



Evolución clínica y resultados de pacientes críticamente enfermos con COVID-19: una revisión sistemática

Rodrigo B. Serafim^{1,2,3,*}, Pedro Póvoa^{4,5,6}, Vicente Souza-Dantas¹, André C. Kalil^{6,7}, Jorge I.F. Salluh¹

¹ Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro, Brazil

² Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro, Brazil

³ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

⁵ NOVA Medical School, CHRC, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁶ Center for Clinical Epidemiology and Research Unit of Clinical Epidemiology, OUH Odense University Hospital, Denmark

⁷ University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA

Serafim RB y Colegas, doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.017, aceptado 17 de octubre, 2020

RESUMEN

Objetivos. La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) es una causa importante de ingreso hospitalario y representa un desafío para el manejo del paciente durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Nuestro objetivo fue describir el curso y los resultados de la neumonía por COVID-19 en pacientes críticamente enfermos.

Métodos. Realizamos una búsqueda sistemática de publicaciones revisadas por pares en MEDLINE, EMBASE y la Cochrane Library, hasta el 15 de agosto de 2020. También se incluyeron pre-prints e informes si cumplían con los criterios de inclusión. Los criterios de elegibilidad del estudio fueron publicaciones prospectivas, retrospectivas o basadas en registros de texto completo que incluyeran los resultados en los pacientes ingresados en la UCI por COVID-19, utilizando una prueba validada. Los participantes eran pacientes críticamente enfermos ingresados en la UCI con infección por COVID-19.

Resultados. De los 32 artículos incluidos, un total de 69.093 pacientes que ingresaron en la UCI y fueron evaluados. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios eran hombres (76.165/128.168, 59%, 26 estudios) y la edad media del paciente fue de 56 años (IC del 95%: 48,5 a 59,8). Los estudios describieron una alta mortalidad en la UCI (21.145/65.383, 32,3%, 15 estudios). La duración media de la estancia en la UCI fue de 9,0 (IC del 95%: 6,5 a 11,2) días, descrita en cinco estudios. Más de la mitad de los pacientes ingresados en UCI requirieron ventilación mecánica (31.213/53.465, 58%, 23 estudios) y entre ellos la mortalidad fue muy alta (27.972/47.632, 59%, seis estudios). La duración de la ventilación mecánica fue de 8,4 (IC del 95%: 1,6 a 13,7) días. Las

principales intervenciones descritas fueron el uso de ventilación no invasiva, oxigenación por membrana extracorpórea, terapia de reemplazo renal y vasopresores.

Conclusiones. Esta revisión sistemática, que incluye aproximadamente 69.000 pacientes de UCI, demuestra que la infección por COVID-19 en pacientes críticamente enfermos se asocia con una gran necesidad de intervenciones de soporte vital, alta mortalidad y estancia prolongada en la UCI.

Introducción

Desde el primer caso de enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), identificado en diciembre de 2019 y causada por el SARS-CoV-2, la enfermedad se ha propagado rápidamente, infectando a millones de personas en todo el mundo y causando un gran desafío para los sistemas sanitarios [1]. Aunque en la mayoría de los casos la enfermedad es leve o asintomática, un subconjunto de pacientes desarrolla neumonía por COVID-19 de moderada a grave que requiere de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) [2-4]. Como un número excepcionalmente alto de casos que ha requerido hospitalización, servicios de urgencias y las UCI han sufrido tensiones y, en varios países, las UCI han sido incapaces de suministrar suficientes camas y ventiladores para los pacientes con dificultad respiratoria [1,5].

Sin embargo, a pesar de los numerosos informes de pacientes críticamente enfermos en la literatura [2,6], el curso clínico, los resultados y las intervenciones de los pacientes ingresados en la UCI no están claros. Debido a las diferencias en diseño, población de pacientes y geografías, existe una gran variación entre los estudios en la tasa de admisión a la UCI (del 4,0% [7] al 32% [8]) y de la tasa de mortalidad (del 0,7% [9] al 52,4% [10]) en pacientes con COVID-19. Además, como los pacientes con COVID-19 a menudo tienen presentaciones graves y falla multiorgánica, y requieren intervenciones de soporte vital para la atención básica (por ejemplo, equipo de protección personal y análisis de laboratorio), es necesario personal altamente calificado e intervenciones más sofisticadas y costosas como la ventilación mecánica invasiva, la oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) y terapia de reemplazo renal (RRT) [2,6].

Un conocimiento más completo de la utilización y los resultados de la UCI potencialmente podría ayudar a los profesionales y administradores de la salud a estimar la necesidad de ventiladores, camas de UCI y diálisis y gestionar de forma más adecuada sus patrones de dotación de personal.

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para una mejor comprensión de la epidemiología del COVID-19, y para una mejor planificación y organización de hospitales y UCI para garantizar una mejor preparación y optimización de la prestación de atención durante las circunstancias de la pandemia.

En el presente estudio realizamos una revisión sistemática de la literatura actual con el objetivo de describir el curso clínico, las intervenciones utilizadas y los resultados a corto plazo de las neumonías por COVID-19 que requirieron ingreso en UCI.

Métodos

Fuentes de datos y selección de estudios

Realizamos una revisión sistemática de la literatura según las recomendaciones para la realización de meta-análisis y estudios observacionales de MOOSE [11] y PRISMA [12]. Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y la Biblioteca Cochrane, con diferentes términos de búsqueda. No hubo restricción de idioma. La búsqueda de literatura se realizó del 1 de diciembre de 2019 al 15 de agosto de 2020. La búsqueda más reciente se realizó el 20 de agosto de 2020. Consideramos los siguientes criterios para la inclusión del estudio: (a) publicaciones prospectivas de texto completo, retrospectivas o basadas en registros en pacientes ingresados en la UCI para COVID-19, (b) estudios que incluyan pacientes diagnosticados con COVID-19 utilizando una prueba validada y (c) estudios que informan una asociación entre COVID-19 y al menos uno de los siguientes resultados: muerte en cualquier momento, duración de la estancia en la UCI o en el hospital, duración de la ventilación mecánica (VM) y aparición de síndrome de dificultad respiratoria (SDRA). Cartas al editor, informes individuales de casos o revisiones, se excluyeron.

Dos investigadores (RBS, JIFS) realizaron el proceso de selección del estudio. Este informe fue registrado prospectivamente en la base de datos de revisiones sistemáticas PROSPERO (CRD42020180850).

Extracción de datos y evaluación de la calidad del estudio

La extracción de datos de los artículos seleccionados se realizó de forma independiente realizado por dos autores (RBS, JIFS). Los siguientes datos fueron registrado (cuando esté disponible): características del estudio (como el tipo de estudio, selección de pacientes, número de pacientes inscritos, fecha de publicación), características del paciente (como edad, sexo, entorno del paciente), y resultados (incidencia de SDRA, necesidad de VM, vasopresor utilizado, muerte en la UCI/ hospital y duración de permanencia de todos los pacientes en el hospital/ UCI). Para evaluar la calidad metodológica de los estudios, adaptamos la Escala de evaluación de la calidad de Newcastle Ottawa (NOS) [13] para describir mejor el riesgo de sesgo en nuestra revisión sistemática (Tabla de materiales complementarios S1).

Aproximación analítica

Evaluamos las características de los pacientes con COVID-19 y los principales resultados descriptos. Teníamos especial interés en describir la mortalidad, la duración de estancia hospitalaria e intervenciones utilizadas (VM, ventilación no invasiva (VNI), TRS y uso de vasopresores). Para variables continuas, describimos la media y el intervalo de confianza (IC) del 95% con base en a datos reportados. Las proporciones se describieron con el numerador/denominador y porcentajes. Utilizamos el para analizar los datos SPSS v21. Debido a las diferencias en el diseño de los estudios, no fuimos capaces de realizar un meta-análisis.

Resultados

La búsqueda bibliográfica arrojó 2927 estudios. De los 320 resúmenes potencialmente relevantes seleccionados, 74 artículos estaban disponibles para el análisis detallado. Finalmente, 32 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron incluidos en esta revisión sistemática. Un diagrama de flujo de la búsqueda y la selección de los estudios se muestra en la figura 1.

Características del estudio

Las características de los 32 estudios incluidos se muestran en Tabla 1. Veintiocho estudios [3-5,8-10,14-35] y cinco no revisados por pares informes de registros nacionales o grupos de investigación [2,6,36-38] fueron incluidos. Un total de 69.093 pacientes que fueron ingresados en la UCI fueron evaluados. La mayoría de los estudios se realizaron en China, pero representan solo el 1,35% (932/69 093) del los pacientes de la UCI descriptos [3,4,9,16-20,22-32]. Informes de los registros nacionales de UCI y las bases de datos de investigación incluyeron el mayor número de pacientes en análisis (64.979 de pacientes de UCI). El período de seguimiento del estudio fue desde finales de diciembre de 2019 hasta el 15 de agosto del 2020.

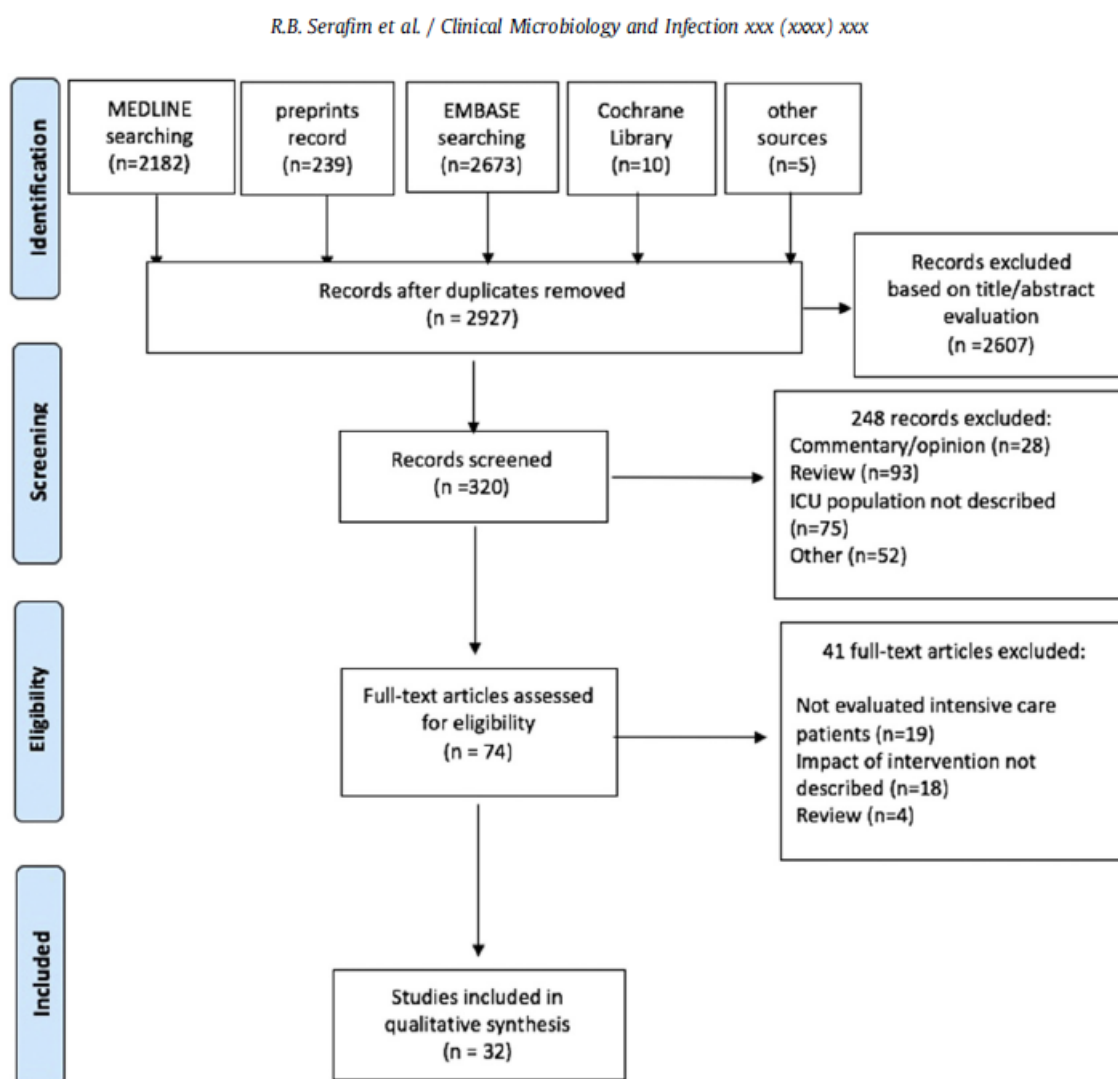


Fig. 1. Flow diagram of study inclusion.

Evaluación de la calidad de los estudios

Diecisiete estudios de cohortes evaluaron pacientes hospitalizados y describieron pacientes que necesitaron ingreso en la UCI (mediana de 122 pacientes, IC del 95%: 32-962) [9,16-23,25-28,30-2,34]. Nueve estudios de cohorte Los estudios incluyeron solo pacientes de UCI (mediana de 155 pacientes, IC del 95% 146-3713) [5,8,10,14,15,18,23,29,36]. Solo un estudio describió una mortalidad a los 28 días [31] y ningún estudio describió resultados a largo plazo después del alta hospitalaria. Los estudios informaron resultados diferentes en cuanto a síntomas, tiempo hasta la enfermedad crítica, curso clínico, desarrollo de insuficiencia orgánica, intervención utilizada y resultados a corto plazo. La puntuación NOS de cada estudio se muestra en el suplemento Tabla de materiales S2.

Características de los pacientes ingresados en UCI

El diseño, el tamaño de la muestra y los resultados de todos los estudios fueron altamente variables. La figura 2 muestra el número de pacientes incluidos de cada país. La mayoría de los pacientes de la UCI eran hombres (76.165/128.168, 59%, 26 estudios) [2-6,9,10,14,15,17,18,21-27,29,31-34,36] y la media de la edad del paciente fue de 56 años (IC del 95%: 48,5 a 59,8, 11 estudios) [5,6,10,14,15,23,27,29,34,36,37]. Nueve estudios [3,8-10,18,22,26,28,31] describieron el diagnóstico de SDRA en pacientes ingresados en UCI (316/365, 85%). La mayoría de los pacientes con SDRA eran hombres (240/316, 76,2%, nueve estudios), y la mediana de edad fue 53 (IC del 95%: 48,2 a 62,8) [3,8-10,18,22,26,28,31].

Principales resultados

Con respecto a los resultados a corto plazo, la mayoría de los estudios describieron mortalidad de la UCI y la duración de la estancia hospitalaria. Los estudios describieron una mortalidad en UCI alta (21145/65 383, 32,3%, 15 estudios) [2,5,6,8,10,14,15,20,23,27,31,34-36] y una la mediana de la duración de la estancia en la UCI de 9,0 (IC del 95%: 6,5 a 11,2) días [6,2,9,25,26,28,18,34-37] (Tabla 2). La mortalidad en pacientes que requirieron VM invasiva fue descrito en seis estudios (27.972/47. 632, 59%) [6,21,28,31,33,36]. Solo dos estudios describieron la mortalidad en los pacientes con SDRA en la UCI: 93% (50/59) [29] y 71% (26/35) [32]. Solo tres estudios describieron la duración de la VM, y la mediana fue de 8,4 (IC del 95% 1,6-13,7) días [2,6,34].

Medidas de sostén y terapias de soporte vital en la UCI

El uso de VM se describió en 23 estudios, y el 58% (31.213/ 53.465) de los pacientes ingresados en UCI fueron ventilados [2,3,5,6,8-10,15-17,19,21,22,26-29,31-33,36]. Ocho estudios describieron el uso de la terapia de oxígeno de alto flujo (OAF), y fue empleado en 2013/9948 pacientes (20,5%) en la UCI [8,10,15,28,29,31]. Trece estudios describieron el uso de VNI en 13.637/53.574 pacientes (25,5%) en la UCI [2,3,5,8-10,16,18,22,26,29,31,36]. El uso de ECMO se describió en 11 estudios que representan 265/11.385 (2,3%) de los pacientes en la UCI [2,3,5,8,9,16,21,25,27,30].

El uso de TSR se describió en siete estudios, que representan 2184/13.187 pacientes (16,6%) en UCI [2,6,17,19,29,32,37]. Finalmente, el uso de vasopresores se describió en cinco estudios que representan 17.580/62.232 de los pacientes (28%) en la UCI [2,6,10,31,36].

Table 1
Characteristics of included studies

Author	Sample considered	Date of publication	Region	Follow-up	Sample size study	Sample size (ICU pts)	Age (years)	Male
Arentz et al. [10]	Only ICU patients	March 19, 2020	Evergreen Hospital, Snohomish counties in Washington State, USA	February 20 to March 5, 2020	21	21	70	11 (52%)
Auld et al. [14]	Only ICU patients	April 26, 2020	Three Emory Healthcare acute-care hospitals in Atlanta, Georgia, USA	March 6 to April 17, 2020	217	217	64	119 (55%)
Bhatraju et al. [15]	Only ICU patients	March 30, 2020	Nine Seattle-area hospitals, USA	Before March 23, 2020	24	24	64	15 (63%)
CDC Report [36]	Hospitalized patients	March 18, 2020	USA	February 12 to March 16, 2020	508	121 (22.30%)	68	NA
Chen et al. [17]	Hospitalized patients	January 29, 2020	Wuhan Jinyintan Hospital, China	January 1 to January 20, 2020	99	23 (23%)	55.5	67 (68%)
Chen et al. [16]	Hospitalized patients	March 2, 2020	Shanghai Public Health Clinical Centre (SPHCC), Shanghai, China	January 20 to February 6, 2020	249	22 (8%)	56	187 (75%)
Epimed report [36]	Only ICU patients	October 15, 2020	Hospitals in Brazil	March 1 to October 15, 2020	41 858	41 858	61	24 738 (59.1%)
Grasselli et al. [5]	Only ICU patients	April 6, 2020	Lombardy, a region of northern Italy	February 20 to March 18, 2020	1591	1591	63	1304 (82%)
Guan et al. [18]	Hospitalized patients	February 28, 2020	National Health, Commission of China	Up to February 25, 2020	1099	55 (5%)	47	637 (59%)
Huang et al. [8]	Hospitalized patients	January 24, 2020	The Central Hospital of Wuhan, China	Up to December 31, 2019	41	13 (32%)	30	NA
Huang et al. [29]	Only ICU patients	February 24, 2020	Zhongnan Hospital of Wuhan University, China	Up to February 1, 2020	34	34	49	30 (95%)
ICNARC report [6]	Only ICU patients	July 24, 2020	Critical care units in England, Wales and Northern Ireland	Up to July 23, 2020	10 547	10 547	60	7409 (70.2%)
ISARIC report [2]	Hospitalized patients	July 13, 2020	25 countries	Up to July 13, 2020	60 430	9754 (16%)	72	34 422 (57%)
Lin et al. [30]	Hospitalized patients	March 3, 2020	Wuhan Jinyintan Hospital, China	January 1 to January 20, 2020	20	1 (5%)	NA	NA
Mo et al. [20]	Hospitalized patients	March 16, 2020	Zhongnan Hospital of Wuhan University, China	January 1 to February 5, 2020	155	155 (23%)	NA	NA
NICE report Netherlands [35]	Only ICU patients	April 29, 2020	The Netherlands	Up to April, 2020	2699	2699	63.4	NA
Petrilli et al. [33]	Hospitalized patients	May 22, 2020	Four acute-care hospitals in New York City and Long Island, USA	March 1 to April 8, 2020	2741	990 (36%)	54	1678 (61.2%)
Qian et al. [20]	Hospitalized patients	March 10, 2020	Five hospitals in east of Zhejiang province, China	January 20 to February 11, 2020	91	9 (9.89%)	NA	NA
Richardson et al. [21]	Hospitalized patients	April 22, 2020	Hospitals in New York City, Long Island, and Westchester County, New York, USA	March 1 to April 4, 2020	5700	373 (6.54%)	63	3437 (60.3%)
Wan et al. [9]	Hospitalized patients	March 21, 2020	Chongqing University Three Gorges Hospital, USA	January 23 to February 8, 2020	135	40 (29.6%)	47	72 (53%)
Wang et al. [23]	Only ICU patients	April 30, 2020	Zhongnan Hospital of Wuhan University in Wuhan and Xishui Hospital, Hubei Province, China	Up to February 10, 2020	107	107	51	57 (53.3%)
Wang et al. [22]	Hospitalized patients	February 7, 2020	Zhongnan Hospital of Wuhan University in Wuhan, China	From January 1 to January 28, 2020	138	36 (26%)	56	75 (54.3%)
Liang et al. [32]	Hospitalized patients	April 9, 2020	575 hospitals in 31 provincial administrative regions of China	Up to Jan 31, 2020	1590	99 (6.23%)	48.9	911 (57.3%)
Wu et al. [3]	Hospitalized patients	March 13, 2020	Wuhan Jinyintan Hospital in China	December 25 to January 26, 2020	201	53 (24.4%)	51	128 (63.7%)
Xu et al. [24]	Hospitalized patients	February 13, 2020	Zhejiang province, China	January 10, 2020 to January 26, 2020	62	1 (0.02%)	35	36 (58%)
Xu et al. [25]	Hospitalized patients	March 18, 2020	Suzhou, China	January 2020 to February 18, 2020	87	4 (4.06%)	NA	46 (53%)
Yang et al. [31]	Hospitalized patients	February 21, 2020	Wuhan Jin Yin-tan hospital in Wuhan, China	Late December 2019, and Jan 26, 2020	710	52 (7.32%)	59.7	475 (67%)
Young et al. [4]	Hospitalized patients	March 3, 2020	Four hospitals in Singapore	January 23 to February 3, 2020	18	2 (4%)	47	9 (50%)
Zangrillo et al. [34]	ICU patients	April 23, 2020	Large tertiary hospital in Milan	February 20 to April 2, 2020	73	73	61	61 (83.6%)
Zhang et al. [26]	Hospitalized patients	March 6, 2020	Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, China	January 2 to February 10, 2020	221	44 (19%)	55	108 (49.8%)
Zheng et al. [27]	Hospitalized patients	March 24, 2020	Ten hospitals across Hubei province, China	February 1 to February 10, 2020	25	25	3	14 (70%)
Zhou et al. [28]	Hospitalized patients	March 9, 2020	135 from Jinyintan Hospital and 56 from Wuhan Pulmonary Hospital, China	Up to Jan 31, 2020	191	50 (26%)	56	119 (62%)
Overall					131 682	69 093	56 (95%CI 48.5–59.8)	76 165/128 168 (59%)

NA, not available; CI, confident interval.

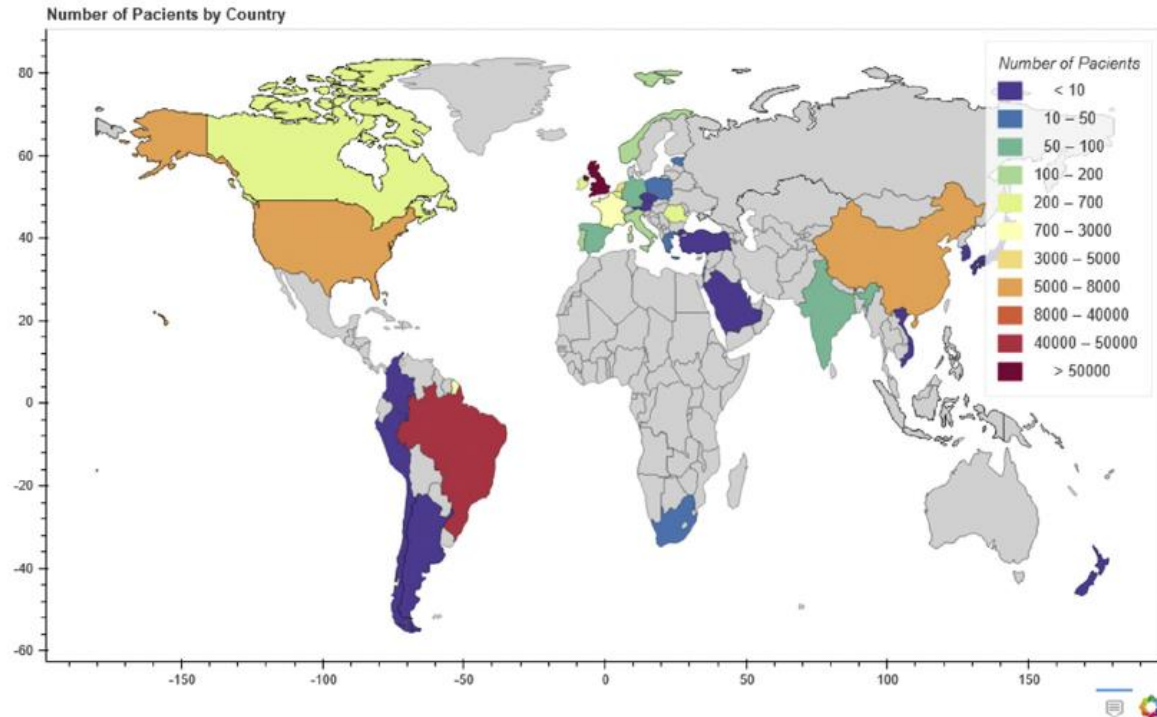


Fig. 2. Patients included from each country.

Table 2
Interventions, life-sustaining therapies and outcomes described in the included studies

Author	NIV	HFNO	MV	ECMO	RRT	Vasopressors	ICU LOS (days)	ICU mortality	Hospital mortality
Arentz et al. [10]	4 (19.5%)	1 (4.8%)	15 (71%)	NA	NA	14 (67%)	NA	11 (52.4%)	NA
Auld et al. [14]	NA	NA	165	NA	NA	NA	NA	52 (23.9%)	NA
Bhatraju et al. [15]	NA	10 (42%)	18 (75%)	NA	NA	NA	NA	12 (50%)	NA
CDC Report [35]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.1	103 (20.4%)	NA
Chen et al. [17]	13 (13%)	NA	4 (4%)	3 (3%)	8 (8.6%)	NA	NA	NA	NA
Chen et al. [16]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Epimed report [36]	8179 (22.5%)	NA	15 921 (43.8%)	NA	5525 (15.2%)	12 577 (34.6%)	11.9	12 432 (34.2%)	12 868 (35.4%)
Grasselli et al. [5]	137 (11%)	NA	1150 (88%)	5 (1%)	NA	NA	NA	405 (26%)	NA
Guan et al. [19]	56 (5.1%)	NA	25 (2.3%)	5 (0.5%)	9 (0.8%)	NA	12.8	NA	15 (1.4%)
Huang et al. [8]	10 (24%) ^a	NA	2 (5%)	2 (5%)	NA	NA	NA	6 (15%)	NA
Huang et al. [29]	2 (5.1%) ^a	NA	3 (8.80%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ICNARC report [6]	NA	NA	7355 (72.2%) ^c	NA	2707 (27%)	1583 (20.6%)	12 ^a	4023 (40%)	NA
ISARIC report [2]	5070 (56.7%)	1928 (53%)	5375 (14.3%)	221 (2.73%)	1262 (16%)	3406 (43.8%)	9.0	3348 (30%)	17 031 (28%)
Liang et al. [32]	NA	NA	50 (3.14%)	NA	NA	NA	NA	NA	50 (3.14%)
Lin et al. [30]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mo et al. [19]	NA	NA	36 (23.3%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NICE report	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	633 (23%)	NA
Netherland [37]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Petrilli et al. [33]	NA	NA	647 (23.6%)	NA	NA	NA	7	NA	NA
Qian et al. [20]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Richardson et al. [21]	NA	NA	320 (12.2%)	NA	NA	NA	4.1	NA	553 (21%)
Wan et al. [9]	34 (25.2%)	NA	1 (0.7%)	0 (0%)	5 (3.7%)	NA	NA	1 (0.7%)	NA
Wang et al. [23]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.0	NA	NA
Wang et al. [22]	15 (10.9%)	NA	17 (12.32%)	4 (2.9%)	NA	NA	NA	NA	NA
Wu et al. [3]	61 (30.3%)	NA	5 (2.5%)	1 (0.5)	NA	NA	NA	NA	44 (21.9%)
Xu et al. [24]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Xu et al. [25]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0 (0%)	NA
Yang et al. [31]	29 (4%)	33 (63.5%)	22 (42%)	6 (11.5%)	9 (17%)	18 (35%)	NA	NA	32 (61.5%) ^b
Young et al. [4]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zangrillo et al. [34]	NA	NA	33 (45.2%)	NA	NA	NA	NA	17 (23.3%)	NA
Zhang et al. [26]	27 (12.2%)	NA	16 (7.2%)	10 (4.5%)	NA	NA	NA	48 (21.8%)	NA
Zheng et al. [27]	NA	NA	1 (4%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zhou et al. [28]	NA	41 (21%)	32 (17%)	3 (2%)	10 (5%)	NA	8	54 (28%)	NA
Overall	13 637/53 574 (25.5%)	2013/9948 (20.5%)	31 213/53 465 (58%)	265/11 385 (2.3%)	2184/13 187 (16.6%)	17 580/62 232 (28%)	9.0 (95% CI 6.5 – 11.2)	21 145/65 383 (32.3%)	30 593/102 355 (29.87%)

NA, not available; ARDS, acute respiratory distress syndrome; NIV, non-invasive ventilation; MV, mechanical ventilation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; HFOT, high-flow oxygen therapy.

^a The studies described together the number of NIVs and HFOTs.

^b This study described the 28-day mortality.

^c This study described the use of MV only in the first 24 h after admission, and in this study we considered length of ICU stay of survivors.

Discusión

Esta revisión sistemática representa una síntesis de los datos disponibles sobre los pacientes ingresados en UCI por COVID-19, con un enfoque en los principales resultados clínicos, las intervenciones utilizadas, y las medidas de soporte vital avanzado. Nuestra revisión sistemática identificó 32 estudios e informes. Describimos un significativo número de pacientes ($n = 69.093$) que requirieron cuidados intensivos. El SDRA estuvo presente en el 85% de los pacientes ingresados en la UCI [3,8-10,18,22,26,28,31].

El aumento de pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización, el ingreso en la UCI y el soporte ventilatorio han representado un desafío para médicos, enfermeras, directores de hospitales y los sistemas de salud. Sin embargo, a pesar de la rápida respuesta de la comunidad médica, la carga de COVID-19 en las instalaciones de la UCI es poco clara. A pesar de la falta de estudios, esta revisión sistemática pudo proporcionar datos relevantes sobre la utilización de la UCI a partir de artículos revisados por pares [4,5,8-10,14-23,25-29,31-34,36,38], tres pre-prints no revisados por pares [14,27,30] y también cinco grandes bases de datos de instituciones y registros nacionales de cuidados intensivos [2,6,35-37]. Esta revisión proporciona una perspectiva internacional única sobre las intervenciones utilizadas y los resultados en pacientes con COVID-19, que requirieron ingreso en UCI, aumentando así la corriente de conocimiento epidemiológico y potencialmente proporcionar información útil para ayudar a cuidar a estos pacientes.

Nuestro estudio muestra la alta carga del COVID-19 en las UCI, que fue demostrado por la mortalidad extremadamente alta y la larga duración de la permanencia, incluso en comparación con otras enfermedades infecciosas que requirieron ingreso en UCI. La tasa de mortalidad en UCI entre los pacientes con COVID-19 fue del 30,6%, lo que es relevante incluso si se compara con la descripción de las tasas de mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad (CAP) de aproximadamente 16.6-18% [39,40] y para sepsis de 24.2-55.7% [41,42]. Además, cuando se considera los pacientes solo con ventilación mecánica, la mortalidad fue excepcionalmente alta (27. 972/47.632, 59%, seis estudios) [6,21,28,31,33,36], especialmente en pacientes con SDRA (hasta 93%), que es más que la tasa de mortalidad típica por SDRA de aproximadamente 35-45% [43, 44]. También describimos un número elevado de días de estancia en UCI de por COVID-19 (8,0; IC del 95%: 5,1 a 11,0) en comparación con el descripto en pacientes con NAC grave [39,45], lo que representa un desafío en el manejo de camas en UCI.

Nuestro estudio encontró que casi la mitad de los pacientes ingresados en la UCI necesitó VM invasiva (58%) y un porcentaje menor (25,5%) requirió ventilación no invasiva. Los estudios sobre CAP describieron una mayor proporción de pacientes (hasta el 56%) que utilizan VNI en casos de insuficiencia respiratoria aguda [45,46]. De hecho, el papel de la VNI en COVID-19 sigue siendo poco claro. La incertidumbre en torno al tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con VNI [47] más los supuestos riesgos de la generación de aerosoles y la intubación retrasada han dado lugar a diversas recomendaciones entre las autoridades [7,48], contribuyendo potencialmente a la limitación de su uso.

El uso de ECMO como terapia de rescate para los pacientes con COVID-19 en estado crítico fue limitado y descripto en un pequeño número de pacientes (272/11.494, 2,4%, 11 estudios) [2,3,5,8,9,16,18,22,26,28,31]. La mortalidad en ECMO se describió en sólo tres estudios y fue muy

alta (9 /10, 90%) [3,28,31]. No está claro si la terapia con ECMO está asociada con mejores resultados. Un estudio reciente con datos de la Organización de Soporte Vital Extracorpóreo (ELSO) incluyó 1035 pacientes con COVID-19 que recibieron ECMO y también describieron una alta mortalidad (380/968, 39%) y un porcentaje significativo de los pacientes (101/1035, 10%) fueron dados de alta centro de rehabilitación [38]. Estudios publicados de diferentes países que describieron el uso de ECMO como terapia de rescate en la pandemia de H1N1, han informado tasas de mortalidad más bajas que las informadas durante la actual pandemia de COVID-19 (14 a 41%) [49 a 52].

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, debido a la urgencia de publicar información preliminar sobre los pacientes con COVID-19 durante la pandemia actual, los estudios han presentado resultados muy heterogéneos sobre características clínicas, las intervenciones utilizadas y los resultados de los pacientes de la UCI. Las diferencias significativas en el diseño de los estudios también contribuyeron a la falta de datos clínicos básicos y específicos en varios informes. Esto limitó nuestra capacidad para agrupar y meta-analizar los datos en subgrupos específicos. En la tabla de materiales suplementarios S3, hemos sugerido una lista de resultados que deben evaluarse en estudios futuros, que describan pacientes críticamente enfermos con COVID-19 [53,54]. En segundo lugar, los tamaños de las muestras variaron significativamente, que van desde 20 pacientes en pequeños estudios de cohortes, hasta cohortes de 64.979 pacientes, en informes de registros nacionales de UCI. Tercero, la clasificación de los pacientes de la UCI se realizó según la definición de cada centro. Los detalles sobre el apoyo de cuidados intensivos no fueron descriptos; por tanto, no fue posible una mayor estratificación.

Esto podría haber dado lugar a una sobreestimación de la carga de la capacidad. Cuarto, la superposición de casos notificados de los mismos centros puede causar algún sesgo; sin embargo, creemos que el gran tamaño de la muestra y la similitud de los pacientes pueden minimizar este efecto. Quinto, solo un estudio evaluó la mortalidad a 28 días, y ningún estudio informó resultados a largo plazo, después del alta hospitalaria [31]. Finalmente, debido a varios aspectos, incluyendo el desarrollo temporal y geográfico de la pandemia y los datos disponibles de países de bajos ingresos son limitados; serían esenciales los informes de Brasil y el informe internacional de ISARIC que incluyó países desarrollados y en desarrollo [2,5,6,10,14,15,20,34-36].

El presente estudio tiene varias fortalezas. Tan lejos como estamos conscientes, esta es la primera revisión sistemática que describe las intervenciones utilizadas y los principales resultados clínicos de los pacientes COVID-19 admitidos la UCI. Describe un gran número de pacientes en UCI (n = 69.093) en 37 países de los cinco continentes. La adición de informes de los registros, aunque no revisados por pares, añaden información relevante y reveladora de datos epidemiológicos. Nuestros principales hallazgos reflejan un uso sustancial de camas de UCI cuando se hospitaliza a un paciente con COVID-19. También muestra que casi la mitad de los pacientes de la UCI (57%) requirió ventilación mecánica [2,3,5,6,8-10,15-17,19,21,22,26-29,31-33,36] y tuvo una alta mortalidad (59%) [6,21,28,31,33,36].

Conclusiones

Esta revisión sistemática proporciona datos relevantes sobre la utilización de la UCI de un elevado número de pacientes con COVID-19 durante una época de escasez de recursos. Los pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI tienen gran necesidad de apoyo invasivo, alta mortalidad y duración prolongada de la permanencia en la UCI.

Referencias

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): situation report 111. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200510covid-19-sitrep-111.pdf?sfvrsn=1896976f_2. Accessed July 23 2020.
- [2] ISARIC (International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consorti Database). 2020.
- [3] 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. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- [4] Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.
- [5] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARSCoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region. *Italy JAMA* 2020;323: 1574e81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- [6] ICNARC report on COVID-19 in critical care ICNARC case mix programme database. 2020.
- [7] ANZICS Australian and New Zealand Intensive Care Society. COVID-19 guidelines. 2020.
- [8] 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;395:497e506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [9] Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>.
- [10] 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
- [11] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Metaanalysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008e12. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>.
- [12] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care

interventions: explanation and elaboration. PLoS Med 2009;6:e1000100.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.

[13] Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The NewcastleOttawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Health Research Institute Web; 2014.

[14] Auld S, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux CJ, Kraft CS, Jacob JT, et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with COVID-19. medRxiv 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076737>.

[15] 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. New Engl J Med 2020;382:2012e22.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.

[16] Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. J Infect 2020;80:e1e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.004>.

[17] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507e13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

[18] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New Engl J Med 2020;382:1708e20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

[19] Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270>.

[20] Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. QJM 2020. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa089>.

[21] 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.

[22] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

[23] Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. Crit Care 2020;24:188. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02895-6>.

[24] Xu W, Qu S, Xing M, Zhang M, Lu G, Liao Z, et al. Epidemiologic features and clinical findings of COVID-19-infected patients in Suzhou. Lancet 2020 (preprint),
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3551352.

[25] Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. Br Med J 2020;368:m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>.

- [26] Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Lancet* 2020 (preprint), https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546095.
- [27] Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci* 2020;40:275e80. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>.
- [28] 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;395:1054e62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [29] Huang Y, Tu M, Wang S, Chen S, Zhou W, Chen D, et al. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: a retrospective single center analysis. *Trav Med Infect Dis* 2020: 101606. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101606>.
- [30] Lin B, Lei Z, Cao H, Peng L, Jie Y, Gao Z, et al. Comparison of epidemiological and clinical features of patients with coronavirus disease (COVID-19) in Wuhan and outside Wuhan, China- manuscript draft. *Lancet Infect Dis* 2020.
- [31] 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 singlecentered, retrospective, observational study. *Lancet Resp Med* 2020;8: 475e81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- [32] Liang WH, Guan WJ, Li CC, Li YM, Liang HR, Zhao Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): a Nationwide Analysis of China. *Eur Respir J* 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.00562-2020>.
- [33] Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>.
- [34] Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, Monti G, Fominskiy E, Colombo 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).
- [35] CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR* 2020;69:343e6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>. [36] Epimed report. <http://www.utasbrasil.com.br/sari-covid-19/benchmarking-covid-19/>.
- [37] NICE national Intensive Care Evaluation COVID-19 op de Nederlandse Intensive Cares; Patiëntkarakteristieken en uitkomsten vergeleken met pneumonie patiënten op de IC in 2017-2019 (COVID-19 on the Dutch Intensive Cares; Patient characteristics and outcomes compared to pneumonia patients in the ICU in 2017-2019). <https://www.demedischspecialist.nl/nieuws/kwaliteitsregistratie-nice-publiceert-covid-19-rapport>.
- [38] Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal

Life Support Organization registry. *Lancet* 2020;396:1071e8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32008-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32008-0).

[39] Li G, Cook DJ, Thabane L, Friedrich JO, Crozier TM, Muscedere J, et al. Risk factors for mortality in patients admitted to intensive care units with pneumonia [published correction appears in *Respir Res* 2016 Oct 7;17 (1):128] *Respir Res* 2016;17:80. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0397-5>.

[40] Cillóniz C, Liapikou A, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, Gabarrús A, Ceccato A, et al. Twenty-year trend in mortality among hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2018;13: e0200504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200504>.

[41] Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311:1308e16. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637>.

[42] Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1180e9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30322-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30322-5).

[43] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353: 1685e93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050333>.

[44] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. LUNG SAFE Investigators, ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016;315:788e800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291.pmid:26903337>.

[45] Daniel P, Woodhead M, Welham S, McKeever TM, Lim WS. British Thoracic Society. Mortality reduction in adult community-acquired pneumonia in the UK (2009-2014): results from the British Thoracic Society audit programme. *Thorax* 2016;71:1061e3. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208937>.

[46] Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2015;30:49e54. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.021>.

[47] Bourke SC, Piraino T, Pisani L, Brochard L, Elliott MW. Beyond the guidelines for non-invasive ventilation in acute respiratory failure: implications for practice. *Lancet Resp Med* 2018;6:935e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30388-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30388-6).

[48] NHS. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with coronavirus (confirmed or suspected). 2020. <https://amhp.org.uk/app/uploads/2020/03/Guidance-Respiratory-Support.pdf>. [Accessed 29 March 2020].

[49] Australia, New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation Influenza I, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009;302:1888e95. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1535>.

[50] Dominguez-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* 2009;302:1880e7. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1536>.

[51] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872e9. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1496>.

[52] Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intens Care Med* 2011;37:1447e57. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2301-6>.

[53] WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug 12] *Lancet Infect Dis* 2020;20:e192e7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7).

[54] Tong A, Elliott JH, Azevedo LC, et al. Core outcomes set for trials in people with coronavirus disease [published online ahead of print, 2020 Aug 17] *Crit Care Med* 2019. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004585>.