Características y resultados de los pacientes infectados con nCoV19 con requerimiento de ventilación mecánica invasiva en la Argentina

CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF PATIENTS INFECTED WITH nCOV19 REQUIRING INVASIVE MECHANICAL VENTILATION IN ARGENTINA

INTRODUCCION

El nuevo coronavirus (nCoV19) ha emergido este año como causa de neumonía viral. Una de las principales características del virus es su rápida transmisión, su alta capacidad de contagio y su potencial severidad, lo cual ha resultado en la caracterización de la infección como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS).\(^{(1,2)}\)

La alta transmisibilidad del virus y la gravedad de los pacientes que requieren internación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica (VM) obligan a reconsiderar todos los estándares de tratamiento. El 8 de mayo de 2020, en Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación reportó un total de 5.371 personas con diagnóstico confirmado para el nCoV19 y un total
para ese día de 155 internados en UCIs.(3) Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el mundo el porcentaje que requirieron cuidados en la UCI ha variado del 5% al 32%. (4-8) Los datos relacionados a la incidencia y características clínicas de los pacientes críticos diagnosticados con COVID-19 todavía son limitados. Resulta crucial conocer las características de ingreso y los resultados de los pacientes críticos con requerimiento de VM.

El objetivo de este estudio de serie de casos es describir las características clínicas de los pacientes con confirmación de laboratorio de COVID-19 admitidos en diferentes UCIs de la Argentina con requerimiento de VM y determinar predictores de mortalidad en UCI.

MÉTODOS

Estudio de serie de casos, descriptivo-prospectivo, multicéntrico (centros pertenecientes a Buenos Aires, Chaco, Santa Fe, Río Negro, Córdoba, Neuquén y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires) realizado entre el 01 de abril y el 08 de mayo de 2020. El estudio fue llevado a cabo por un grupo de colaboración multidisciplinario conformado por médicos, kinesiólogos y enfermeros, por medio de la red Telegram, el cual cuenta con 1872 participantes de todo el país.

El formulario de recolección de datos fue efectuado por los autores, y luego evaluado por dos revisores independientes.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que ingresaron a la UCI con requerimiento de VM por falla respiratoria aguda con diagnóstico positivo de COVID-19.

Los datos clínicos reportados en este estudio fueron recolectados mediante un formulario digital de manera prospectiva. Los datos recolectados incluyeron a los siguientes: edad, sexo, variables antropométricas (altura y peso), índice de masa corporal, comorbilidades, índice de comorbilidad de Charlson, sistemas de clasificación de severidad durante las primeras 24 horas de la admisión (Simplified Acute Physiology Score II - SAPS II y Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II - APACHE II), modo de soporte ventilatorio inicial (ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva (VNI), oxigenoterapia a alto flujo, variables de programación inicial (cálculo de peso corporal predicho, selección de volumen corriente - Vt, estrategia de selección de presión positiva al final de la espiración - PEEP)), variables de monitoreo ventilatorio (presión pico, presión meseta, nivel de presión positiva al final de la espiración total (PEEP)), driving pressure (DP), compliance estática (Cest), relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FIO₂) inicial y del día de la extubación, utilización de medidas de rescate de hipoxia refractaria (uso de bloqueantes neuromusculares, posición prona, óxido nítrico, oxigenación por membrana extracorpórea - ECMO), requerimiento de traqueostomía, días de VM, de internación en UCI y hospitalaria. Variables de resultado vivo/muerto.

Análisis estadístico

El análisis fue realizado por un especialista en estadística. No se realizó un cálculo del tamaño muestral; se consideró como el total de pacientes tratados durante el período de estudio. Los datos continuos se expresaron como media y desvío estándar (DE), o como mediana y rango intercuartílico [RQ 25 - 75], según correspondía a su distribución de frecuencias. Los datos categóricos se expresaron como valores absolutos y/o porcentajes. Se compararon las variables entre los pacientes mediante el test T o test Chi² o U de Mann Whitney, de acuerdo a la naturaleza de los datos. Se evaluaron factores independientes de riesgo de mortalidad por medio de regresión logística. Se asumió como significativo un valor de p < 0,05. Se utilizó regresión logística para evaluar predictores independientes de mortalidad, que fue la variable de resultado principal. La fuerza de asociación se expresó como odds ratio (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC95%). Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 20 IBM Corp, Armonk, NY.

Estudio aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Sanatorio Anchorena Recoleta bajo el código F004-02-A (01) 2020. Prescindimos de consentimiento informado, de todas maneras los datos de los pacientes fueron codificados de tal forma de lograr anonimidad.

RESULTADOS

Se registraron las variables de 47 pacientes, en su mayoría hombres (78,7%), con una mediana de edad de 61 (52,5 - 71) años, con una mediana de SAPS II de 43 (31 - 64) puntos, de APACHE II de 14 (7 - 20) puntos y un índice de comorbilidad de Charlson de 3 (0 - 5) puntos, provenientes de 31 UCIs. Con respecto a las comorbilidades, se registraron 36% de los pacientes con enfermedad cardiovascular (enfermedad vascular periférica, infarto o insuficiencia cardíaca congestiva), 31% con hipertensión arterial y 28% con diabetes (Tabla 1). Ningún paciente utilizó VNI y solo uno utilizó oxigenoterapia a alto flujo.

El modo ventilatorio inicial en 100% de los casos fue volume control - continuous mandatory ventilation (VC-
Tabla 1 - Descripción de las variables epidemiológicas en la población total, y comparación entre sobrevivientes y no sobrevivientes

| Variable                              | Total N = 47 | No Sobrevivientes n = 29* | Sobrevivientes n = 8* | Valor p* |
|---------------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------|----------|
| Edad                                  | 61 (52.5 - 71) | 66 (53 - 74) | 52 (41 - 58.2) | 0.051    |
| Sexo F/M                              | 10/37        | 6/23                     | 1/7                   | 0.655    |
| SAPS II                               | 43 (31 - 64) | 62 (38 - 67) | 24 (22 - 43) | 0.046    |
| APACHE II                             | 14 (7 - 20)  | 17 (8.5 - 23) | 14 (7 - 18.5) | 0.636    |
| Índice de Charlson                    | 3 (0 - 5)    | 4 (1 - 5) | 0 (0 - 0,2) | 0.02     |
| Enfermedad Cardiovascular             | 17 (36,1)    | 15 (51,7) | 0 (0) | 0.08     |
| Hipertensión arterial                 | 13 (30,9)    | 10 (50)      | 2 (25)    | 0.44     |
| Diabetes                              | 13 (27,6)    | 9 (31)       | 2 (25)    | 0.74     |
| EPOC                                  | 5 (10,6)     | 3 (10,3) | 1 (12.51) | 0.86     |
| Índice de masa corporal               | 28,4 (24,5 - 31,2) | 27,7 (24,5 - 31,1) | 30 (28 - 31,1) | 0.22     |

SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II; APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; EPOC - enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Nivel de significancia estadística entre sobrevivientes y no sobrevivientes (Test Chi², U de Mann Whitney, y test T según corresponda). Resultados expresados como mediana y rango intercuartílico y n (%).

Tabla 2 - Descripción de las variables de resultados en la población total, y comparación entre sobrevivientes y no sobrevivientes

| Variable                              | Total N = 47 | No Sobrevivientes n = 29* | Sobrevivientes N = 8* | Valor p* |
|---------------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------|----------|
| Presión pico 1° día                    | 30 (26 - 32) | 30 (26,7 - 36) | 27 (24,7 - 32) | 0.273    |
| Presión plateau 1° día                 | 22 (19 - 24) | 22 (20 - 25,5) | 19,5 (18 - 22,2) | 0.154    |
| PEEP (cmH2O) 1° día                    | 10,5 (8.2 - 12) | 11 (9.7 - 12) | 10,5 (8 - 12.5) | 0.723    |
| Driving pressure (cmH2O) 1° día        | 12 (10 - 13) | 12 (11 - 13) | 10 (8.7 - 12.2) | 0.164    |
| Compliance estática (mL/cmH2O) 1° día  | 39 (34.5 - 47) | 37,5 (35 - 45) | 44,2 (38.8 - 50) | 0.420    |
| PaO2/FiO2 1° día                       | 160 (127,5 - 196) | 165,5 (138,7 - 189,5) | 156 (124,2 - 245) | 0.923    |
| Uso de bloqueantes neuromusculares     | 45 (97,8) | 25 (86,2) | 8 (100) | 0.557    |
| Decúbito prono                         | 27 (61.3) | 16 (61.5) | 4 (50) | 0.689    |
| Extubados                              | 10 (21,2) | 1 (3,4) | 7 (87,5) | < 0,000  |
| PaO2/FiO2 día extubación               | 275 (208,2 - 284,5) | 144 (118 - 156) | 284 (277,5 - 300) | 0.012    |
| Traqueostomizados                      | 2 (4,2) | 0 (0) | 1 (12,5) | 0.216    |
| Desvinculados de la VM                 | 9 (19,1) | 0 (0) | 8 (100) | < 0,000  |
| Duración de la VM (días)               | 9 (5 - 15.5) | 6 (5 - 9) | 12 (7,7 - 16,2) | 0.039    |
| Duración de la estadía en la UCI (días)| 11 (6 - 18) | 7 (5 - 10) | 19 (14,5 - 23,5) | < 0,000  |
| Duración de la estadía hospitalaria (días)| 12 (6 - 21,2) | 9 (5 - 12) | 26 (22.5 - 27.5) | < 0,000  |

PEEP - presión positiva al final de la espiración; PaO2/FiO2 - presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; VM - ventilación mecánica; UCI - unidad de cuidados intensivos. *Nivel de significancia estadística entre sobrevivientes y no sobrevivientes (Test Chi², U de Mann Whitney, y test T según corresponda). Resultados expresados como mediana y rango intercuartílico y n (%).

CMV). Para la selección del Vt en todos los casos se calculó el peso corporal predicho, y fue entre 6 - 8mL/kg en 76.5% de los casos, y menor en el resto. Al inicio, los pacientes presentaban una mediana de PaO2/FiO2 de 160 con un DP de 12cmH2O y una Cest de 39mL/cmH2O. En la tabla 2 se describen los parámetros de VM y monitoreo. La mediana de PEEP utilizada fue de 10,5 (8,2 - 12) cmH2O y se utilizó tabla PEEP/FiO2 en el 48,9% de los casos (Figura 1).

De los 47 pacientes, 29 fallecieron (62%), 8 fueron dados de alta, y 10 aún se encontraban internados a la fecha de cierre del estudio (uno extubado y 9 en VM) (Tabla 2). El SAPS II fue mayor entre los pacientes fallecidos.

En la regresión logística, la única variable que se asoció con mayor mortalidad fue el índice de Charlson (OR = 2,27 IC95% 1,13 - 4,55; p = 0.02) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En esta serie de casos de pacientes críticos, ingresados en UCI con requerimiento de VM con COVID-19...
confirmado por laboratorio en Argentina, desde el 01 de abril al 08 de mayo de 2020, se encontró una elevada mortalidad; las comorbilidades, expresadas en el índice de Charlson al ingreso constituyeron un predictor independiente de mortalidad.

La población en este estudio consistió principalmente en adultos mayores de sexo masculino (79%), en línea con lo descripto en los estudios de Seattle, y de Lombardía, pero superior a lo descrito por otros estudios. La mediana de edad de los pacientes ingresados en la UCI fue de 61 años, que es superior a lo reportado en la mediana de todos los casos argentinos positivos con COVID-19. Si bien en otros estudios la edad demostró ser una variable que se asoció a mortalidad, en nuestra serie de casos mostró un valor marginal, sin asociación estadística, lo cual podría ser explicado por la baja proporción de pacientes que sobrevivieron al alta.

Al igual que en nuestro estudio, Yang et al. reportan que el score APACHE II no logró discriminar a los pacientes según la severidad en relación a la mortalidad, sin encontrar diferencias entre sobrevivientes y muertos con valores similares a los aquí informados (mediana de APACHE II día 1: 14 - 18, sobrevivientes/no sobrevivientes respectivamente). No obstante, el SAPS II sí presentó diferencias entre ambos grupos aunque no se asoció con mayor mortalidad en la regresión logística.

En línea con lo informado por Grasselli et al. y por Wang et al., en esta cohorte de pacientes el 64% presentaba al menos 1 comorbilidad, siendo un porcentaje mayor que lo publicado por otros reportes. Los trastornos cardiovasculares fueron las comorbilidades más comunes, seguidos por la hipertensión arterial y la diabetes, de manera similar a otros informes. En este punto, el índice de comorbilidad de Charlson apareció como un interesante marcador pronóstico, ya que a la fecha ningún otro estudio ha documentado su asociación con la mortalidad en UCI en una población general de pacientes infectados con COVID.

Al iniciar la ventilación mecánica, los pacientes presentaban valores de intercambio gaseoso y mecánica pulmonar similares a los descriptos en cohortes anteriores.

| Tabla 3 - Variables evaluadas en el modelo de regresión logística |
|---------------------------------------------------------------|
| **Indice de Charlson** | **OR** | **IC95%** | **Valor p** |
|------------------------|--------|----------|-------------|
| 0,824                  | 2,279  | 1,139    | 4,558       | 0,02 |
| **Edad**               | 0,047  | 1,052    | 0,997       | 1,112 | 0,064 |
| **SAPS II**            | 0,085  | 1,088    | 0,994       | 1,191 | 0,066 |
| **APACHE II**          | 0,031  | 1,031    | 0,933       | 1,14  | 0,548 |

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

(7,8) Los sujetos de esta cohorte fueron ventilados de acuerdo a las guías actuales de manejo de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), es decir, ventilación de bajo Vt, niveles moderados de PEEP bajo DP y presión meseta. Además se reportó una mayor utilización de bloqueantes neuromusculares (97,8%) y decúbito pronó (61,3%) en comparación al estudio de Ziehr et al. y la UCI. Cabe destacar que, el porcentaje de extubación en los pacientes de este estudio fue menor. Sin embargo, a pesar de que nuestra cohorte presenta similitudes en relación a la mecánica respiratoria de los pacientes con respecto a dichos estudios, no es posible contrastar con nuestros resultados ya que los estudios mencionados no informan la gravedad al ingreso a la UCI.

Varios reportes informaron diferentes porcentajes de mortalidad entre los pacientes que requirieron ingreso en la UCI, desde el 16% hasta el 78%, Al cierre de este estudio, 21% de los pacientes todavía se encontraban internados en la UCI, el 17% de los pacientes había sido dado de alta de los centros y el 62% habían muerto en la UCI. Cabe destacar que, el porcentaje de mortalidad informado en nuestro estudio podría ser mayor a otros, ya que solo se analizaron a los pacientes que requirieron VM y, por dicho motivo, podrían tener una condición basal más severa que aquellos que no requirieron soporte ventilatorio. En este sentido el reporte de Docherty et al. reportaron una mortalidad similar (53%) en el grupo específico de pacientes con VM. Además el elevado número de pacientes que requirió utilización de BNM y decúbito pronó en nuestro estudio podría estar expresando una mayor mortalidad debido a hipoxemia refractaria, lo cual ya ha sido descrito para pacientes con SDRA. Al igual que el estudio de Zhou et al., en el cual encuentran que el riesgo de mortalidad durante la internación en el hospital aumenta con la edad (OR = 1,1, IC95% 1,03 - 1,17, por año de incremento; p = 0,0043); los que fallecieron de nuestra cohorte fueron los de mayor edad.

Este estudio presenta varias limitaciones. Primero, aunque los datos se registraron prospectivamente, el diseño del estudio fue retrospectivo. En segundo lugar, la naturaleza de la base de datos no permitió obtener información más detallada, como por ejemplo de monitoreo ventilatorio de días posteriores al inicial o datos de laboratorio más específicos.

El número de casos es pequeño, por lo que pueden existir determinantes independientes de mortalidad que no pudieron ser identificados. Tampoco fue posible calcular la incidencia de la enfermedad, porque no fueron registrados...
los datos de las poblaciones de los pacientes sin COVID-19 que ingresaron a esas UCI durante el periodo de tiempo en que se incluyeron los pacientes de este estudio. En último lugar, el tiempo de seguimiento aún es relativamente corto en comparación con el curso de la enfermedad, y los datos de mortalidad como de estadía podrían modificarse.

CONCLUSIÓN

Este estudio proporciona experiencias iniciales con respecto a las características clínicas, parámetros respiratorios y condiciones mecánicas del sistema respiratorio de un grupo de pacientes infectados con COVID-19 con requerimiento de ventilación mecánica internados en diferentes unidades de cuidados intensivos de la Argentina. Aunque se requieren más investigaciones para comprender el impacto de esta enfermedad, aún más en los pacientes con requerimiento de ventilación mecánica, nuestros hallazgos proporcionan datos que permitirían predecir el riesgo de mortalidad de los pacientes afectados.

Contribución de los autores:

GA Plotnikow y A Matesa crearon la idea inicial, planificaron el estudio e interpretaron los resultados finales. Escribieron el manuscrito y revisaron sus versiones sucesivas. Aprobaron la versión final.

JM Nadur, M Alonso, I Nuñez, G Vergara, MJ Alfageme, A Vitale, M Gil, V Kinzler, M Melia, F Pugliese, M Donnianni, J Pochettino y I Brozzi escribieron el manuscrito y revisaron sus versiones sucesivas. Aprobaron la versión final

JL Scapellato planificó el estudio e interpretó los resultados finales

ABSTRACT

Objective: A novel coronavirus emerged this year as a cause of viral pneumonia. The main characteristics of the virus are rapid transmission, high contagion capacity and potential severity. The objective of this case series study is to describe the clinical characteristics of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) admitted to different intensive care units in Argentina for mechanical ventilation.

Methods: A descriptive, prospective, multicenter case series study was conducted between April 1 and May 8, 2020. Data from patients older than 18 years who were admitted to the intensive care unit for mechanical ventilation for acute respiratory failure with a positive diagnosis of COVID-19 were included.

Results: The variables for 47 patients from 31 intensive care units were recorded: 78.7% were men (median age of 61 years), with a SAPS II score of 43 and a Charlson index score of 3. The initial ventilatory mode was volume control - continuous mandatory ventilation with a tidal volume less than 8mL/kg in 100% of cases, with a median positive end-expiratory pressure of 10.5cmH₂O. At the end of the study, 29 patients died, 8 were discharged, and 10 remained hospitalized. The SAPS II score was higher among patients who died (p = 0.046). Charlson comorbidity index was associated with higher mortality (OR = 2.27, 95% CI 1.13 - 4.55, p = 0.02).

Conclusion: Patients with COVID-19 and on mechanical ventilation in this series presented clinical variables similar to those described to date in other international reports. Our findings provide data that may predict outcomes.

Keywords: Respiration, artificial; Coronavirus; Coronavirus infections; COVID-19; Acute respiratory failure; Critical care

REFERENCIAS

1. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. Can J Anaesth. 2020;67(5):588-76.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Available in: https://www.who.int.
3. Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Reporte Diario Matutino/08-05-2020. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informe-diario/mayo2020
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu Z, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng XW, Wei L, Li Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu YJ, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Ou SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
6. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region-case series. N Engl J Med. 2020;382(21):2012-22.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabinini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(18):1574-81.
8. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(12):1560-4.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-81.
10. 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;323(11):1061-9.
11. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Marcebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1253-63.
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.
13. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20,133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985.
14. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2002;30(11):2450-6.