



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Bibliografía

- King MA, Niven AS, Beninati W, Fang R, Einav S, Rubinson L, et al. Task Force for Mass Critical Care; Task Force for Mass Critical Care Evacuation of the ICU: Care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest*. 2014;146 4 Suppl:e44S–60S.
- Christian MD, Devereaux AV, Dichter JR, Rubinson L, Kissoon N. Task Force for Mass Critical Care; Task Force for Mass Critical Care. Introduction and executive summary: Care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest*. 2014;146 4 Suppl:8S–34S.
- Sánchez-Palacios M, Lorenzo Torrent R, Santana-Cabrera L, Martín García JA, Campos SG, Carrasco de Miguel V. Grupo de Trabajo del Plan de Autoprotección para el Servicio de Medicina Intensiva: Plan de evacuación de la unidad de cuidados intensivos: ¿un nuevo indicador de calidad? *Med Intensiva*. 2010;34:198–202.
- Santana-Cabrera L, Sánchez-Palacios M, Lorenzo Torrent R, Martín García JA, Carrasco de Miguel V. Sistema de triage [sic] de evacuación de pacientes críticos ante un eventual desastre. *Rev Calid Asist*. 2012;27:65–6.

D. González Romero*, L. Santana Cabrera y J.C. Martín González

Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dgonrom@gmail.com

(D. González Romero).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.12.006>
0210-5691/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Primera y segunda oleada de enfermedad por coronavirus-19: un estudio comparativo en pacientes hospitalizados en una UCI de un hospital universitario de tercer nivel



First and second wave of coronavirus-19 disease: A comparative study in patients hospitalized in an ICU of a third-level university hospital

Sr. Editor:

Durante la primera oleada por SARS-CoV-2 se pudo comprender el curso de esta enfermedad previamente desconocida con sus propias especificidades, incluyendo un síndrome de distrés respiratorio agudo de una gravedad muy elevada y antes no conocida con la necesidad de sedación profunda y bloqueo neuromuscular, la realización de maniobras de decúbito prono, el mayor riesgo de eventos tromboticos, y la duración prolongada de la ventilación mecánica¹. Los resultados de diferentes trabajos realizados durante este período han podido modificar las actitudes terapéuticas posteriores en pacientes con COVID-19 en estado crítico. En este sentido, parece probada la ineficacia de antivirales como el lopinavir y el ritonavir, al igual que la hidroxiclороquina^{2,3}. Por su parte el remdesivir podría tener algún beneficio en la reducción de la duración de los síntomas en la enfermedad más leve, pero no parece alterar significativamente el curso de la enfermedad grave o reducir la mortalidad⁴. Más controvertidos son los resultados con el tocilizumab en términos de reducción de la mortalidad o la gravedad de la enfermedad por COVID-19⁵. Por otro lado, cuando hablamos del impacto que los corticoides pueden tener en la evolución de los enfermos con infección por SARS-CoV-2, el ensayo RECOVERY⁶ es uno de los estudios más consistentes que podemos analizar.

Por lo tanto, parece razonable suponer que la experiencia adquirida durante la primera oleada, así como disponer de los resultados de la evaluación de diferentes tratamientos utilizados de forma experimental durante la primera oleada, puede haber contribuido a un manejo diferente de los pacientes COVID-19 en estado crítico admitidos durante la segunda ola y modificar el resultado clínico de los mismos.

De manera retrospectiva, registramos las características de todos los casos hospitalizados de infección por SARS-CoV-2 en la UCI de un hospital universitario de tercer nivel de España, ingresados entre el 15 de marzo y el 5 de diciembre de 2020. Todos los pacientes ingresados hasta el 7 de junio fueron considerados en la primera ola y todos los ingresados a partir del 21 de julio en la segunda ola. Se evaluó la edad, el sexo, las comorbilidades, datos de laboratorio, el soporte ventilatorio requerido y la medicación administrada (el uso de corticoides se registró como una variable binaria [Sí o No] si al menos los pacientes recibían 40 mg de metilprednisolona, o su equivalencia, durante un período de al menos 5 días con el fin de tratar la inflamación asociada con la neumonía viral), la estancia y la mortalidad a los 28 días.

Los datos se obtuvieron a través del registro de enfermos COVID del SMI, previa aceptación por el comité de ética de investigación local y la concesión del consentimiento de los pacientes/representante (escrito y/o telefónico).

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Los resultados se presentan en forma de porcentaje para las variables categóricas, y como media y desviación estándar para las variables cuantitativas continuas. La comparación entre grupos se llevó a cabo mediante el empleo del chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher para la comparación de proporciones, y mediante la t de Student para muestras independientes, con o sin corrección de Welch, para la comparación de medias.

Ingresaron un total de 254 enfermos en el período descrito. Fueron excluidos 28 pacientes en los que no se confirmó la presencia de SARS-CoV-2. Se analizaron

Tabla 1 Comparación de los pacientes ingresados durante las 2 oleadas en UCI por enfermedad secundaria a la infección por SARS-CoV-2 confirmada

| Variables | Primera oleada (n = 68) | Segunda oleada (n = 160) | p |
|--|----------------------------|-----------------------------|--------|
| Edad; media (DE) | 60 (16) | 66 (12) | < 0,05 |
| Sexo; hombres; n (%) | 47 (69) | 114 (71) | |
| SOFA; media (DE) | 4 (4) | 4 (3) | 1 |
| APACHE II; media (DE) | 11 (7) | 12 (6) | 0,27 |
| Comorbilidades | | | |
| HTA; n (%) | 33 (48) | 79 (49) | 1 |
| DM; n (%) | 14 (21) | 35 (22) | 1 |
| Obesidad; n (%) | 11 (16) | 34 (21) | 0,47 |
| Dislipidemia; n (%) | 17 (25) | 66 (41) | < 0,05 |
| Fumador; n (%) | 23 (34) | 46 (29) | 0,34 |
| Tratamiento frente SARS-CoV-2 | | | |
| Lopinavir/ritonavir; n (%) | 55 (80) | 0 (0) | < 0,05 |
| Hidroxiclороquina; n (%) | 59 (87) | 0 (0) | < 0,05 |
| Tocilizumab; n (%) | 58 (85) | 47 (29) | < 0,05 |
| Corticoide; n (%) | 15 (22) | 107 (67) | < 0,05 |
| Suero hiperinmune; n (%) | 2 (3) | 38 (24) | < 0,05 |
| Interferón beta (LPV/RTV-IFNb); n (%) | 12 (17) | 0 (0) | < 0,05 |
| PaO ₂ /FiO ₂ al ingreso en UCI; media (DE) | 113 (49) | 157 (74%) | < 0,05 |
| Datos de laboratorio al ingreso en UCI^a | | | |
| CK; media(DE) (46-171 U/l) | 838 (1152) ¹ | 214 (490) ⁷ | < 0,05 |
| Dímero D; media (DE) (0-500 ng/ml) | 22783 (34128) ² | 4308 (12841) ⁸ | < 0,05 |
| IL6; media (DE) (< 5 pg/l) | 113 (137) ³ | 77 (112) ⁹ | 0,04 |
| PCR; media (DE) (< 0,5 g/dl) | 22 (8) ⁴ | 12 (8) ¹⁰ | < 0,05 |
| LDH; media (DE) (120-246 U/l) | 589 (390) ⁵ | 419 (549) ¹¹ | 0,02 |
| Ferritina; media (DE) (22-322 ng/ml) | 1506 (1082) ⁶ | 1082 (855) ¹² | < 0,05 |
| Tratamiento VMI al ingreso (primeras 24 h de estancia en la UCI); n (%) | 47 (69%) | 61 (38%) | < 0,05 |
| Necesidad de VMI durante el ingreso | 56 (83%) | 110 (69%) | < 0,05 |
| Parámetros iniciales de VMI | | | |
| Volumen tidal; media (DE) | 470 (41) | 464 (40) | 0,30 |
| PEEP; media (DE) | 14 (3) | 11 (3) | < 0,05 |
| Frecuencia respiratoria; media (DE) | 17 (3) | 18 (2) | < 0,05 |
| P. plateau; media (DE) | 24 (5) | 23 (4) | 0,14 |
| Compliance; media (DE) | 46 (19) | 45 (17) | 0,69 |
| Tratamiento HFNO al ingreso; n (%) | 17 (25) | 75 (47) | < 0,05 |
| Días de VMI; media (DE) | 15 (12) | 10 (8) | < 0,05 |
| Decúbito prono; n (%) | 43 (63) | 77 (48) | < 0,05 |
| Estancia en UCI (días) | 15 (12) | 11 (10) | < 0,05 |
| Mortalidad de enfermos que precisaron VMI durante el ingreso en UCI; n (%) | 13 (23) | 24 (22) | 0,84 |
| Mortalidad intra-UCI; n (%) | 15 (22) | 31 (19) | 0,72 |
| Mortalidad a 28 días; n (%) | 8 (12) | 28 (17) | 0,32 |
| Mortalidad a 60 días; n (%) | 13 (19) | 31 (19) | 1 |

DM: diabetes mellitus; HFNO: High Flow Nasal Oxygen; HTA: hipertensión arterial; VMI: ventilación mecánica invasiva.

^a Valores de referencia de laboratorio.

¹Datos de 65 pacientes; ²Datos de 65 pacientes; ³Datos de 31 pacientes; ⁴Datos de 65 pacientes; ⁵Datos de 65 pacientes; ⁶Datos de 64 pacientes; ⁷Datos de 145 pacientes; ⁸Datos de 154 pacientes; ⁹Datos de 84 pacientes; ¹⁰Datos de 150 pacientes; ¹¹Datos de 153 pacientes; ¹²Datos de 134 pacientes.

228 enfermos, de los cuales 68 ingresaron en la primera oleada y 160 en la segunda.

Los enfermos de la primera ola eran significativamente más jóvenes que los enfermos de la segunda ola (dif: 6 años (IC95%: 2,20-9,80); p < 0,05). Se evidenciaron diferencias significativas en la medicación específica anti-COVID suministrada, con un aumento en la aplicación de corticoterapia (22 frente a 67%; p < 0,05) y la administración de plasma

hiperinmune (3 frente a 24%; p < 0,05) en la segunda oleada (tabla 1).

La PaO₂/FiO₂ al ingreso en UCI fue significativamente más baja en los enfermos de la primera oleada (113 [49] frente a 157 [74]; p < 0,05). El uso de la ventilación mecánica invasiva al ingreso fue también significativamente mayor (83 frente al 69%; p < 0,05).

Nuestros datos ratifican la hipótesis expuesta, ya que se han encontrado diferencias en el perfil de enfermo, así como en las terapias utilizadas (ventilatorias y farmacológicas) entre los enfermos de la primera oleada de la pandemia del COVID-19 y la segunda oleada, sin que esto tradujese diferencias significativas en la mortalidad intra-UCI.

El número de admitidos en la UCI durante la segunda ola fue mayor, fueron de mayor edad y hubo menos fallecimientos. Estos datos son acordes con los resultados reportados por investigaciones previas en varios países⁷.

Sin embargo, las razones de las diferencias entre los 2 períodos aún no se conocen. En nuestro entorno, se postula que una nueva variante del SARS-CoV-2 surgió a principios del verano de 2020 en España, una variante que estaba vinculada a brotes entre jóvenes agricultores del noreste del país. Este dato, sumado al mal cumplimiento de las directrices de distanciamiento social por parte de los jóvenes podría haber facilitado el contagio en adultos y niños jóvenes, facilitando así la posterior infección de pacientes más añosos, grupo más expuesto a desarrollar una enfermedad por SARS-CoV-2 más grave.

Un estudio de similares características realizado en Francia evidenció que, en comparación con la primera oleada, en la segunda oleada existía una menor proporción de pacientes que requerían ventilación mecánica invasiva y una menor tasa de eventos trombóticos. Asimismo, el retraso entre la admisión de la UCI y la intubación traqueal fue mayor durante la segunda oleada, no encontrando diferencias en la mortalidad intra-UCI (50 frente a 52%, $p=0,96$) y la duración de la estancia en la UCI⁸. Sin embargo, la mortalidad de los pacientes que requieren ventilación mecánica fue del 57 vs. 75%. Otros autores afirman que los pacientes de los 2 períodos no presentaron diferencias en la edad y el sexo, pero que los marcadores de gravedad fueron sin duda menos prevalentes en la segunda oleada, asociándose a una disminución de 10 veces en la tasa de letalidad⁹. Por otro lado, un estudio español puso de manifiesto que los pacientes hospitalizados de la segunda ola fueron tratados más a menudo con ventilación mecánica no invasiva y corticoides, y con menos frecuencia con ventilación mecánica invasiva, oxigenoterapia convencional y anticoagulantes, observando diferencias en los factores de riesgo de mortalidad¹⁰.

En resumen, nuestro trabajo pone de manifiesto diferencias en las terapias utilizadas en los 2 períodos de tiempo estudiados, sin concretarse en diferencias significativas en las mortalidades analizadas. Consideramos importante la realización de estudios de una mayor potencia que corroboren el verdadero papel de las estrategias utilizadas en las diferentes oleadas por SARS-CoV-2, y esclarecer si estas se basan en un diferente perfil de enfermo.

Conflicto de intereses

Todos los autores reconocen no presentar conflicto de intereses en la realización del presente trabajo.

Bibliografía

1. 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;46:1089–98.
2. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir/ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–99.
3. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:517–25.
4. 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;395:1569–78.
5. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384:20–30.
6. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med.* 2021;38:693–704.
7. Fan G, Yang Z, Lin Q, Zhao S, Yang L, He D. Decreased case fatality rate of COVID-19 in the second wave: a study in 53 countries or regions. *Transbound Emerg Dis.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.13819>.
8. Contou D, Fraissé M, Pajot O, Tirolien JA, Mentec H, Plantefèvre G. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: No prognostic improvement during the second wave? *Crit Care.* 2021;4:3.
9. Gautret P, Colson P, Lagier JC, Camoin-Jau L, Giraud-Gatineau A, Boudjema S, et al. Different pattern of the second outbreak of COVID-19 in Marseille, France. *Int J Infect Dis.* 2021;102:17–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.005>.
10. Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, Hernández-Flix S, Febrer G, Parra S, et al. REUSCOVID Study Group. First and second waves of coronavirus disease-19: A comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *medRxiv* 2020.12.10.20246959; <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20246959>.

A. González-Castro*, E. Cuenca Fito, A. Fernandez, P. Escudero Acha, J.C. Rodríguez Borregán e Y. Peñasco

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e409@humv.es (A. González-Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.02.009>
0210-5691/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).