presencia de eventos tromboembólicos en pacientes que padecían COVID-19³²⁻³⁴. En consecuencia, la mayoría de los pacientes de la presente investigación recibieron dosis intermedias o altas de heparinas de bajo peso molecular. Las complicaciones trombóticas ocurrieron en el 16,5% de casos. En pacientes COVID-19 severos, un aumento del nivel de dímero D o un nivel elevado de citocinas proinflamatorias como la IL-6 fueron relacionados con un mal pronóstico³⁵. Estos hallazgos pueden demostrar una relación entre trombosis e inflamación, dos procesos que se refuerzan mutuamente. Varios autores observaron que el COVID-19 puede predisponer a tromboembolismo venoso y arterial debido a una inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular difusa³²⁻³⁴. En un estudio reciente de doce pacientes que fallecieron por COVID-19³², los autores encontraron una alta incidencia de trombosis venosa profunda (58%). Un tercio de estos pacientes tuvo una embolia pulmonar como causa directa de muerte. Las complicaciones trombóticas han sido descritas por diferentes autores. Klok et al.³², informaron una incidencia del 31% de complicaciones trombóticas en pacientes de UCI con COVID-19. Del mismo modo, Helms et al.³⁴, en un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en cuatro hospitales participantes, observó que el 42% de sus pacientes COVID-19 con SDRA, desarrolló complicaciones trombóticas potencialmente mortales. En estos estudios, los autores sugieren el uso de dosis más altas de medicación anticoagulante en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos que las administradas habitualmente. En este contexto, algunos autores³⁶⁻³⁷ y varias sociedades profesionales³⁸⁻³⁹ ya han hecho recomendaciones para la terapia antitrombótica en pacientes con COVID-19. Se necesitan ensayos aleatorios para determinar si los anticoagulantes sistémicos proporcionan un beneficio de supervivencia en pacientes hospitalizados con COVID-19.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Esta investigación solo incluyó a pacientes críticamente enfermos ingresados en UCI de Anestesiología de hospitales ubicados en el Noroeste de España, donde teníamos una presión global menor sobre el sistema sanitario en comparación con otras regiones españolas u otros países. Por tanto, los resultados pueden no reflejar la experiencia de otras UCI en distintas regiones. Además, el estudio fue observacional y las intervenciones descritas en este documento no formaron parte de un ensayo controlado aleatorizado. Por último, nueve pacientes (9,3%) todavía estaban en la UCI el 6 de mayo de 2020. Como consecuencia, los datos de resultado final para estos pacientes no estaban disponibles.

En conclusión, los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 ingresados en las UCI de Anestesiología de siete hospitales del Noroeste de España, durante el brote de marzo-abril de 2020, presentaron un alto porcentaje de complicaciones, principalmente infecciones y eventos

trombóticos. Tuvimos una mortalidad relativamente baja del 15,5%. Las intervenciones de cuidados críticos más frecuentes consistieron en ventilación mecánica y ventilación en decúbito prono, así como varios tratamientos, que incluyen agentes antivirales, antibióticos, corticoides y anticoagulantes. Se necesitan con urgencia ensayos clínicos aleatorizados para determinar los tratamientos más efectivos para pacientes con COVID-19 críticamente enfermos.

Mensaje final

En esta investigación prospectiva multicéntrica en pacientes críticos con COVID-19, que requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), observamos que las complicaciones fueron frecuentes, con una tasa de mortalidad relativamente baja, del 15%. En una gran proporción de nuestros pacientes utilizamos ventilación mecánica invasiva, decúbito prono, corticoides y anticoagulantes.

Financiación

No se recibió financiación para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los médicos y enfermeras de los hospitales participantes.

Bibliografía

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
3. Piva S, Filippini M, Turla F, Cattaneo S, Margola A, De Fulviis S, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care.* 2020;58:29-33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.04.004>.
4. Cao J, Hu X, Cheng W, Yu L, Tu WJ, Liu Q. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2020;46:851-3, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05987-7>.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475-81, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

7. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICU of the Lombardy Region Italy. *JAMA.* 2020;323:1574–81, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
10. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle Region - case series. *N Engl J Med.* 2020;382, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.
11. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with covid-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
12. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;S2352–5568:30064–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>.
13. Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, Monti G, Fominskiy E, Colomb S, et al. Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy. *Crit Care Resusc.* 2020. Epub ahead of print.
14. Yu Y, Xu D, Fu S, Zhang J, Yang X, Xu L, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan China: a cross-sectional study. *Crit Care.* 2020;24:219, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02939-x>.
15. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 2020. Disponible en [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
16. Neuraz A, Guérin C, Payet C, Polazzi S, Aubrun F, Dailler F, et al. Patient mortality is associated with staff resources and workload in the ICU: a multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2015;43:1587–94, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001015>.
17. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159–68, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>.
18. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, Pechlivaniglou P, Englesakis M, Yamada Y, et al. Assessment of therapeutic interventions and lung protective ventilation in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e198116, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8116>.
19. Taboada M, Bermúdez A, Pérez M, Campaña O. Supine versus prone positioning in COVID-19 pneumonia. *Anesthesiology.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000003511>.
20. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24:28, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2738-5>.
21. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
22. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J.* 2020;55, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01028-2020>.
23. Taboada M, Caruezo V, Naveira A, Atanassoff PG. Corticosteroids and the hyper-inflammatory phase of the COVID-19 disease. *J Clin Anesth.* 2020;66:109926, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109926>.
24. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5).
25. Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest.* 2006;129:1441–52, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.6.1441>.
26. 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 Respir Viruses.* 2017;11:345–54, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12456>.
27. Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli TA, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, et al. National Institute for the Infectious Diseases «L. Spallanzani» IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep.* 2020;12:8543, <http://dx.doi.org/10.4081/idr.2020.8543>.
28. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46:854–87, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
29. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang Y, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420–2, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
30. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>. Online ahead of print.
31. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:267–76, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
32. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
33. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-2003>.
34. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
35. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26050>, 10.1002/jmv.26050.
36. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Dengju Li, Ziyong S. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1094–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.
37. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of

- coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14810>.
38. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020;18, <http://dx.doi.org/10.2450/2020.0083-20>.
39. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Gliksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anti-coagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:122–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>.