

Características clínicas y resultados de la ventilación invasiva en pacientes con COVID-19 en Argentina (SATICOVID): un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico

Elisa Estenssoro, Cecilia I Loudet, Fernando G Ríos, Vanina S Kanoore Edul, Gustavo Plotnikow, Macarena Andrian, Ignacio Romero, Damián Piezny, Marco Bezzi, Verónica Mandich, Carla Groer, Sebastián Torres, Cristina Orlandi, Paolo N Rubatto Birri, María F Valenti, Eleonora Cunto, María G Sáenz, Norberto Tiribelli, Vanina Aphalo, Rosa Reina, Arnaldo Dubin on behalf of the SATI-COVID-19 Study Group*

Hospital Interzonal de Agudos General San Martín, Buenos Aires, Argentina (E Estenssoro MD, C I Loudet MD, M G Sáenz MD); **Sanatorio Las Lomas, Buenos Aires, Argentina** (F G Ríos MD); **Hospital Juan A Fernández, Buenos Aires, Argentina** (V S Kanoore Edul PhD, C Groer MD); **Sanatorio Anchorena, Buenos Aires, Argentina** (G Plotnikow RT, V Aphalo MD); **Hospital Provincial Dr Castro Rendón, Neuquén, Argentina** (M Andrian MD); **Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina** (I Romero MD); **Hospital A Posadas, Buenos Aires, Argentina** (D Piezny MD); **Hospital Santojanni, Buenos Aires, Argentina** (V Mandich MD, M Bezzi RT); **Sanatorio Anchorena San Martín, Buenos Aires, Argentina** (S Torres MD); **Hospital Francisco Lopez Lima, Río Negro, Argentina** (C Orlandi MD); **Sanatorio Otamendi, Buenos Aires, Argentina** (P N Rubatto Birri MD, A Dubin PhD); **Sanatorio de Los Arcos, Buenos Aires, Argentina** (M F Valenti MD); **Hospital Dr F J Muñiz, Buenos Aires, Argentina** (E Cunto MD); **Complejo Médico de la Policía Federal Argentina Churrua Visca, Buenos Aires, Argentina** (N Tiribelli RT); **Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Buenos Aires, Argentina** (R Reina MD)

The Lancet, [doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00229-0), 2 de julio, 2021.

Resumen

Antecedentes Aunque el COVID-19 ha afectado en gran medida a muchos países de ingresos bajos y medios, la información detallada sobre los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) es aún escasa. Nuestro objetivo era examinar las características de la ventilación y resultados en los pacientes ventilados invasivamente con COVID-19 en Argentina, un país de ingresos medios altos.

Métodos En este estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico (SATICOVID), se inscribieron pacientes de 18 años o más con COVID-19 confirmado por RT-PCR, que estaban en ventilación mecánica invasiva, y que ingresaron en una de las 63 UCI en Argentina.

Los datos demográficos de los pacientes y las variables clínicas, de laboratorio y de manejo general se recopilaron el día 1 (Ingreso en UCI); Las variables fisiológicas respiratorias y de ventilación se recogieron en los días 1, 3 y 7.

El resultado primario fue la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas. Todos los pacientes fueron seguidos hasta la muerte en el hospital o el alta hospitalaria, lo que ocurra primero.

Los resultados secundarios fueron la mortalidad en la UCI, la identificación de predictores independientes de mortalidad, la duración de la ventilación mecánica invasiva y los patrones de cambio en la fisiología respiratoria y las variables de ventilación mecánica. El estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04611269 y está completo.

Hallazgos Entre el 20 de marzo del 2020 y el 31 de octubre del 2020, inscribimos a 1909 pacientes con ventilación invasiva con COVID-19, con una mediana de edad de 62 años [IQR 52-70].

1294 (67,8%) eran hombres, siendo la hipertensión y la obesidad las principales comorbilidades, y 939 (49,2%) pacientes requirieron vasopresores.

La ventilación con protección pulmonar se utilizó ampliamente y la duración media de la ventilación fue de 13 días (IQR 7-22). El volumen corriente medio fue de 6 ± 1 ml / kg del peso corporal previsto

(IQR $6 \cdot 0 - 7 \cdot 0$) el día 1, y el valor aumentó significativamente hasta el día 7; La presión positiva al final de la espiración fue de 10 cm H₂O (8-12) el día 1, con una disminución leve pero significativa hasta el día 7. La relación de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) al oxígeno inspirado fraccional (FiO₂) fue de 160 (IQR 111-218), la distensibilidad del sistema respiratorio de 36 ml / cm H₂O (29-44),

presión de conducción 12 cm H₂O (10-14) y FiO₂ $0 \cdot 60$ ($0 \cdot 45 - 0 \cdot 80$) el día 1.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda se desarrolló en 1672 ($87 \cdot 6\%$) de los pacientes; 1176 ($61 \cdot 6\%$) recibieron posicionamiento en decúbito prono.

La mortalidad hospitalaria fue 57,7% (1101/1909 pacientes) y la mortalidad en UCI fue de $57 \pm 0\%$ (1088/1909 pacientes); 462 ($43 \cdot 8\%$) pacientes murieron por hipoxemia refractaria, frecuentemente superpuesta con shock séptico (n = 174).

La regresión de Cox identificó la edad (cociente de riesgo $1 \cdot 02$ [IC del 95% $1 \cdot 01 - 1 \cdot 03$]), la puntuación de Charlson ($1 \cdot 16$ [$1 \cdot 11 - 1 \cdot 23$]), la intubación endotraqueal fuera de la UCI (es decir, antes de la admisión UCI; $1 \cdot 37$ [$1 \cdot 10 - 1 \cdot 71$]), el uso de vasopresor el día 1 ($1 \cdot 29$ [$1 \cdot 07 - 1 \cdot 55$]), la concentración de dímero D ($1 \cdot 02$ [$1 \cdot 01 - 1 \cdot 03$]), la PaO₂ / FiO₂ el día 1 ($0 \cdot 998$ [$0 \cdot 997 - 0 \cdot 999$]), el pH arterial el día 1 ($1 \cdot 01$ [$1 \cdot 00 - 1 \cdot 01$]), la presión de distensión (driving pressure, DP) el día 1 ($1 \cdot 05$ [$1 \cdot 03 - 1 \cdot 08$]), la lesión renal aguda ($1 \cdot 66$ [$1 \cdot 36 - 2 \cdot 03$]) y el mes de ingreso ($1 \cdot 10$ [$1 \cdot 03 - 1 \cdot 18$]) como predictores independientes de mortalidad.

Interpretación En los pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica invasiva, la ventilación con protección pulmonar fue ampliamente utilizada, pero la mortalidad fue alta.

Los predictores de mortalidad en nuestro estudio concordaron ampliamente con los identificados en estudios de pacientes con ventilación invasiva en países de ingresos altos.

La carga sostenida del COVID-19 y la escasez del personal de salud podrían haber contribuido a una alta mortalidad en el transcurso de nuestro estudio en Argentina.

Estos datos podrían ayudar a identificar puntos de mejora en el tratamiento de los pacientes en los países de ingresos medios y en otros sitios.

Financiamiento Ninguno.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Aunque el impacto del COVID-19 en los países de ingresos bajos y medios (PIBM) es ampliamente reconocido, se sabe poco sobre los resultados de los pacientes que reciben tratamiento ventilatorio mecánico invasivo en estas regiones. Buscamos en PubMed en 12 de febrero del 2021, para estudios de pacientes adultos (≥ 18 años) que utilizan los términos "coronavirus" O "COVID-19" Y "ventilación mecánica" Y "UCI" Y "mortalidad". Incluimos artículos que tenían al menos un resumen escrito en inglés. Nuestra búsqueda identificó 258 artículos, muchos de los cuales eran estudios de un solo centro con pocos pacientes. Identificamos estudios de cohortes retrospectivos a nivel nacional que informaron características epidemiológicas y medidas de resultados de Alemania, México, Brasil, Irán, Reino Unido y los Estados Unidos. Los primeros 3 de estos estudios informaron el número de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el número de pacientes que requirieron ventilación mecánica y mortalidad; pero no se mencionaron las variables de la ventilación mecánica.

La mortalidad fue superior al 55% en estos estudios. Nosotros también identificamos otros 4 estudios de cohortes multicéntricos que incluían pacientes en ventilación mecánica, que proporcionan datos detallados del análisis de las variables de ventilación mecánica y la asociación de estas variables con los resultados. Estos estudios fueron del Holanda (553 pacientes de 18 UCI); Italia (1591 pacientes de 72 UCI); Francia, Bélgica y Suiza (Cohorte REVA, 3376 pacientes de 138 UCI); y España (742 pacientes de 36 UCI, todas con síndrome de dificultad respiratoria aguda).

Solo la cohorte REVA y el estudio de España fueron estudios prospectivos. Ninguno de ellos se originó en un PIBM.

Valor agregado de este estudio

Hasta donde sabemos, SATICOVID es el primer estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico realizado en un PIBM durante la pandemia; incluye 1909 pacientes con COVID-19 confirmado por RT-PCR, de 63 UCI de Argentina. El estudio proporciona un análisis detallado de las características epidemiológicas de los pacientes, de los hallazgos de laboratorio, los síntomas, los parámetros fisiológicos respiratorios y las variables de ventilación mecánica a lo largo del tiempo, y causas de muerte. Se siguió toda la cohorte de pacientes hasta la muerte o el alta hospitalaria.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

La ventilación con protección pulmonar se utilizó ampliamente en Argentina, como en otros lugares. La mortalidad hospitalaria global para los pacientes con COVID-19 con ventilación mecánica invasiva fue alta, como ha sido informada en otras regiones (por ejemplo, México y Brasil).

La mortalidad estuvo relacionada con la edad, comorbilidades, con las disfunciones cardiovasculares y renales agudas y con el compromiso de la oxigenación; también encontramos una asociación con la presión de distensión (driving pressure, DP), una variable de la ventilación mecánica. Aunque el sistema de salud en Argentina estaba bien de recursos en términos de equipos y recursos consumibles durante los períodos de alta demanda, la mortalidad aumentó a lo largo del período de estudio, de abril a octubre de 2020, tal vez como resultado de la carga sostenida, sobre el escaso personal de salud.

Nuestros hallazgos se suman al cuerpo de conocimiento existente sobre los aspectos y los resultados epidemiológicos del COVID-19, y también sobre la práctica actual de la ventilación mecánica.

Introducción

Desde que el primer caso de neumonía relacionada con el SARS-CoV-2 se informó en el 2019, el COVID-19 se ha extendido sin descanso alrededor del mundo. El 11 de marzo del 2020, la OMS declaró al COVID-19 una pandemia; al 1 de mayo del 2021, 153.480.005 casos de COVID-19 se habían confirmado, con 3.206.117 muertes.¹

Desde el comienzo de la pandemia, hubo gran preocupación en las comunidades clínicas y de investigación sobre su impacto potencial en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM), dada sus profundas y duraderas inequidades económicas y educativas, turbulencias sociales, y sistemas de salud frágiles.²⁻⁴ La información epidemiológica sobre los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 en los PIBM ha sido escasa, aunque algunos países con bases de datos a nivel nacional han divulgado información que valió la pena.⁵⁻⁷ En Argentina, un país de ingresos medianos altos (definido por el Banco Mundial como una economía con un ingreso nacional bruto per cápita de entre U\$D 4.046 y U\$D 12.535), la información proporcionada por el Ministerio de Salud se encuentra fragmentada debido a la ausencia de un sistema de

salud integrado, y los datos disponibles sobre los subsectores privados de salud son deficientes. En este contexto, la Sociedad Argentina de Cuidados Intensivos (Sociedad Argentina de Terapia Intensiva o SATI) lanzó un estudio de cohorte prospectivo con el objetivo de describir la epidemiología, las características clínicas y fisiológicas, los modos de ventilación, los tratamientos recibidos, y los resultados en pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio, que requirieron ventilación mecánica invasiva.

Nuestro objetivo principal fue determinar la mortalidad intrahospitalaria. Dado que la mortalidad hospitalaria de los pacientes con condiciones críticas como la sepsis, y de los pacientes ventilados mecánicamente con insuficiencia respiratoria debido a Influenza H1N1 2009, se informó que era mayor en Argentina que en los países de ingresos altos,^{3,8} supusimos que en pacientes ventilados invasivamente con COVID-19 confirmado, la mortalidad hospitalaria en nuestra cohorte sería superior al 26% informado para la región de Lombaría, Italia,⁹ en el momento del inicio del estudio.

Métodos

Diseño del estudio y población

SATICOVID fue un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico, que inscribió a pacientes de 18 años o más con infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR, que requirieron ventilación mecánica invasiva y fueron admitidos a UCI en Argentina (apéndice 2, págs. 5-6).

Como se especificó en el protocolo, los pacientes fueron excluidos del análisis si no se confirmó la infección por SARS-CoV-2, según las recomendaciones de la OMS, o si tenían una enfermedad infecciosa respiratoria grave o neumonía que se haya demostrado que se debía a otra causa. Los pacientes también fueron excluidos si no había registrado los datos de referencia o si no había detalles disponibles de los parámetros ventilatorios. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte en el hospital o el alta hospitalaria, lo que ocurriera primero, permitiendo un análisis de caso completo. SATI anunció el estudio en su sitio web y a través de correos electrónicos a todos los miembros de la sociedad, para invitarlos a participar en la estudiar. Fueron diseñados y distribuidos por los investigadores, a través de correo electrónico, formularios electrónicos para informar los datos del hospital y de la UCI, las características del caso y los parámetros de ventilación (apéndice 2, págs. 48-64). Los formularios en papel los informes también estaban disponibles para los investigadores locales, para completar, escanear y enviar a una dirección de correo electrónico específica. Estos formularios fueron proporcionados por el investigador principal (EE). El correo electrónico fue monitoreado por EE y VSKE. Un especialista capacitado en entrada de datos (que no participó en ningún otra parte del estudio) agregó los datos recopilados de estos formularios a una base de datos central (Excel), que luego se se exportó a un Stata dta. Solo EE, AD y tuvieron acceso a la base de datos. Los datos de los pacientes individuales fueron anonimizados, asignando un código numérico a cada caso. Los números de código se asignaron por orden de admisión. Cada junta de revisión institucional local aprobó el estudio y definió el requisito del consentimiento informado. El protocolo del estudio SATICOVID está disponible en apéndice 2 (pág. 26).

Variables registradas

El día 1, al ingreso en la UCI, registramos la demografía y las características de paciente, incluida la fecha de admisión; edad (como variable continua y en categorías de 10 años: <40 años, 40 a 49 años, 50 a 59 años, etcétera hasta ≥ 80 años); sexo; índice de masa corporal (IMC); comorbilidades y puntuación de Charlson; puntajes de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA); necesidad de vasopresores; variables de laboratorio; estado de tabaquismo; y cualquier problema relacionado con el alcohol (apéndice 2, p. 34).

También registramos signos y síntomas de infección del de paciente antes de la admisión hospitalaria; número de días desde el inicio de síntomas hasta la admisión hospitalaria; número de días desde el ingreso hospitalario al inicio de ventilación mecánica invasiva; uso previo a la intubación de cánula nasal de alto flujo (HFNC) y ventilación mecánica no invasiva (VNI); y el sitio de intubación endotraqueal (fuera o dentro de la UCI).

Se recogieron las variables de la respiración fisiológica y de la ventilación mecánica al ingreso en UCI (día 1) y los días 3 y 7: análisis de gases en sangre (pH arterial, presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2), presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) y la saturación de oxígeno arterial; el bicarbonato plasmático y el exceso de bases fueron luego calculados); la proporción de pacientes con infiltrados pulmonares que involucraran 3-4 cuadrantes en la radiografía de tórax; la relación de la PaO_2 a oxígeno inspirado fraccionado (FiO_2); el volumen corriente en ml / kg de peso corporal previsto; FiO_2 ; la frecuencia respiratoria; la presión positiva al final de la espiración (PEEP); la meseta presión; la compliance del sistema respiratorio; y la presión de distensión (driving pressure, DP). Se registró el puntaje de la escala de Richmond Agitation-Sedation (RASS), con valores de -5 y -4 puntos, que se consideraron como sedación profunda.

También registramos el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA);¹⁰ uso de la posición boca abajo, incluyendo el número y la duración de las sesiones (en horas); insuficiencia renal aguda y la necesidad de terapia de reemplazo renal; shock séptico; valor máximo de fiebre; desarrollo de bacteriemia; asociado a la ventilación neumonía; eventos tromboembólicos y su localización; y uso de tratamientos específicos.

Se analizó el uso de corticoesteroides antes y después de la publicación del ensayo RECOVERY, que mostró un beneficio de dexametasona en pacientes hospitalizados con COVID-19.¹¹

Las causas de muerte se seleccionaron de una lista de 9 posibilidades predeterminadas: hipoxemia refractaria, shock séptico, síndrome de disfunción multiorgánica, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, accidente cerebrovascular, orden de no reanimar, tromboembolismo pulmonar y otro; se podría considerar más de una causa de muerte.

La duración de la ventilación mecánica y de la estancia hospitalaria y en la UCI, en días, también se registraron.

Los investigadores del sitio recopilaban los peores valores para cada variable diariamente, desde el ingreso a la UCI, hasta el alta de la UCI. Las definiciones de las comorbilidades, de las variables respiratorias fisiológicas y de la ventilación mecánica, las complicaciones y las causas de muerte se proporcionan en el apéndice 2 (págs. 22-25).

Resultados

El objetivo primario fue la tasa de mortalidad intrahospitalaria por todas las causas. Todos los pacientes fueron seguidos hasta la muerte o el alta, lo que ocurriera primero. Cuando el estudio fue diseñado y el protocolo preparado (apéndice 2, p. 26) en el comienzo de la pandemia, seleccionamos todas las causas de mortalidad en la UCI como resultado primario, similar a la mayoría estudios epidemiológicos. El 15 de noviembre del 2020 cambiamos el resultado de la mortalidad hospitalaria, incluyendo los pacientes que fallecieron en la UCI y después del alta de la UCI, porque esto reflejaba el curso completo de la enfermedad. Un resultado exploratorio adicional fue mortalidad y gravedad durante la duración del estudio, de abril a octubre del 2020, según el mes de ingreso hospitalario.¹²

Los resultados secundarios fueron la mortalidad en la UCI; los predictores independientes de mortalidad; la duración de la ventilación mecánica invasiva (en días); y los patrones de cambio en las variables de la respiración fisiológica y de la ventilación mecánica en los días 1 (ingreso en UCI), 3 y 7 para la cohorte completa, y en los subgrupos de supervivientes y no supervivientes. Se agregó la mortalidad a los 28 días como una modificación, y se incluyó como resultado secundario el 15 de noviembre del 2020, para comparar con otros informes.

Análisis estadístico

Antes del análisis de datos, dos investigadores (EE y FGR) examinaron la base de datos en busca de errores, contrastando con los rangos estandarizados en cada hospital. Se contactó a los investigadores (por EE y VSKE), con consultas, para abordar inconsistencias. Los datos validados o corregidos se ingresaron en la base de datos. Los datos faltantes no fueron imputados. Dado que este fue un estudio observacional y no hubo riesgo para los pacientes, buscamos incluir tantos pacientes como fuera posible, sin un tamaño de muestra predefinido.

Las variables se informaron como números absolutos, y porcentajes o medianas e IQR. Las diferencias entre las variables registradas de los supervivientes y no supervivientes fueron analizadas con la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, o la prueba t o prueba de suma de rangos de Wilcoxon, según corresponda. Todas las pruebas fueron a 2 colas, y se consideró que un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Se utilizaron ecuaciones de estimación generalizadas para contabilizar las correlaciones entre las variables respiratorias en la cohorte completa a lo largo del tiempo, y entre los subgrupos de supervivientes y no supervivientes. Se seleccionó una matriz no estructurada. Fueron calculados los valores de p para el efecto del tiempo para toda la cohorte y para la interacción del tiempo por subgrupos, y se aplicó una corrección de Bonferroni para ajustar por comparaciones múltiples.

La mortalidad a los 28 y a los 90 días se representó gráficamente como tiempo transcurrido hasta el evento utilizando el método de curvas de Kaplan-Meier. El análisis de Kaplan-Meier se cortó a los 90 días por simplicidad, a pesar de que algunos pacientes no tuvieron un resultado (muerte o alta) en este punto. También se construyeron curvas de Kaplan-Meier para comparar las diferencias de tiempo hasta el evento en los pacientes según comorbilidades (puntuación de Charlson < 2 y ≥ 2 puntos) y categoría de edad de 10 años. Las diferencias en cada caso se analizaron con la prueba de rangos logarítmico.

Se utilizó el análisis de regresión de Cox para determinar los predictores independientes de mortalidad hospitalaria. Las variables diferenciando entre supervivientes y no supervivientes, con un valor de $p < 0,20$, según la prueba de χ^2 , la Prueba de Fisher, o Prueba t o Prueba de suma de rangos de Wilcoxon, se ingresaron en el modelo de regresión multivariable. El índice C de Harrell fue calculado para probar la capacidad predictiva del modelo. La suposición del riesgo proporcional fue probada por inspección visual inspección residual de Schoenfeld y mediante pruebas de valores predichos versus observados de las variables del modelo.

Para el análisis post-hoc de la mortalidad a largo de los meses del estudio (abril a octubre), se realizó una prueba de χ^2 múltiple. Las puntuaciones de edad y los puntajes de agudos, como APACHE II y SOFA, se compararon mediante ANOVA de una vía.

Los datos faltantes para cada variable en cada punto de tiempo (día 1, 3 y 7) se muestran en el apéndice 2 (págs. 15-17). Los datos fueron analizados con Stata 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EE. UU.). El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04611269.

Papel de la fuente de financiación

No hubo una fuente de financiación para este estudio.

Resultados

Entre el 20 de marzo del 2020 y el 31 de octubre del 2020, se registraron 1909 pacientes con ventilación invasiva, con COVID-19 confirmado por RT-PCR, ingresados en 63 UCI (**figura 1**).

Los pacientes tenían una mediana de edad de 62 años (IQR 52-70), predominantemente hombres (1294 [67 · 8%]), y 1750 (91 · 7%) tenían comorbilidades, de las cuales la hipertensión arterial (897 [46,9%]), la obesidad (847 [44,4%]) y la diabetes (553 [29 · 0%]) fueron las más frecuentes (**tabla 1**).

Los pacientes permanecieron en el hospital después de la admisión durante una mediana de 1 día (IQR 0-4) antes de ser admitido en la UCI. 144 (7 · 5%) los pacientes recibieron HFNC durante una mediana de 1 día (0-2) y 73 (3,8%) pacientes recibieron VNI durante una mediana de 1 día (1-2).

416 (22 · 2%) de 1872 pacientes se sometieron a tratamiento de intubación endotraqueal fuera de la UCI, 283 (15 · 1%) en el departamento de emergencias, 133 (7 · 1%) en la sala general (**tabla 1**).

Los síntomas duraron una mediana de 5 días (3 a 7) antes ingreso hospitalario, siendo los más frecuentes disnea (1443 [75 · 6%]), fiebre (1424 [74 · 6%]) y tos (1188 [62,2%]; apéndice 2, pág. 8).

En los pacientes ingresados en UCI, 1456 (79,3%) con respiración espontánea tenían taquipnea, saturación de oxígeno media fue del 89% (IQR 86-94), 1324 (80 · 2%) tenían infiltrados pulmonares que involucraban 3-4 cuadrantes en la radiografía de tórax, y estos 1456 pacientes se sometieron a intubación endotraqueal dentro de los 0 días (0-1) desde la admisión en la UCI.

La necesidad de vasopresores fue común (939 [49,2%]).

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron leucocitosis leve con linfopenia, y aumento de la lactato deshidrogenasa y los marcadores de inflamación, como las concentraciones de dímero D, ferritina y lactato arterial (**Tabla 2**).

La duración media de la ventilación mecánica invasiva fue de 13 días (IQR 7-22).

Las variables respiratorias fisiológicas y de la ventilación mecánica en toda la cohorte en los días 1, 3 y 7 se muestran en el apéndice 2 (págs. 9–10). El volumen corriente medio administrado fue de 6 ± 1 ml / kg peso corporal previsto (IQR 6 · 0-7 · 0) el día 1, y el valor aumentó significativamente hasta el día 7; los niveles de PEEP aplicados fueron intermedios, a 10 cm H₂O (8-12) el día 1, con una disminución leve pero significativa hasta el día 7. La PaO₂ / FiO₂ fue de 160 (111-218) el día 1, aumentó al día 3, y estabilizada el día 7. La mediana de la compliance de sistema respiratorio (36 ml / cm H₂O [29-44] el día 1), presión plateau (23 cm H₂O [20-26]) y la FiO₂ (0 · 60 [0 · 45-0 · 80]) fue mejorando en forma leve pero significativa con el tiempo; similares tendencias se observaron para el pH sanguíneo, el bicarbonato y el exceso de bases. La hipercapnia estuvo presente en todos los pacientes desde el día 1 y permaneció estable. 1779 (97,4%) de 1827 pacientes, recibieron sedación profunda (RASS de -4 o -5 puntos) en día 1, pero esta proporción disminuyó con el tiempo.

1101 (57 · 7%) de 1909 pacientes murieron en el hospital (resultado primario). La mortalidad a los 28 días fue del $50 \pm 6\%$ (966 de 1909 pacientes) y la mortalidad en UCI fue de $57 \pm 0\%$ (1088 de 1909 pacientes). Las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para el todo el grupo, y de acuerdo con la puntuación de Charlson (<2 y ≥ 2 puntos) y la categoría de edad, se muestran en el apéndice 2 (págs. 19-21). La mortalidad aumentó con la categoría de la edad (**figura**

2A) y durante el período de estudio, desde abril a octubre (a excepción de una pequeña, no significativa disminución observada en junio; **figura 2B**).

Específicamente, en un análisis exploratorio post-hoc, la mortalidad fue significativamente mayor para los pacientes ingresados durante el período comprendido entre agosto a octubre, la segunda mitad del estudio, comparada con abril a julio (**figura 2B**). Sin embargo, el grado de gravedad de la enfermedad del paciente fue mayor durante el primer mes del estudio que en los meses posteriores, de mayo a octubre (anexo 2, p. 11).

Mayor edad, mayor puntuación de Charlson, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, inmunosupresión, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad isquémica cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad oncohematológica, y haber recibido quimioterapia fueron significativamente más comunes en los no sobrevivientes (n = 1101), que en los supervivientes (n = 808; **tabla 1**).

Los no sobrevivientes fueron más enfermos en la admisión que los supervivientes, con puntajes APACHE II y SOFA más altos en forma significativa, tuvieron un mayor uso de vasopresores, y era más probable que recibieran ventilación mecánica invasiva antes de la admisión a la UCI (**tabla 1**). De manera similar, la mayoría de los valores de laboratorio difirieron significativamente entre los no sobrevivientes y los supervivientes en la admisión, incluso los no sobrevivientes con variables de laboratorio dentro del rango saludable, todavía eran significativamente diferentes a los supervivientes (**tabla 2**).

Se muestran las diferencias en las variables respiratorias fisiológicas y de la ventilación mecánica entre los supervivientes y los no supervivientes en los días 1, 3 y 7. en la **figura 3** y en el apéndice 2 (págs. 9, 18). Durante el período de estudio (en los días 1, 3 y 7), la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, el pH sanguíneo, y el exceso de base fueron significativamente mayores, y la PaCO_2 y las concentraciones de lactato fueron significativamente menores, en los supervivientes, que en los no supervivientes. Aumentos del volumen corriente significativos se vieron a lo largo del tiempo en ambos grupos (desde el día 1 hasta día 7), aunque el aumento fue menor en los no supervivientes que los supervivientes. Los niveles de PEEP fueron similares en ambos subgrupos. En todos los puntos de tiempo, las variables respiratorias mecánicas, como la compliance (distensibilidad) del sistema respiratorio, la presión de meseta, la presión de distensión (driving pressure, DP) y la FiO_2 , mostraron diferencias significativas entre los supervivientes y los no supervivientes. La proporción de pacientes que requirieron tratamiento con sedación profunda disminuyó en los supervivientes después del día 1; también disminuyó en los no supervivientes pero en menor medida.

Las complicaciones en todos los pacientes fueron frecuentes. El SDRA se desarrolló en 1672 (87 · 6%) pacientes. El posicionamiento en decúbito prono se utilizó en 1176 (61 · 6%) pacientes, con mayor frecuencia en no supervivientes, que recibieron más sesiones (**tabla 3**). Rara vez se utilizó la oxigenación por membrana extracorpórea (n = 1, superviviente). Otras complicaciones, como shock séptico, insuficiencia renal aguda y la necesidad de terapia de reemplazo renal fueron comunes, mientras que los episodios trombóticos se desarrollaron en sólo 170 (8,9%) pacientes; todos fueron significativamente más frecuente en los no sobrevivientes, que en los supervivientes (**tabla 3**).

La administración de corticosteroides no difirió entre subgrupos, pero su uso aumentó significativamente de 576 (68.2%) de 844 pacientes en el período abril-julio, a 1006 (96 · 1%) de 1047 pacientes en el período agosto-octubre.

Las complicaciones infecciosas fueron similar en ambos subgrupos. Una cuarta parte de los pacientes se sometió a traqueotomía, que fue más frecuente en supervivientes.

La duración de la ventilación mecánica invasiva, como así como las estancias en la UCI y en el hospital, fueron prolongadas, aunque más cortas en los no supervivientes (**tabla 3**).

La hipoxemia refractaria fue la causa más común de mortalidad en el cohorte completa, seguida de shock séptico y multiorgánico síndrome de disfunción, y los pacientes amenudo tenían más de una causa de muerte (apéndice 2, p. 13).

La regresión de Cox identificó la edad (índice de riesgo [HR] $1 \cdot 02$ [IC del 95% $1 \cdot 01$ – $1 \cdot 03$]), la puntuación de Charlson ($1 \cdot 16$ [$1 \cdot 11$ – $1 \cdot 23$]), la intubación endotraqueal fuera de la UCI ($1 \cdot 37$ [$1 \cdot 10$ – $1 \cdot 71$]), el uso de vasopresores el día 1 ($1 \cdot 29$ [$1 \cdot 07$ – $1 \cdot 55$]), la concentración de dímero D ($1 \cdot 02$ [$1 \cdot 01$ – $1 \cdot 03$]), la $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ el día 1 ($0 \cdot 998$ [$0 \cdot 997$ – $0 \cdot 999$]), el pH arterial en el día 1 ($1 \cdot 01$ [$1 \cdot 00$ – $1 \cdot 01$]), presión de distensión (driving pressure, DP) el día 1 ($1 \cdot 05$ [$1 \cdot 03$ – $1 \cdot 08$]), la lesión renal aguda ($1 \cdot 66$ [$1 \cdot 36$ – $2 \cdot 03$]), y el mes de admisión ($1 \cdot 10$ [$1 \cdot 03$ – $1 \cdot 18$]) como predictores independientes de la mortalidad (apéndice 2, p. 14).

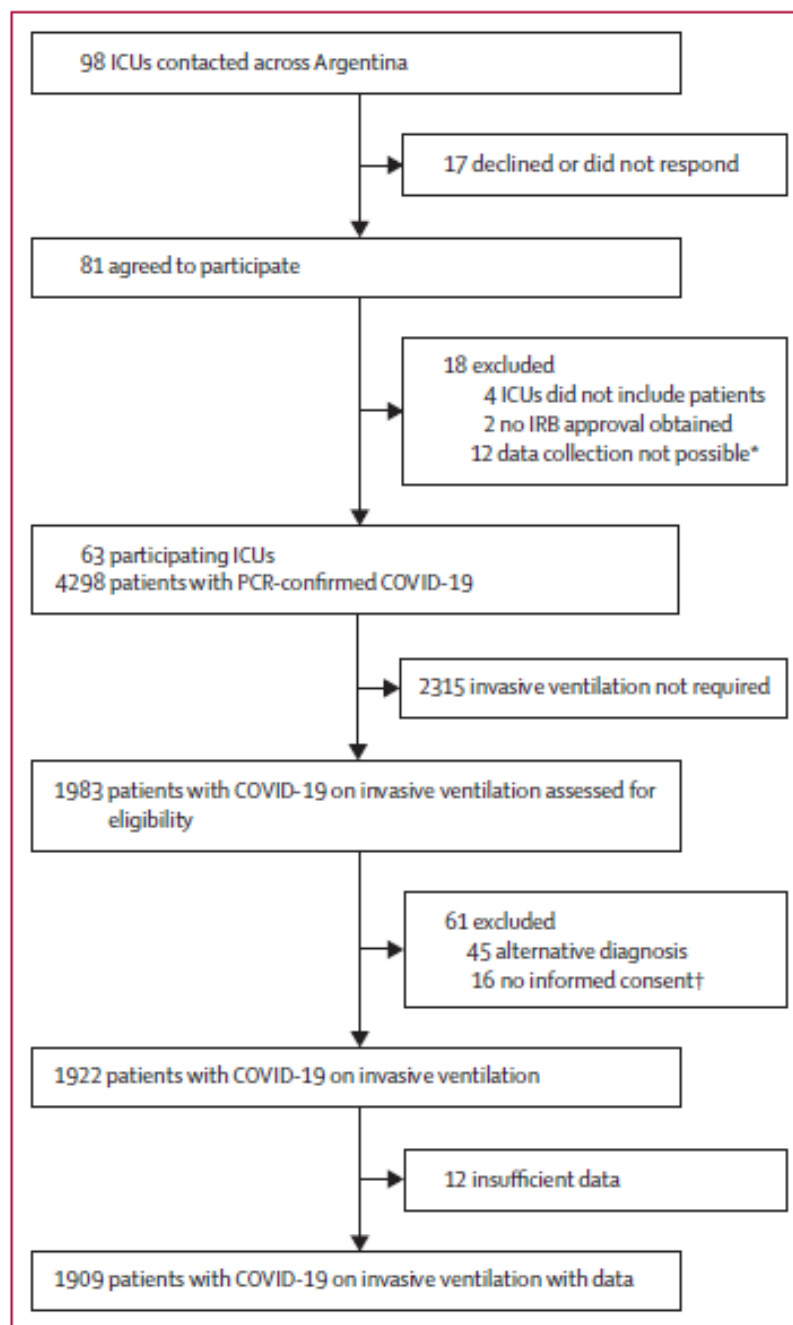


Figure 1: Study profile

IRB=institutional review board. *Limited capacity to enroll patients because of insufficient staff resources during a time of high COVID-19 activity. †Each local IRB defined the requirement for informed consent.

	All patients (n=1909)	Survivors (n=808)	Non-survivors (n=1101)	p value
Age (years)	62 (52 to 70)	58 (49 to 68)	64 (55 to 72)	<0.0001
Sex				
Male	1294 (67.8%)	537 (66.5%)	757 (68.8%)	0.289
Female	615 (32.2%)	271 (33.5%)	344 (31.2%)	0.289
Weight (kg)	85 (75 to 100)	85 (75 to 100)	85 (75 to 98)	0.930
BMI (kg/m ²)	29 (26 to 34)	29 (27 to 34)	29 (26 to 34)	0.564
Comorbidities				
Arterial hypertension	897/1909 (46.9%)	326/808 (40.3%)	571/1101 (51.9%)	<0.0001
Obesity (BMI ≥30)	847/1909 (44.4%)	374/808 (46.3%)	473/1101 (43.0%)	0.148
Morbid obesity (BMI >40 kg/m ²)	290/1909 (15.2%)	123/808 (15.2%)	167/1101 (15.2%)	0.974
Diabetes	553/1909 (29.0%)	204/808 (25.2%)	349/1101 (31.7%)	0.002
Respiratory disease	263/1909 (13.8%)	98/808 (12.1%)	165/1101 (15.0%)	0.070
Ischaemic heart disease	123/1909 (6.4%)	34/808 (4.2%)	89/1101 (8.1%)	0.001
Chronic kidney disease	118/1909 (6.2%)	33/808 (4.1%)	85/1101 (7.7%)	0.001
Chronic heart failure	100/1909 (5.2%)	20/808 (2.4%)	80/1101 (7.3%)	<0.0001
Immunosuppression	92/1909 (4.8%)	28/808 (3.5%)	64/1101 (5.8%)	0.018
Oncohaematological disease	54/1909 (2.8%)	11/808 (1.4%)	43/1101 (3.9%)	0.001
Chemotherapy in the previous 6 months	36/1909 (1.9%)	7/808 (0.1%)	29/1101 (2.6%)	0.005
Chronic liver disease	34/1909 (1.8%)	7/808 (0.9%)	27/1101 (2.4%)	0.010
Solid organ transplantation	17/1909 (0.9%)	5/808 (1.0%)	12/1101 (1.1%)	0.279
Bone marrow transplantation	3/1909 (0.2%)	1/808 (0.1%)	20/1101 (1.8%)	1.000
Pregnant or post-partum	4/1909 (0.2%)	3/808 (0.4%)	1/1101 (0.1%)	0.317
Presence of cardiovascular disease*	944/1909 (49.4%)	336/808 (41.6%)	608/1101 (55.2%)	<0.0001
Charlson comorbidity score	1 (1 to 2)	1 (0 to 2)	2 (1 to 3)	<0.0001
No comorbidities	159/1909 (8.3%)	106/808 (13.1%)	53/1101 (4.8%)	<0.0001
Habits and drug use				
ACE inhibitors or All receptor blockers	352/1909 (18.4%)	141/808 (17.5%)	211/1101 (19.2%)	0.373
Current smoker	267/1909 (14.0%)	94/808 (11.6%)	173/1101 (15.7%)	0.011
Statins	137/1909 (7.1%)	58/808 (7.2%)	79/1101 (7.2%)	0.998
β blockers	135/1909 (7.1%)	48/808 (5.3%)	87/1101 (7.9%)	0.090
Self-reported alcohol-related problem	52/1909 (2.7%)	19/808 (2.4%)	33/1101 (3.0%)	0.394

(Table 1 continues on next page)

	All patients (n=1909)	Survivors (n=808)	Non-survivors (n=1101)	p value
(Continued from previous page)				
Duration of symptoms before admission to hospital (days)	5 (3 to 7)	5 (3 to 7)	5 (3 to 7)	0.266
Period between hospital and ICU admission (days)	1 (0 to 4)	1 (0 to 4)	1 (0 to 4)	0.881
Respiratory management before ICU admission				
Prior use of non-invasive mechanical ventilation	73/1909 (3.8%)	24/808 (3.0%)	49/1101 (4.4%)	0.096
Duration of non-invasive mechanical ventilation (days)	1 (1 to 2)	1 (1 to 2)	1 (1 to 2)	0.37
Prior use of high-flow nasal cannula	144/1909 (7.5%)	58/808 (7.2%)	86/1101 (7.8%)	0.61
Duration of high-flow nasal cannula use (days)	1 (0 to 2)	1 (0 to 2)	1 (0 to 2)	0.14
Requirement for invasive mechanical ventilation before ICU admission	129/1909 (6.8%)	40/808 (5.0%)	89/1101 (8.1%)	0.01
Duration of invasive mechanical ventilation before ICU admission (days)	1 (1 to 2)	1 (1 to 2)	1 (1 to 2)	0.460
Endotracheal intubation outside the ICU	416/1872 (22.2%)	150/789 (19.0%)	266/1083 (24.6%)	0.004
Variables of disease severity†				
APACHE II	15 (10 to 20)	13 (9 to 18)	16 (12 to 22)	<0.0001
SOFA _{24h}	5 (3 to 8)	4 (3 to 7)	6 (4 to 8)	<0.0001
Pre-intubation respiratory rate	32 (28 to 36)	32 (28 to 36)	32 (28 to 36)	0.530
Oxygen saturation by pulse oximetry at admission	89 (86 to 94)	91 (88 to 94)	89 (85 to 93)	<0.0001
Extension of lung infiltrates over 3–4 quadrants on chest x-ray or CT scan	1324/1650 (80.2%)	553/701 (78.9%)	771/949 (81.2%)	0.235
Requirement for vasopressors	939/1909 (49.2%)	345/808 (42.7%)	594/1101 (53.9%)	<0.0001
Fluid balance on day 1 (mL)	716 (to 100 to 1700)	650 (to 53 to 1600)	787 (to 154 to 1779)	0.310
Data are n/N (%) or median (IQR). Percentages were calculated according to the data recorded for each variable. Missing data corresponding to each variable are shown in appendix 2 (pp 15–16). ACE=angiotensin-converting enzyme. All=angiotensin II. APACHE II=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. BMI=body-mass index. ICU=intensive care unit. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. *Includes any cardiovascular disease: arterial hypertension, ischaemic heart disease, chronic heart failure. †Calculated within the first 24 h of ICU admission.				
Table 1: Epidemiological variables and risk factors in invasively ventilated patients with COVID-19				

	All patients (n=1909)	Survivors (n=808)	Non-survivors (n=1101)	pvalue
Haemoglobin (g/L)	13 (11–14)	13 (12–14)	13 (11–14)	0.001
White blood cell count ($\times 10^6$ per L)	11.0 (7.6–15.0)	10.4 (7.2–14.2)	11.4 (7.9–15.5)	<0.0001
Lymphocyte count ($\times 10^6$ per L)	0.8 (0.5–1.1)	0.8 (0.5–1.1)	0.7 (0.5–1.1)	0.110
Platelet count ($\times 10^6$ per L)	224.0 (168.0–299.0)	224.0 (171.0–302.0)	224.0 (166.0–294.0)	0.190
Aspartate aminotransferase (U/L)	42 (29–65)	41 (29–65)	43 (28–66)	0.505
Alanine aminotransferase (U/L)	39 (26–64)	40 (27–69)	39 (24–63)	0.009
Total bilirubin (μ mol/L)	10.3 (6.8–15.4)	9.4 (6.8–15.4)	10.3 (6.8–15.7)	0.006
Lactate dehydrogenase (U/L)	512 (355–750)	453 (326–653)	558 (383–829)	<0.0001
Blood urea nitrogen (mmol/L)	3.42 (2.41–5.28)	2.95 (2.17–4.20)	4.04 (2.72–5.98)	<0.0001
Creatinine (μ mol/L)	79.6 (61.9–114.9)	70.7 (61.9–97.2)	88.4 (61.9–132.6)	<0.0001
D-dimer (mg/L)	1.13 (0.56–3.08)	0.90 (0.50–2.21)	1.44 (0.70–3.83)	<0.0001
Ferritin (ng/mL)	1063 (545–1775)	1031 (525–1885)	1108 (580–1700)	0.493
Arterial lactate (mmol/L)	1.8 (1.4–2.4)	1.7 (1.3–2.3)	1.9 (1.5–2.6)	<0.0001

Data are expressed as median (IQR). Numbers and percentages of missing data, and their distribution across survivors and non-survivors, are shown in appendix 2 (pp 15–16).

Table 2: Laboratory findings

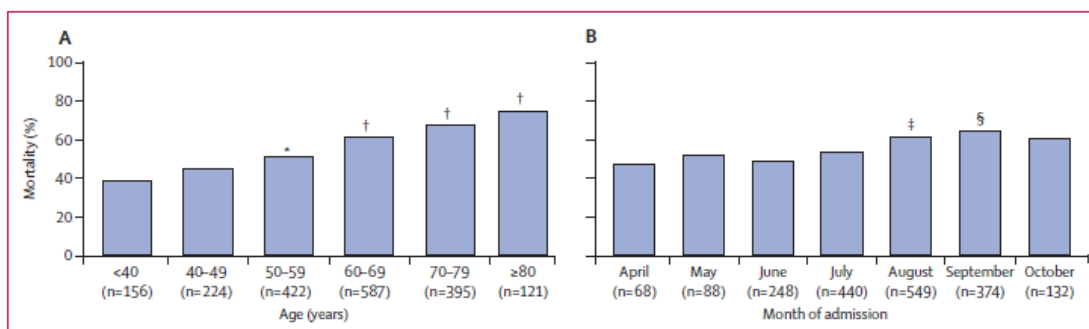


Figure 2: All-cause in-hospital mortality according to age category (A) and month of hospital admission (B)
Number of patients in each category included on x axis. *Indicates $p=0.007$ vs age <40 years. † $p<0.0001$ vs age <40 years. ‡ $p=0.018$ vs April. § $p=0.005$ vs April.

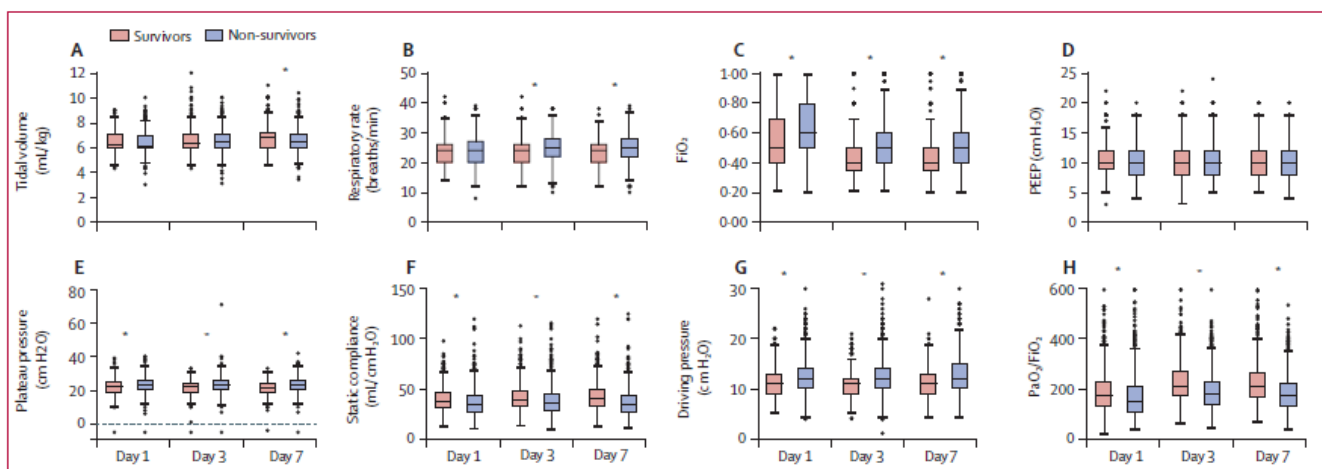


Figure 3: Lung mechanics, mechanical ventilation, and PaO_2/FiO_2 in survivors and non-survivors, at days 1, 3, and 7
A time-by-group interaction is present for all variables ($p<0.001$) except for PEEP levels. FiO_2 =fractional concentration of oxygen in inspired air. PaO_2/FiO_2 =ratio of partial pressure of arterial oxygen to fractional inspired oxygen. PEEP=positive end-expiratory pressure. *Differences between survivors and non-survivors, when present ($p<0.01$), are given for each timepoint, corrected for multiple comparisons.

Discusión

SATICOVID fue un gran estudio de cohorte prospectivo de 1909 pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica invasiva e ingresaron en la UCI en Argentina, un país de ingresos medianos altos.

Los pacientes fueron predominantemente adultos mayores y hombres, tuvieron síntomas durante una mediana de 5 días antes de ser admitidos en el hospital, y estuvieron una mediana de 1 día en el hospital antes de ser admitidos en la UCI.

El 11,4% (217 de 1909 pacientes) de los pacientes no había mejorado con la HFNC o la VNI, y el 22,2% se sometió a intubación endotraqueal fuera de la UCI.

La mortalidad intrahospitalaria global fue alta, del $57 \pm 7\%$. En estudios de China (49%), Lombardía, Italia (53%) y Alemania (55%) se ha observado una alta mortalidad para los pacientes con ventilación invasiva.^{7,9,13,14} Los pacientes del estudio alemán⁷ tenían alrededor de 6 años más que los de nuestro estudio, mientras que los pacientes de Italia tenían una edad similar a la nuestra (63 años);⁹ en el estudio chino,¹³ no se mostró la edad media de los casos críticos. Sin embargo, en pacientes de 70 años o más, la mortalidad fue similar en nuestro estudio a la de Alemania; por ejemplo, en pacientes de 70 a 79 años, la mortalidad fue del 63% en el estudio alemán⁷ y del 68% en el nuestro, y en los de 80 años o más, la mortalidad fue del 72% y 75%, respectivamente.

Por el contrario, otras cohortes han mostrado menores tasas de mortalidad en pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva, como el 28% en Nueva York, el 31% en Francia, el 32% en España, el 35% en los Países Bajos y el 43% en el Reino Unido.^{12,15–18} En 2 grandes estudios poblacionales retrospectivos en México y Brasil, la mortalidad hospitalaria de los pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica fue alta (76% y 80%, respectivamente).^{5,6} Estas diferencias reflejan los hallazgos en el ICON y Estudios LUNG SAFE, en los que los países de ingresos bajos y medios mostraron una mortalidad más alta por sepsis y SDRA que los países de ingresos altos.^{19,20}

Los factores económicos y organizativos complejos en los países de ingresos bajos y medianos, explican los peores resultados para los pacientes de la UCI. Las inequidades profundas, definidas como diferencias sistemáticas, injustas y evitables en los determinantes de la salud, como el nivel socioeconómico, la demografía y la geografía, pueden generar diferencias en el acceso a los servicios de salud en los diferentes subgrupos de población, lo que afecta los resultados relacionados con la salud.³ En los PIBM, los sistemas de salud suelen estar fragmentados en los sectores público, privado y de la seguridad social, que mantienen las diferencias según el nivel socioeconómico, y afectan la prestación de servicios de salud, particularmente los cuidados críticos.²¹

La identificación de los determinantes independientes del pronóstico en los pacientes críticamente enfermos, ventilados mecánicamente con COVID-19, es clave para optimizar el uso de los recursos de la UCI. Como en otras cohortes de pacientes con COVID-19, el aumento de la edad fue un predictor independiente de mortalidad. Los factores de riesgo de mortalidad fueron similares a los identificados en otros estudios, en general, pero la presencia de al menos una comorbilidad en el 92% de nuestros pacientes es, que sepamos, la más alta registrada.^{5,6,9,12,18}

La obesidad fue muy prevalente en nuestra cohorte (44,4%) pero, sorprendentemente, no se asoció con un aumento de la mortalidad, como se informó en otros estudios.²² Sin embargo, otro estudio encontró que la mortalidad no difirió entre las categorías de IMC.²³

Otras afecciones, como la hipertensión arterial, la diabetes, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad cardiovascular y la inmunosupresión, fueron más frecuentes en los no sobrevivientes. Ninguna comorbilidad única se asoció de forma independiente con la mortalidad en el análisis de regresión de Cox (datos no mostrados), pero la puntuación de Charlson, un índice de comorbilidad validado, se asoció de forma independiente con la mortalidad.

Aunque el efecto de la edad avanzada y las condiciones preexistentes sobre la mortalidad es claro, vale la pena señalar que otros factores, como trastornos fisiológicos profundos al día 1 (por ejemplo, disminución de la oxigenación, aumento de la presión de distensión (driving pressure), necesidad de vasopresores, acidosis, activación de la coagulación), intubación fuera de la UCI e ingreso durante la segunda mitad del estudio (agosto-octubre), también se asociaron de forma independiente con la mortalidad.

La intubación de los pacientes fuera de la UCI puede reflejar la gravedad de la hipoxemia al ingreso al hospital o un rápido deterioro en la sala general. También podría indicar un número insuficiente de camas de UCI; sin embargo, los pacientes recibieron ventilación mecánica invasiva fuera de la UCI durante un breve período antes de la admisión en la UCI. Por el contrario, la experiencia de los intensivistas con el tratamiento oportuno de la insuficiencia respiratoria grave podría haber contribuido a una disminución de la mortalidad en los pacientes intubados en la UCI, en comparación con los intubados antes de la admisión en la UCI.

La reducción del cociente $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ fue similar a la observada en estudios de pacientes con COVID-19 de Italia, Francia, España y los Países Bajos.^{9,12,16,17} Como en estos informes, el cumplimiento de la ventilación protectora pulmonar fue elevado. Los volúmenes corrientes utilizados estuvieron entre $6 \cdot 1$ y $6 \cdot 5$ ml / kg del peso corporal predicho, excepto en los supervivientes en el día 7; las presiones de meseta fueron menores de 30 cm H_2O , y las presiones impulsoras (del driving) fueron menores de 15 cm H_2O en los días 1, 3 y 7.^{9,12,16,17} La FiO_2 permaneció entre $0 \cdot 45$ y $0 \cdot 60$; sin embargo, los valores de PEEP (aproximadamente 10 cm H_2O) fueron levemente más bajos que los reportados previamente para pacientes con COVID-19.^{9,12,16,17} Se ha reportado un uso similar de ventilación mecánica protectora en países asiáticos de ingresos medios.²⁴ En concordancia con la información existente sobre SDRA no relacionada con COVID-19,²⁵ la presión de distensión (driving pressure) se asoció fuertemente con la mortalidad, lo cual es un hallazgo novedoso.

Las variables de oxigenación y ventilación mecánica difirieron consistentemente entre supervivientes y no supervivientes a lo largo del tiempo. Es de destacar que el volumen corriente y la PEEP fueron similares en ambos subgrupos en todos los puntos temporales (con la excepción del volumen corriente en el día 7).

Dado que la hipoxemia refractaria fue la causa más común de muerte, probablemente haya margen de mejora en los ajustes de FiO_2 y PEEP utilizados para los pacientes. El decúbito prono, que se asocia a mejores resultados en el SDRA,²⁶ se utilizó en la mayoría de los pacientes, al igual que en otros estudios del COVID-19.^{9,15,27} Esta práctica fue más frecuente en los no supervivientes, reflejando probablemente su aplicación en el caso de los pacientes más gravemente afectados.

Con respecto a las alteraciones hemodinámicas, nuestro estudio destaca la relevancia de la disfunción cardiovascular. El requerimiento de vasopresores por parte de los pacientes el día 1 fue frecuente y se asoció de forma independiente con la mortalidad hospitalaria, incluso con niveles de lactato de 2 ± 0 mmol / L o menos. En consecuencia, los informes han identificado la puntuación SOFA cardiovascular y la presión arterial sistólica más baja registrada para un paciente como predictores de mortalidad.

La disfunción renal en el COVID-19 es común y puede ocurrir a través de varios mecanismos, pero su desarrollo en pacientes con ventilación mecánica invasiva implica un peor pronóstico.^{29,30} En nuestro estudio, las concentraciones de nitrógeno ureico y del creatinina sérica ya eran significativamente diferentes entre los supervivientes y los no supervivientes al ingreso el día 1, y la lesión renal aguda durante la estancia en la UCI fue un factor predictivo fuerte e independiente de mortalidad.

La activación de las vías tromboticas y fibrinolíticas, reflejada por el aumento de los valores del dímero D en los pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, se informó al comienzo de la pandemia y se ha asociado de forma independiente

con la mortalidad.³¹ Nuestro estudio confirma estos hallazgos, que están en consonancia con los resultados de un metanálisis.³²

El mes de ingreso hospitalario se asoció de forma independiente con la mortalidad, pero mientras que se informó que la mortalidad mejoraba con el tiempo en Francia y el Reino Unido, encontramos que la mortalidad fue mayor entre los pacientes ingresados en los últimos meses en comparación con abril, en Argentina. El aumento de la mortalidad no puede atribuirse a diferencias en la edad o en la gravedad de la enfermedad, porque los pacientes estaban más gravemente enfermos al ingresar al hospital durante el primer mes de pandemia. Tampoco se puede atribuir a la baja adherencia a la única medida terapéutica probada como eficaz (la dexametasona); por el contrario, la administración de corticosteroides aumentó después de que se publicaran los resultados del ensayo RECOVERY en julio de 2020.¹¹ Creemos que el aumento de la mortalidad a lo largo del tiempo podría reflejar el profundo estrés que la pandemia ejerce sobre el sistema de salud, contrarrestando los beneficios del aprendizaje relacionados con el manejo del COVID-19 durante el período de estudio. En Argentina, las camas de la UCI, los ventiladores y el equipo de protección personal estaban ampliamente disponibles en los períodos de mayor demanda de UCI, debido a la adquisición y distribución oportuna por parte del gobierno y de las organizaciones privadas y sin fines de lucro. Sin embargo, el personal de la UCI se volvió escaso. El número de intensivistas ya era bajo antes de la pandemia, y muchos contrajeron COVID-19 o incluso murieron a medida que se acercaba el pico de casos.³³

Aunque el sistema de salud no se vio abrumado en términos de insuficiencia de equipo, denegación de atención o por falta de camas, es posible que se haya producido una atención de menor calidad debido a la carga elevada y sostenida que soportó el personal sanitario. En un análisis retrospectivo de 8516 pacientes con COVID-19 ingresados en 88 hospitales de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos, se reportó el efecto sobre la mortalidad de la carga en la UCI sobre los trabajadores de la salud.³⁴ Los pacientes que eran tratados en la UCI durante los períodos de pico tenían casi el doble de riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes tratados durante los períodos de baja demanda. Además, la duración de la ventilación mecánica en UCI y las estancias hospitalarias en sala y en UCI se prolongaron a lo largo del estudio, como se describe en otras cohortes, lo que contribuyó a la carga sobre el sistema sanitario.^{6,12,17}

Este estudio tiene varias fortalezas. Se realizó de forma prospectiva y es una de las cohortes más grandes de pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica invasiva. Proporciona una evaluación integral de los factores de riesgo, los marcadores de la gravedad de la enfermedad, los patrones de cambio en las variables respiratorias, el uso de estrategias de protección pulmonar, las complicaciones, las causas de muerte y los factores pronósticos.

Hasta donde sabemos, es el primer estudio latinoamericano exhaustivo, en un entorno de escasa información, sobre los pacientes más gravemente afectados por COVID-19, en países de ingresos bajos y medianos.

Las pruebas de RT-PCR están estandarizadas en Argentina, lo que hace que el diagnóstico sea homogéneo. Todos los pacientes del estudio completaron el curso de la enfermedad hasta la muerte o el alta hospitalaria.

Sin embargo, este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, dado que la participación en el estudio fue voluntaria, las UCI con mayor o menor mortalidad podrían estar infrarrepresentadas, y la cifra final que reportamos para la mortalidad hospitalaria podría ser diferente a la de las cohortes nacionales no seleccionadas en América Latina.

En segundo lugar, las políticas de admisión y el tratamiento de los pacientes podrían haber diferido entre los centros de nuestro estudio.

En tercer lugar, no se incluyeron pacientes no ventilados con COVID-19 en la UCI, por lo que no se caracterizó el espectro completo de la enfermedad.

En cuarto lugar, a pesar de la naturaleza prospectiva del estudio, algunas variables tienen datos faltantes debido a la alta carga de trabajo durante la pandemia, y al escaso tiempo del personal disponible para recopilar datos (como se informó en otros estudios). Sin embargo, en el caso de la mayoría de las variables, faltaron datos en menos del 5% de los casos. Las excepciones fueron las concentraciones de dímero D, lactato y ferritina, debido a la falta de capacidad de laboratorio para su medición en algunos centros.

En quinto lugar, para minimizar la carga de trabajo de los trabajadores de la salud en la UCI, no se realizó el registro de datos más allá de la fecha de ingreso a la UCI (es decir, el día 1), o después del día 7 para el manejo de la ventilación. Por lo tanto, no podemos excluir un efecto de estas variables no registradas sobre la mortalidad.

En sexto lugar, 5 centros reclutaron a menos de 5 pacientes y algunos pacientes con COVID-19 podrían haberse perdido debido a la falta de personal.

Por último, es posible que los datos recopilados en Argentina no sean representativos de otros países de ingresos bajos y medianos y otras regiones.

En conclusión, en SATICOVID, la mortalidad hospitalaria fue alta en los pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica invasiva. Las condiciones preexistentes, como la edad y el índice de Charlson, junto con las alteraciones fisiológicas (alteraciones en la oxigenación, presencia de hipotensión, acidosis, daño renal agudo y activación de la coagulación), y las variables de ventilación mecánica, fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria.

Por tanto, los signos de disfunción orgánica temprana (es decir, las alteraciones en la oxigenación, la presencia de hipotensión, la acidosis, la lesión renal aguda y la activación de la coagulación) parecen ser un factor pronóstico en el COVID-19 grave.

También encontramos un aumento paradójico de la mortalidad a lo largo de la primera ola de la pandemia, posiblemente reflejando una presión cada vez mayor sobre el sistema de atención de la salud.

La prolongada duración de la ventilación mecánica y la estancia prolongada en la UCI contribuyeron a la presión sobre la capacidad de la UCI.

Creemos que la información proporcionada aquí ayudará a mejorar la gestión de la atención médica en la segunda ola de la pandemia y más allá.

Referencias

- 1 WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/> (accessed Feb 9, 2021).
- 2 Kirby T. South America prepares for the impact of COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 551–52.
- 3 Estenssoro E, Loudet CI, Edul VSK, et al. Health inequities in the diagnosis and outcome of sepsis in Argentina: a prospective cohort study. *Crit Care* 2019; **23**: 250.
- 4 The Lancet. COVID-19 in Latin America: a humanitarian crisis. *Lancet* 2020; **396**: 1463.
- 5 Ñamendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med* 2020; **46**: 2086–88.
- 6 Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med* 2021; 407–18.
- 7 Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 853–62.
- 8 Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**: 41–48.
- 9 Grasselli G, Zangrillo A, Zanella 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.
- 10 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; **307**: 2526–33.
- 11 Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 693–704.
- 12 COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021; **47**: 60–73.
- 13 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; **323**: 1239–42.
- 14 Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; **180**: 1345–55.
- 15 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; **323**: 2052–59.
- 16 Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020; **46**: 2200–11.

17 Botta M, Tsonas AM, Pillay J, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; **9**: 139–48.

18 Doidge JC, Gould DW, Ferrando-Vivas P, et al. Trends in intensive care for patients with COVID-19 in England, Wales and Northern Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**: 565–74.

19 Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014; **2**: 380–86.

20 Laffey JG, Madotto F, Bellani G, et al. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; **5**: 627–38.

21 Estenssoro E, Alegria L, Murias G, et al. Organizational issues, structure and processes of care in 257 ICUs in Latin America: a study of the Latin America Intensive Care Network. *Crit Care Med* 2017; **45**: 1325–36

22 Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev* 2020; **21**: e13128.

23 Schavemaker R, Schultz MJ, Lagrand WK, van Slobbe-Bijlsma ER, Serpa Neto A, Paulus F. Associations of body mass index with ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with ARDS related to COVID-19-insights from the PROVENT-COVID Study. *J Clin Med* 2021; **10**: 1176.

24 Pisani L, Algera AG, Serpa Neto A, et al. Epidemiological characteristics, ventilator management, and clinical outcome in patients receiving invasive ventilation in intensive care units from 10 Asian middle-income countries (PROVENT-iMiC): an international, multicenter, prospective study. *Am J Trop Med Hyg* 2021; **104**: 1022–33.

25 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; **315**: 788–800.

26 Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; **368**: 2159–68.

27 Ferrando-Vivas P, Doidge J, Thomas K, et al. Prognostic factors for 30-day mortality in critically ill patients with coronavirus disease 2019: an observational cohort study. *Crit Care Med* 2021; **49**: 102–11.

28 Jimenez-Solem E, Petersen TS, Hansen C, et al. Developing and validating COVID-19 adverse outcome risk prediction models from a bi-national European cohort of 5594 patients. *Sci Rep* 2021; **11**: 3246.

29 Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; **97**: 829–38.

30 Chaibi K, Dao M, Pham T, et al. Severe acute kidney injury in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**: 1299–301.

31 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of a adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; **395**: 1054–62.

32 Gungor B, Atici A, Baycan OF, et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021; **39**: 173–79.

33 Ministry of Health of Argentina. Analysis of health-care personnel affected by COVID-19. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/analisis-de-la-situacion-del-personal-de-salud-afectado-por-covid-19> (accessed June 21, 2021).

34 Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, et al. Association of intensive care unit patient load and demand with mortality rates in US Department of Veterans Affairs Hospitals during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open* 2021; **4**: e2034266

Traducción: Santiago Vommaro/Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)

