



Editorial

CIBERESUCICOVID: un proyecto estratégico para una mejor comprensión y manejo clínico de la COVID-19 en pacientes críticos

CIBERESUCICOVID: A strategic project for a better understanding and clinical management of COVID-19 in critical patients



Desde el inicio de la pandemia se han confirmado más de 29,7 millones de casos de COVID-19 y más de 937.000 muertes se han atribuido a esta enfermedad¹, sin embargo la información sobre pacientes COVID-19 ingresados en las UCI es aún limitada. Algunos estudios² indicaron que más del 14% de los pacientes ingresados en el hospital por la COVID-19 requirieron ingreso en la UCI. La causa de estos ingresos fue casi todos los casos por insuficiencia respiratoria muy grave causada por el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Cabe destacar que el 3,4% de los pacientes infectados en China³ presentaron un SDRA grave.

La mortalidad de los pacientes con COVID-19 se ha concentrado fundamentalmente en los ingresados en la UCI y muy especialmente en aquellos que requirieron ventilación mecánica por SDRA. Grasselli et al.⁴ informaron de una mortalidad del 26% en un estudio realizado en 1.591 pacientes ingresados en las UCI. Ferrando et al.⁵ señalaron que la mortalidad a los 28 días es del 32% en una serie de 742 pacientes de 36 hospitales. Xie et al.⁶ encontraron una mortalidad a los 28 días del 53,8% en una muestra de 733 pacientes/UCI de 19 hospitales y Yang et al.⁷ indicaron que la mortalidad a 28 días fue del 61,5% en su muestra de 52 pacientes/UCI.

Aún no se conocen con exactitud los factores de riesgo y pronóstico de los pacientes COVID-19 que requieren ventilación mecánica con o sin SDRA, y es urgente continuar con la investigación clínica en este terreno⁸ con el objetivo de mejorar los resultados. Tampoco se han publicado datos analizados con inteligencia artificial en el grupo de pacientes ingresados en las UCI que ayuden a reportar resultados mucho más personalizados. Por otra parte, se desconocen las consecuencias respiratorias, cardiovasculares y sobre la calidad de vida, a largo plazo, de los enfermos ingresados en las UCI que sobreviven. Los datos en España o bien provienen de series aisladas o están incluidos en estudios multicéntricos internacionales.

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en su convocatoria de financiación extraordinaria de proyectos de investigación sobre el SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 decidió financiar el estudio «Factores de riesgo y pronóstico personalizados y seguimiento a un año de los enfermos ingresados en las unidades de cuidados intensivos españolas infectados por el virus SARS-CoV-2» (CIBERESUCICOVID). Se trata de un estudio observacional multicéntrico, prospectivo/retrospectivo, de pacientes ingresados con infección por SARS-CoV-2 UCI de los hospitales participantes y liderado por el Dr. Antoni Torres del Hospital Clínic de Barcelona.

CIBERESUCICOVID pretende determinar mediante análisis de inteligencia artificial cuales son los factores de riesgo y pronóstico de los pacientes infectados por COVID-19 que ingresan en las UCI españolas desde que se inició la pandemia en España en el mes de marzo de 2020. Se realizará el seguimiento de los pacientes desde el alta de las UCI y el alta hospitalaria hasta un año después, para determinar la mortalidad a los 6 meses y al año, la repercusión funcional respiratoria, cardiovascular y el impacto en la calidad de vida. En aquellos casos en los que se obtenga una muestra sanguínea se llevará a cabo un estudio epigenético que mejore la predicción pronóstica y contribuya a identificar bases patogénicas de la enfermedad y sus consecuencias y, se evaluará el impacto sobre el pronóstico de un panel de biomarcadores de rutas fisiológicas clave en la patogénesis de la enfermedad, con el fin de identificar los tratamientos que tienen mayores posibilidades de éxito en cada paciente.

Se estima que se podrán incluir 5.000 pacientes con infección COVID-19 confirmada por laboratorio por PCR en tiempo real y/o secuenciación de *next generation* que hayan ingresado en una unidad de cuidados intensivos requiriendo ventilación artificial, muestra suficiente para determinar los objetivos propuestos incluyendo el análisis de inteligencia artificial.

Se recopilarán datos de las siguientes variables: 1) datos epidemiológicos previos del paciente, 2) datos clínicos y biológicos y de tratamiento al ingreso en el hospital, 3) datos clínicos y biológicos y de tratamiento al ingreso en la UCI y secuencialmente hasta el alta de la UCI o el fallecimiento, 4) datos específicos sobre ventilación artificial y ECMO desde su inicio y secuencialmente desde la intubación hasta la extubación o fallecimiento, 5) datos clínicos y biológicos al alta hospitalaria, 6) seguimiento clínico de los pacientes que sobrevivan hasta 6 meses incluyendo pruebas funcionales respiratorias, radiología torácica y cuestionarios de calidad de vida, 7) mortalidad intrahospitalaria, intra UCI a los 28 días, 90 días, 6 meses y un año. En el estudio de epigenética y de biomarcadores se recogerán muestras sanguíneas de 1.000 pacientes. La recolección y preparación de muestras de plasma y suero se realizará de acuerdo con los procedimientos operativos estandarizados de la Early Detection Research Network (National Cancer Institute, EE. UU.)⁹ y, para el estudio de biomarcadores pronóstico, se evaluará la concentración en plasma de marcadores clave en el mecanismo de actuación de los fármacos potencialmente útiles en esta

enfermedad cuya cuantificación pueda guiar el uso de los mismos. Todos los datos obtenidos se analizarán mediante sistemas de inteligencia artificial.

CIBERESUCICOVID está registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT04457505) es un estudio coordinado por el Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades respiratorias (CIBERES) y cuenta con el aval y la participación activa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Para el análisis con inteligencia artificial se contará con el Centro de Supercomputación de Barcelona-Centro Nacional de Supercomputación (BSC-CNS) que sirve como Instalación Nacional de Supercomputación en España. Debe destacarse además, que se ha establecido una alianza estratégica con una iniciativa canadiense liderada por el Dr. David Kelvin de la Dalhousie University, Nueva Escocia, propuesta financiada por los «Canadian Institutes of Health Research (CIHR420 OV2-170357)».

En aras de contribuir a la investigación clínica sobre los factores de riesgo y pronóstico de los pacientes COVID-19 que requieren ventilación mecánica con o sin SDRA, consideramos que CIBERESUCICOVID dará a conocer los factores de riesgo y pronóstico y los desenlaces a corto y medio plazo (6 meses y un año) de los pacientes con COVID-19 ingresados en las UCI españolas que requieran ventilación artificial y, derivado del estudio epigenético y de la identificación de los biomarcadores esenciales contribuirá a individualizar los tratamientos en base a la identificación de las vías biológicas alteradas en cada paciente.

CIBERESUCICOVID es un proyecto estratégico y de especial relevancia por su dimensión y sus objetivos, por la conjunción de esfuerzos y recursos públicos y científicos que se han volcado en el mismo, y por el impacto que sobre la práctica clínica y en el bienestar de los pacientes tendrán sus resultados.

Financiación

El estudio ha sido financiado por fondos del ISCIII (COV20/00110).

Bibliografía

1. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [consultado 17 Sep 2020] Disponible en: <https://covid19.who.int>.
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KWET-AL. Presenting Characteristics Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
3. 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;382:1708-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
4. 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 ICUs of the Lombardy Region Italy. *JAMA*. 2020;323:1574-81. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.

5. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al., COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;29:1-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2>.
6. Xie J, Wu W, Li S, Hu Y, Hu M, Li J, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: A retrospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1863-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06211-2>.
7. 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).
8. Ware LB. Physiological and biological heterogeneity in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;30369-76. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30369-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30369-6).
9. Tuck MK, Chan DW, Chia D, Godwin AK, Grizzle WE, Krueger KE, et al. Standard operating procedures for serum and plasma collection: Early detection research network consensus statement standard operating procedure integration working group. *J Proteome Res*. 2009;8:113-7. <http://dx.doi.org/10.1021/pr800545a>.

Antoni Torres^{a,b,*}, María Arguimbau^b, Jesús Bermejo-Martín^{b,c,d}, Raquel Campo^e, Adrian Ceccato^{b,f}, Laia Fernandez-Barat^{b,f}, Ricard Ferrer^{b,g}, Natalia Jarillo^e, Jose Ángel Lorente-Balanza^{b,h}, Rosario Menéndez^{b,i}, Anna Motos^{b,f}, Javier Muñoz^b, Óscar Peñuelas Rodríguez^{b,h}, Raquel Pérez^j, Jordi Riera^{b,k}, Alejandro Rodríguez^l, Manuel Sánchez^e y Ferran Barbe^{b,m}

^a Servei de Pneumologia, Institut del Torax, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^c Group For Biomedical Research in Respiratory Infection & Sepsis (BioSepsis), Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^d IIMD23, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), Madrid, España

^f Respiratory Institute, Pulmonary Intensive Care Unit, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

^g Departamento de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Vall d'Hebron, Barcelona, España

^h Servicio de Medicina Intensiva y Grandes Quemados, Hospital Universitario de Getafe, Universidad Europea, Getafe, Madrid, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Valencia, España

^j Barcelona Supercomputing Center-Centro Nacional de Supercomputación (BSC-CNS), Barcelona, España

^k Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, España

^l Critical Care Department, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, España

^m Group of Translational Research in Respiratory Medicine, Hospital Universitari Arnau de Vilanova y Santa Maria, IRB Lleida, Lleida, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atorres@clinic.cat (A. Torres).