

COMPARACIÓN ENTRE LA PRIMERA Y SEGUNDA OLA DE PACIENTES CON COVID-19 QUE REQUIRIERON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE ARGENTINA

GABRIEL MUSSO¹, CECILIA GONZALEZ¹, MARÍA CELESTE GOMEZ¹, GABRIEL APPENDINO¹, LUCIO CLEMENTE¹, ANALÍA ABARCA¹, LUCIANO FRISCIONE², GUSTAVO A. PLOTNIKOW³, FLORENCIA MONTAGNER¹, ORNELA ABBONDANZIERI¹, LUCAS ID BETAN¹, FAUSTINO BRACONI¹, AZUL BIANCO¹, PALOMA GUERRERO¹, YAMILA GARRIDO¹, HERNÁN CARRANZA¹, LUCIANO BERLONI¹, CARLOS LOVESIO¹, MARTÍN MANAGÓ¹

¹Unidad de Cuidados Intensivos, Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe, ²Unidad Cuidados Críticos, Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Santa Fe, ³Unidad Cuidados Críticos, Hospital Británico de Buenos Aires.

Resumen **Introducción:** la información sobre características y resultados ventilatorios que comparen la primera (O1) y segunda (O2) ola de COVID-19 en Argentina son limitados. El objetivo principal de este estudio fue describir las características generales y variables ventilatorias en pacientes COVID-19 que requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI) y comparar las diferencias entre olas. Secundariamente se estudiaron factores asociados con mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI). **Métodos:** Realizamos un estudio observacional analítico de cohorte prospectiva que incluyó pacientes mayores de 18 años infectados por SARS-CoV-2 ingresados de forma consecutiva a la unidad de cuidados intensivos, con requerimiento de VMI, entre el 1 de agosto de 2020 y el 30 de junio de 2021. Se incluyeron 412 pacientes. **Resultados:** Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en: la edad [O1 64 (55-72) años *versus* O2 59 (50-66) años]; presencia de EPOC [O1 $n = 41$ (19.8%) *versus* O2 $n = 13$ (6.3%)]; Presión meseta [O1 27 (25-30) cmH_2O *versus* O2 24 (22-27) cmH_2O]; presión de conducción (ΔP) [O1 15 (13-17) cmH_2O *versus* O2 12 (11-14) cmH_2O]; complacencia [O1 40 $\text{mL/cmH}_2\text{O}$ (32-46) *versus* O2 33 $\text{mL/cmH}_2\text{O}$ (27-40)]; reintubación [O1 30.4% ($n=63/207$) *versus* O2 13.7% ($n=28/205$)]. Se identificaron como factores independientes asociados a mortalidad las siguientes variables: edad [(OR 1.07 (IC 95% 1.05-1.09)], el ΔP en las primeras 24 h [(OR 1.19 (IC 95% 1.10-1.28)] y O2 [OR 1.81 (IC 95% 1.12-2.93); $p = 0.015$]. **Discusión:** Durante O2, los pacientes eran más jóvenes. Fue posible lograr una mecánica ventilatoria más ajustada a una estrategia de ventilación protectora. Como conclusión, en los pacientes estudiados la edad y ΔP fueron predictores independientes de mortalidad.

Palabras clave: COVID-19, síndrome de distrés respiratorio agudo, mortalidad, SARS-CoV-2

Abstract **Comparison between the first and second COVID-19 wave of patients who required invasive mechanical ventilation in an intensive care unit in Argentina**

Introduction: the information regarding characteristics and ventilatory results comparing the first (W1) and the second wave (W2) in Argentina are limited. The main objective of this study was to describe general characteristics and ventilatory variables in COVID-19 patients who required invasive mechanical ventilation (IMV) and compare differences between waves. Secondly, factors associated with mortality in intensive care unit (ICU) were studied. **Methods:** We conducted a prospective observational cohort study that included patients older than 18 years infected with SARS-CoV-2 consecutively admitted to ICU with IMV between August 1, 2020, and June 30, 2021. We included 412 patients. **Results:** We found statistically significant differences ($p < 0.001$) in age [W1 64(55-72) vs W2 59 (50-66) years], presence of COPD [W1 $n = 42$ (19.8%) vs. W2 $n = 13$ (6.3%)], plateau pressure [W1 27(25-30) $\text{cm H}_2\text{O}$ vs W2 24 (22-27) cmH_2O], driving pressure (ΔP) [W1 15 (13-17) cmH_2O vs. W2 12 (11-14) $\text{cm H}_2\text{O}$] compliance [W1 40 $\text{mL/cmH}_2\text{O}$ (32-46) vs. W2 = 33 $\text{mL/cm H}_2\text{O}$ (27-40)]; reintubation [W1 30.4% ($n = 63/207$) vs. W2 13.7% ($n = 28/205$)]. We identified as independent factors associated with mortality the following variables: age [OR 1.07(95% CI 1.05-1.09)], the ΔP in the first 24 hours [OR 1.19(95% CI 1.10-1.28)] and W2 [OR 1.81 (95% CI 1.12-2.93); $p = 0.015$]. **Discussion:** During W2 the patients were younger. It was possible to achieve ventilatory mechanics more adjusted to a protective ventilation strategy. In conclusion, in the patients studied, age and ΔP were independent predictors of mortality.

Key words: COVID- 19, acute respiratory distress syndrome, mortality, SARS-CoV2

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- Diferentes países han experimentado varias oleadas de infección, Argentina, hasta el momento de escribir este trabajo, se ha visto muy afectada por dos grandes olas.
- Las características de los pacientes que requieren ventilación mecánica por esta entidad nosológica son variadas y cambiantes entre los diferentes países afectados y también entre las regiones de un mismo país.

Contribución del artículo

- Durante la segunda ola los pacientes fueron más jóvenes.
- La incidencia de EPOC y diabetes fue menor en la segunda ola.
- Condiciones preexistentes como la edad y variables ventilatorias como el ΔP en las primeras 24 h fueron predictoras independientes de mortalidad.

A fines de diciembre de 2019, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de China (CDC, China) informó de una serie de casos de neumonía desconocida que posteriormente se denominó Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2)¹. A partir de entonces diferentes países han experimentado muchas oleadas de infección, Argentina se ha visto muy afectada por dos grandes olas². El 2 de marzo de 2020 fue detectado el primer caso de SARS-CoV-2 en Argentina. El comportamiento de estas oleadas de ascenso de casos en Argentina respetó un patrón con ciertas características, tuvieron su comienzo en la capital del país y luego se trasladaron hacia las regiones del interior. En la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, la ola 1 (O1) comenzó aproximadamente a partir de julio de 2020 extendiéndose hasta el mes de diciembre, mientras que la ola 2 (O2) se desató a mediados de marzo de 2021 llegando hasta el mes de julio donde se observó un sostenido descenso de casos.

Las características de los pacientes que requieren ventilación mecánica por esta entidad nosológica son variadas y cambiantes entre los diferentes países afectados y también entre las regiones de un mismo país, factores socio culturales y económicos pueden inducir estas variaciones.

Suponiendo que la experiencia adquirida de los profesionales de la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante la O1 podría haber contribuido a un mejor manejo y resultados entre los pacientes críticamente enfermos por COVID-19 ventilados durante la O2, nos propusimos describir y comparar las características, resultados de la ventilación y evaluar los factores de riesgo asociados con mortalidad entre los ingresados a nuestra UCI COVID-19 de 33 camas, que requirieron VMI por insuficiencia respi-

atoria aguda por SARS-CoV-2 diagnosticada mediante reacción de la polimerasa con transcripción inversa positiva (rt-PCR) durante la O1 y la O2.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio observacional analítico de cohorte prospectiva de los pacientes mayores de 18 años infectados por SARS-CoV-2 ingresados de forma consecutiva a la unidad de cuidados intensivos del Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe, Argentina, que requirieron VMI. Clasificamos a los pacientes en la O1 para los ingresos entre el 1 de agosto de 2020 y el 31 de diciembre de 2020, y la O2 para los ingresos entre el 1 de marzo de 2021 y el 30 de junio de 2021. El comité de ética de la Fundación Dr. Roberto Villavicencio aprobó la realización del estudio y se renunció al consentimiento informado ya que los datos fueron completamente anonimizados asignando un código numérico a cada caso. Las variables categóricas se informaron como número de presentación y porcentaje, las variables continuas que asumieron una distribución normal, como media y desvío estándar (DE). De lo contrario se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Para determinar la distribución muestral de las variables continuas se utilizaron pruebas estadísticas (prueba de Shapiro-Wilk) y métodos gráficos (histogramas y cuantil-cuantil). Para comparar las variables continuas se utilizó la prueba t de student o la prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera. Para comparar las variables categóricas se utilizó el test chi cuadrado o el test exacto de Fisher, según fue lo apropiado. Se realizaron análisis de sensibilidad de la variable mortalidad UCI para evaluar diferencias según el período de estudio en diferentes subgrupos y controlando por sexo, edad, SOFA, índice de comorbilidades de Charlson (ICC), índice PaO_2/FiO_2 , complacencia del sistema respiratorio y presión de conducción. Además, se realizó un análisis de regresión logística para determinar el modelo que mejor se ajuste a los datos observados. Se seleccionaron aquellas variables con un valor de $p < 0.2$ en el análisis univariado y aquellas relacionadas al evento según la literatura científica. Se utilizó el criterio de información de Akaike (AIC) con el método de selección paso a paso (*stepwise selection*). Se seleccionó el modelo más parsimonioso, con mejor ajuste y con asociación epidemiológica en la mayoría de sus variables explicativas. La capacidad del modelo para discriminar aquellos pacientes que sobrevivieron o fallecieron durante la internación en UCI se evaluó utilizando el área bajo la curva (ABC). Como medida de asociación se reportaron los *Odds Ratios* (ORs) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Aquellos casos con datos perdidos en las variables de interés fueron excluidos de este análisis. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizó el *software* IBM SPSS Macintosh, versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Resultados

En el análisis de nuestra cohorte se incluyeron 412 pacientes, el flujo de pacientes se presenta en el diagrama de flujo en la Figura 1. En su mayoría fueron varones $n=304$ (73.8%) con una mediana de edad de 61 (RIQ 53-70) años y resultaron ser más jóvenes durante la O2. En la Tabla 1 se detallan las características clínicas y demográficas de los pacientes al ingreso. Con relación a los antecedentes, la hipertensión arterial y la obesidad

Fig. 1.– Diagrama de flujo de los participantes

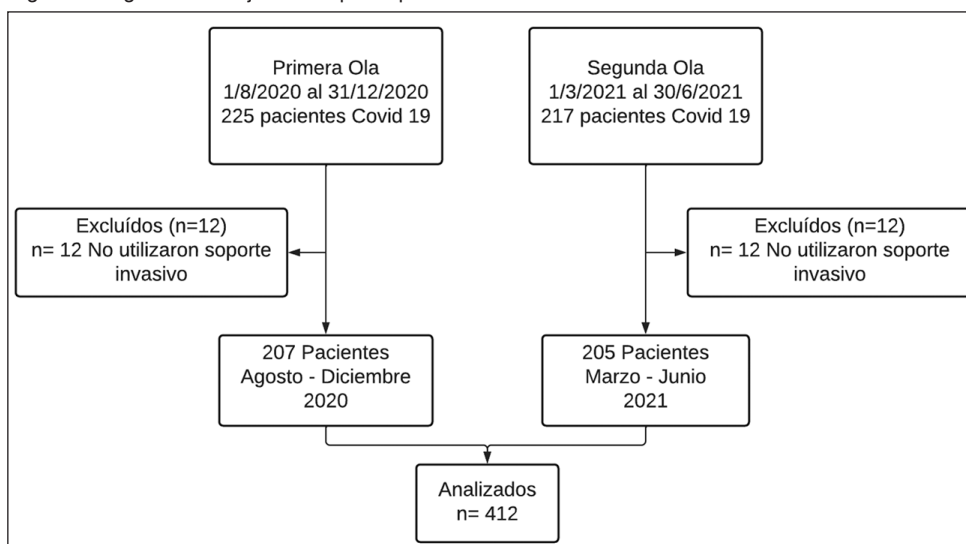


TABLA 1.– Características de los pacientes al ingreso

Variables	Todos (n = 412)	Primera ola (n = 207)	Segunda ola (n = 205)	valor p
Sexo masculino, n (%)	304 (73.8)	157 (75.8)	147 (71.7)	0.371
Edad, mediana (RIQ), años	61 (53-70)	64 (55-72)	59 (50-66)	< 0.001
Edad ≥ 65 años, n (%)	164 (39.8)	102 (49.3)	62 (30.2)	< 0.001
SOFA Ingreso, mediana (RIQ), puntaje	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (2-4)	0.251
SOFA 5to día, mediana (RIQ), puntaje	5 (3-7)	4 (3-7)	5 (4-7)	0.119
Puntaje de Charlson mediana (RIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.168
Antecedentes, n (%)				
Insuficiencia Cardíaca	12 (2.9)	8 (3.9)	4 (2)	0.381
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	54 (13.1)	41 (19.8)	13 (6.3)	< 0.001
Obesidad	160 (38.8)	84 (40.6)	76 (37.1)	0.481
Hipertensión arterial	184 (44.7)	97 (46.9)	87 (42.4)	0.374
Diabetes mellitus	87 (21.1)	55 (26.6)	32 (15.6)	0.008
CNAF pre IOT, n (%)	25 (6.1)	10 (4.8)	15 (7.3)	0.310
VMNI pre IOT, n (%)	17 (4.1)	8 (3.9)	9 (4.4)	0.810
Días desde ingreso a UCI a IOT, mediana (RIQ)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	< 0.001

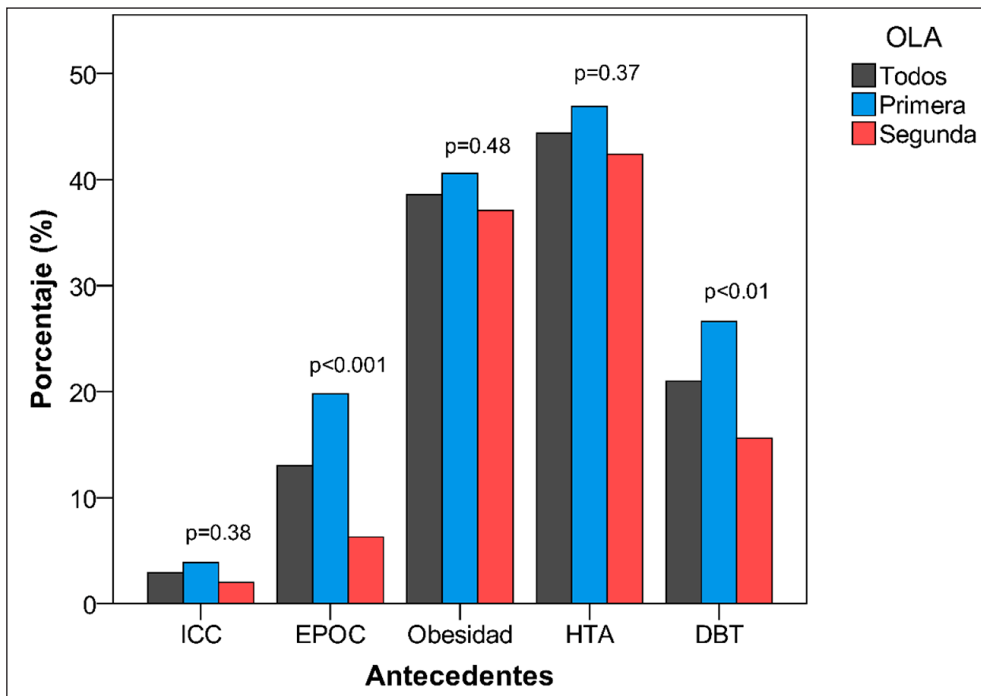
RIQ: rango intercuartílico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CNAF: cánula nasal de alto flujo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; IOT: intubación orotraqueal

fueron las más prevalentes, 184 (44.7%) y 160 (38.8%) pacientes respectivamente, siendo la EPOC y la diabetes más frecuente en los de la O1 (Fig. 2). Durante la O2 se logró una mayor protección pulmonar, en la Tabla 2 se muestran los resultados de las variables de mecánica ventilatoria y durante la implementación del decúbito prono (DP). Los pacientes de la O1 se encontraron más hipoxémicos al momento del primer ciclo de DP. La utilización de agentes bloqueantes neuromusculares (BNM)

y DP fueron los tratamientos de rescate más utilizados frente a la hipoxemia refractaria. La falla de la extubación fue menor durante la O2, en la Tabla 3 se presentan los tratamientos realizados, las complicaciones observadas y los resultados de la VMI durante la estancia en UCI.

La mortalidad global fue de 58.7%, sin diferencias estadísticamente significativas al comparar la mortalidad entre ambos grupos. En la Figura 3 se presenta la curva de Kaplan Meier para la supervivencia en UCI según la

Fig. 2.– Frecuencias relativas de los antecedentes respecto al total de la muestra, y según el período



Se utilizó la prueba Chi Cuadrado para identificar la asociación entre el período de la ola y la presencia o ausencia de cada comorbilidad

TABLA 2.– Mecánica ventilatoria y decúbito prono

Variables	n	Todos	n	Primera Ola	n	Segunda Ola	valor p
Mecánica ventilatoria 24 h	412		207		205		
Presión meseta, cmH ₂ O		26 (23-28)		27 (25-30)		24 (22-27)	< 0.001
Complacencia, mL/cmH ₂ O		37 (30-43)		40 (32-46)		33 (27-40)	< 0.001
Presión de conducción, cmH ₂ O		14 (12-16)		15 (13-17)		12 (11-14)	< 0.001
PEEP, cmH ₂ O		12 (10-12)		12 (10-12)		12 (12-12.5)	0.98
PaO ₂ /FiO ₂ , índice		143 (111-185)		138 (106-186)		147 (115-185)	0.22
Decúbito prono	275		125		150		
Número de ciclos		1 (1-3)		1 (1-2)		1 (1-3)	0.55
PaO ₂ /FiO ₂ pre prono, índice		115 (97-135)		110 (90-131)		118 (102-138)	0.003
PaO ₂ /FiO ₂ post prono, índice		197 (165-225)		202 (165-235)		190 (164-220)	0.07

PEEP: positive end expiratory pressure

Todos los valores numéricos se expresan en mediana y rango intercuartílico

Todas las variables de mecánica ventilatoria fueron medidas durante las primeras 24 h de ventilación mecánica invasiva

O1 y O2. No se observaron diferencias significativas al comparar las curvas de supervivencia entre la O1 y O2 (log-rank $p = 0.32$). En la Figura 4 se presentan las tasas de mortalidad en UCI en el subgrupo que requirió DP ($n = 275$) según la cantidad de ciclos de DP y para cada uno de los momentos analizados.

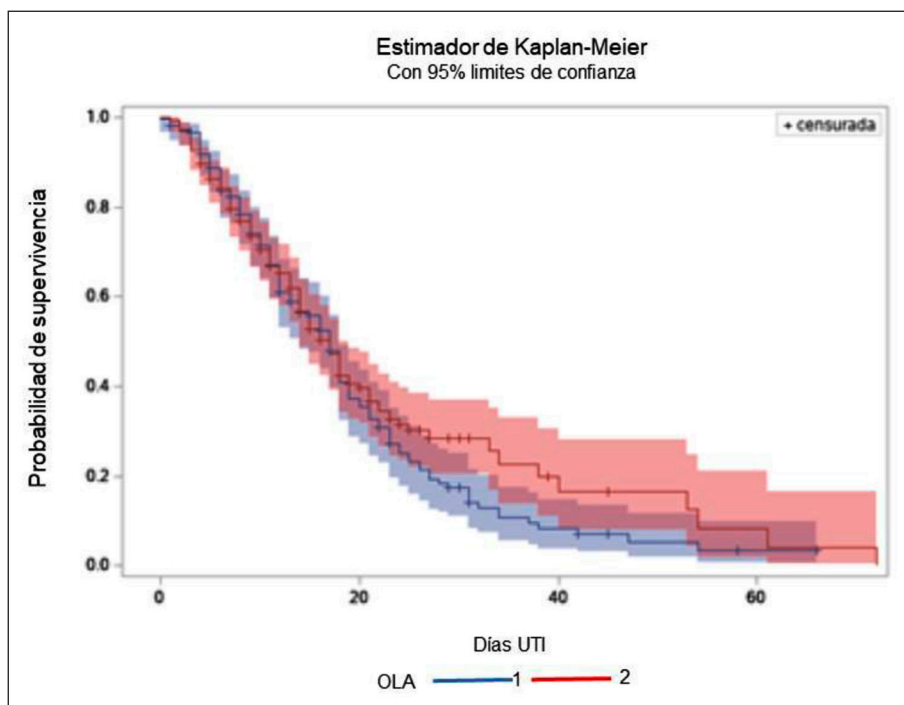
Un total de 136 (33%) pacientes requirieron traqueotomía (TQT), 56 (27.1%) durante la O1 y 80 (39%) durante la O2. Al comparar la tasa de TQT entre la O1 y O2 las diferencias resultaron estadísticamente significativas. La mediana de días desde el inicio de VMI hasta la realización de la TQT fue de 12 (10.25 -14). En la O1 la mediana fue

TABLA 3.– Tratamientos, complicaciones y resultados

Variables	Todos (n = 412)	Primera Ola (n = 207)	Segunda Ola (n = 205)	valor p
Tratamiento a Hipoxemia Refractaria, n (%)				
Requerimiento de BNM	363 (88.1)	176 (85)	187 (91.2)	0.08
Requerimiento de pronó ECMO	275 (66.7) 8 (1.9)	125 (60.4) 4 (1.9)	150 (73.2) 4 (2)	< 0.01 0.99
Tratamiento post extubación, n (%)				
CNAF	15 (3.6)	12 (5.8)	3 (1.5)	0.03
VMNI	107 (26)	62 (30)	45 (22)	0.07
Complicaciones, n (%)				
Requerimiento de diálisis	75 (18.2)	34 (16.4)	41 (20)	0.37
Neumotórax espontáneo	23 (5.6)	14 (6.8)	9 (4.4)	0.39
Resultados				
Reintubación, n (%)	91 (22.1)	63 (30.4)	28 (13.7)	< 0.001
Traqueostomía, n (%)	136 (33)	56 (27.1)	80 (39)	0.01
Mortalidad en UCI, n (%)	242 (58.7)	126 (60.9)	205 (56.6)	0.38
Días de VMI	9 (5-16)	8 (5-16)	10 (5-16.5)	0.28
Estadía en UCI, mediana (RIQ), días	11 (6-18)	10 (6 - 18)	11 (7-18)	0.3

RIQ: rango intercuartílico; IOT: intubación orotraqueal; CNAF: cánula nasal de alto flujo de oxígeno; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; BNM: bloqueantes neuromusculares; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation); VMI: ventilación mecánica invasiva; UCI: unidad de cuidados Intensivos

Fig. 3.– Curva de Kaplan-Meier que ilustra la supervivencia durante el seguimiento de pacientes desde el inicio de la VMI hasta el fin de seguimiento (vivo al alta de UCI o muerte). La muestra se dicotomizó en función del período analizado: primera ola *versus* segunda ola (log-rank test p = 0.32). Las bandas ilustran los Intervalos de confianza al 95%

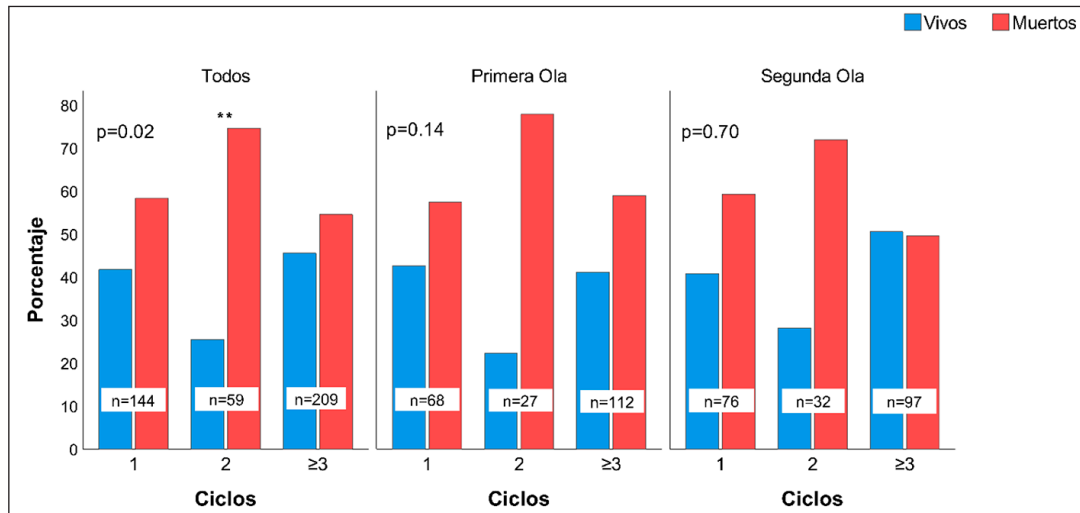


de 14 (12-16) días, mientras en la O2 fue de 12 (10-13) días ($p < 0.001$).

Se identificó un modelo final que incluyó como factores independientes asociados a mortalidad a las siguientes variables: Segunda ola [OR 1.81 (IC 95% 1.12-2.93); $p=0.015$], edad [(OR 1.07 (IC 95% 1.05-1.09); $p<0.001$], y presión de conducción en las primeras 24 h [(OR 1.19 (IC 95% 1.10 -1.28); $p<0.001$].

La PaO_2/FiO_2 en las primeras 24h se incluyó en el modelo final, pero sin diferencias estadísticamente significativas [(OR 1.00 (IC 95% 0.99-100); $p = 0.14$] (Tabla 4). En la O1 la mediana de edad fue de 56 (RIQ 46-67) años en vivos y 68 (RIQ 60-74) años en los muertos ($p < 0.001$). En la O2 la mediana de edad fue de 54 (RIQ 45-63) años en vivos y 61 (RIQ 54-68) años en los muertos ($p < 0.001$).

Fig. 4.– Tasa de Mortalidad del subgrupo que requirió decúbito prono ($n = 275$) presentada según la cantidad de ciclos. Las frecuencias relativas se calcularon considerando cada subgrupo de forma independiente



Se utilizó la prueba z para comparar proporciones. Los valores p se ajustaron según método de Bonferroni (**) indica significancia estadística a un nivel 0.05

TABLA 4.– Análisis multivariado para mortalidad en unidad de cuidados intensivos

Variables	Vivos n = 170	Muertos n = 242	Univariado OR (IC 95%)	Multivariado [§] OR (IC 95%)
Segunda ola	89 (52.3)	116 (47.9)	0.84 (0.57-1.24)	1.81 (1.12-2.93); $p < 0.05$
Edad	55 (46-65)	64,5 (57-72)	1.05 (1.04-1.07) [†]	1.07 (1.05-1.09); $p < 0.01$
Sexo masculino	124 (72.9)	180 (74.4)	1.08 (0.69-1.68)	
Puntaje de Charlson	1 (0-3)	2 (1-3)	1.36 (1.20-1.55) [†]	
SOFA ingreso	3 (2-4)	3 (3-5)	1.22 (1.09-1.36) [†]	
CNAF y/o VMNI pre IOT	13 (7.6)	27 (11,2)	1.52 (0.76-3.03)	
PaO2/FiO2 24hs	148 (113-190)	139 (110-182)	1.00 (0.99-1.00)	1.00 (0.99-1.00)
Presión de conducción 24h	13 (11-15)	14 (12-16)	1.12 (1.06-1,19) [†]	1.19 (1.10-1.28); $p < 0.01$
Complacencia 24h	38 (31-43)	36 (29-43)	0.98 (0.97-1.00)	

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; CNAF: cánula nasal de alto flujo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; Csr: compliance estática del sistema respiratorio

[§]Stepwise selection with Akaike information criteria, AUC: 0.74 (0.69-0.79)

Los datos son n (%) o mediana (RIQ), a menos que se especifique lo contrario

Discusión

El presente estudio observacional de centro único representa, según nuestro conocimiento, el primer trabajo a nivel nacional en comunicar un análisis comparativo de evolución y resultados ventilatorios entre dos olas de pacientes críticos con COVID-19. Los pacientes ingresados en la O2 resultaron ser más jóvenes en los cuales se evidenció variables de monitoreo de mecánica ventilatoria más ajustadas a una estrategia de ventilación protectora.

Al igual que en nuestro estudio, los informes de España y EE:UU^{3, 4} comunicaron pacientes de menor edad en la segunda ola, a diferencia de lo reportado en Francia donde los pacientes fueron mayores en esta ola⁵. Es probable que este cambio demográfico que observamos se deba a diversos factores, entre ellos, el inicio de la O2 fue coincidente con una flexibilización del aislamiento social y retorno a las actividades laborales en la población menor de 60 años, y el programa de vacunación comenzó con prioridad en la población mayor de 70 años. Como se informó anteriormente para los pacientes con COVID-19, las comorbilidades más comunes para ambas olas fueron la hipertensión arterial y la obesidad^{6, 7}. El hecho de que se tratara de una población más joven durante la O2, podría explicar la menor presencia de EPOC y diabetes observadas. No hallamos diferencias en el índice de comorbilidad de Charlson ni en el *score* SOFA de ingreso (*Sequential Organ Failure Assessment*), siendo este último similar a otros informes⁸.

En cuanto a las variables ventilatorias, nuestros resultados mostraron que los pacientes estuvieron menos días en ventilador y una menor estadía en UCI que lo comunicado en otras cohortes de COVID-19^{1, 9}, siendo coincidentes con reportes de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por otras causas¹⁰. Al comparar las olas no encontramos diferencias en los días de ventilación mecánica ni en la estadía en UCI. Durante la O2 encontramos que las variables de monitoreo de mecánica ventilatoria estuvieron más ajustadas a una estrategia de ventilación protectora. Tanto en la O1 como en la O2 la titulación inicial del volumen tidal (V_t) se realizó a 6 mL/kg de peso predicho, posteriormente ajustándose a la complacencia del sistema respiratorio (Csr). La estrategia de titulación de PEEP también fue la misma para ambas olas, sin observarse diferencias en los niveles utilizados. Creemos que esta diferencia en la protección pulmonar pueda deberse, en parte, a la implementación de sistema de humidificación activa durante la O2, lo cual permitió mayor margen para ajustar el V_t en función de la Csr, como consecuencia de un menor espacio muerto instrumental, sistema que durante la O1 no se utilizó, debido a posibles riegos de mayor aerosolización. La mayor utilización de decúbito prono en la O2 también podría explicar la mayor protección pulmonar observada, ya que este puede promover una distribución más homogénea de la presión

transpulmonar¹¹. Llamativamente la complacencia del sistema respiratorio fue más baja en los pacientes de la O2. Esto podría explicarse en parte por la mayor cantidad de pacientes con EPOC presentes en la O1.

Para aquellos que persistían con una PaO_2/FiO_2 menor a 150 mmHg a pesar de la optimización del *seteo* ventilatorio, la intervención más utilizada fue el uso de BNM, seguida de decúbito prono. Además de la hipoxemia, en nuestra experiencia, el *drive* respiratorio en los pacientes COVID-19 con insuficiencia respiratoria parecía ser elevado, a pesar de la utilización de analgesia y sedación, lo que dificultaba una adecuada adaptación paciente ventilador y consecuentemente el mantenimiento de presión meseta (Ppl) y ΔP dentro de rangos considerados seguros, lo que podría conducir a lesión pulmonar autoinflingida¹². Esta observación de cabecera puede explicar el elevado número de pacientes en el que se utilizó BNM. Otra razón del alto uso de BNM puede ser el gran número de tratados en DP, si bien no es estrictamente necesario el uso de BNM para implementar el DP, a menudo se utilizan en estos pacientes, como se informó en estudios anteriores¹³. La elevada frecuencia de utilización de BNM y DP es coincidente con otras publicaciones de SDRA por COVID-19^{1, 9} siendo significativamente más frecuente en esta población de lo que se informó anteriormente en SDRA por otras causas¹⁰.

Al analizar el retiro de la VMI los resultados de nuestro trabajo mostraron diferencias marcadas entre las olas. Si bien la tasa global de reintubación duplicó los resultados de grandes estudios realizados previo a la era COVID-19, los cuales han mostrado una tasa de incidencia acumulada de reintubación aproximada del 10%^{14, 15}, al compararlo con reportes de pacientes COVID-19, es evidente que la desvinculación de la ventilación mecánica ha resultado más dificultosa en esta población, informándose tasas de reintubación de hasta el 33%¹⁶. En cuanto al requerimiento de TQT, nuestra tasa general fue similar a lo hallado tanto a nivel internacional como a nivel nacional^{9, 17}. Se produjo un aumento significativo en la cantidad de pacientes que se sometieron a TQT durante la O2, como así también una reducción en el tiempo transcurrido desde la intubación hasta la TQT. Si bien en la O2 se realizaron más temprano que en la O1, en las dos olas se encontraron dentro de la ventana de tiempo recomendada¹⁸. La reducción de la falla de extubación en la O2 podría deberse a una conducta más conservadora, con el consecuente aumento de la tasa de TQT observada en el mismo periodo. Sin embargo, considerando que el porcentaje de pacientes traqueostomizados fue similar a lo reportado en la literatura y que la falla de extubación estuvo en ambas olas por debajo de lo informado, se podría pensar también que la curva de aprendizaje en la transición a la ventilación espontánea durante la O1 nos aportó una mayor comprensión en el proceso de selección de los pacientes aptos para ser desvinculados.

En nuestro trabajo la mortalidad global en UCI fue del 58.7% sin diferencias entre las cohortes. Al analizar y comparar los informes de mortalidad de otros países, los resultados fueron muy variables, por ejemplo, estudios de Brasil 80%, Alemania 55%, China 49%, Reino Unido 43%, Holanda 35%, España y Andorra 32%, Francia 31%, New York, EE.UU. 28%^{1, 19-25}. El estudio multicéntrico argentino SATICOVID mostró una mortalidad de 57.7%⁹. Esta variabilidad podría estar determinada, en nuestra consideración, por factores vinculados a la disponibilidad de recursos humanos especializados y tecnológicos, como así también de logística y estrés del sistema. Varios estudios han informado una falta similar de mejoría en la mortalidad en los pacientes ingresados a UCI entre la primera y segunda oleada, a pesar de un manejo aparentemente mejor^{5, 20, 26}.

Identificamos 3 determinantes independientes del pronóstico de estos pacientes críticamente enfermos. El aumento de la edad, el ΔP en las primeras 24 h y la segunda ola, fueron predictores independientes de mortalidad. Otros informes son coincidentes con nuestros hallazgos^{9, 20}.

Es importante reconocer las limitaciones de nuestro estudio, fue realizado en un centro único, con un número pequeño de pacientes, por lo tanto, los resultados no pueden extrapolarse a otras regiones de Argentina ni a otros países. En el análisis de resultados no hemos considerado en el modelo la inclusión de las comorbilidades de forma independiente debido al bajo evento de algunas de ellas, por lo que hemos optado utilizar el puntaje de Charlson. Como fortaleza el diseño monocéntrico permitió criterios de abordajes similares por ser el mismo equipo de salud tratante durante ambos periodos.

Los pacientes con COVID-19 durante la segunda ola fueron más jóvenes y en estos se logró alcanzar variables de monitoreo de mecánica ventilatoria más ajustadas a una estrategia de ventilación protectora. Condiciones preexistentes como la edad y variables ventilatorias como el ΔP en las primeras 24 h fueron predictoras independientes de mortalidad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- 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.
- Fan G, Yang Z, Lin Q, Zhao S, Yang L, He D. Decreased case fatality rate of COVID-19 in the second wave: a study in 53 countries or regions. *Transbound Emerg Dis* 2021; 68: 213-5.
- Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: a comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One* 2021; 16: e0248029.
- Hoogenboom WS, Pham A, Anand H, et al. Clinical characteristics of the first and second COVID-19 waves in the Bronx, New York: a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am* 2021; 3: 1000-41.
- Contou D, Fraissé M, Pajot O, Tirolien J-A, Mentec H, Plantefève G. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: no prognostic improvement during the second wave? *Crit Care* 2021; 25: 3.
- Grasselli G, Zanrillo 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.
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372-4.
- Zanella A, Florio G, Antonelli M, et al. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive Care Med* 2021; 47: 995-1008.
- Estenssoro E, Loudet Cl, Ríos FG, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 989-98.
- 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.
- Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1286-93.
- Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med* 2020; 46: 606-18.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-68.
- Miltiades AN, Gershengorn HB, Hua M, Kramer AA, Li G, Wunsch H. Cumulative probability and time to reintubation in U.S. ICUs. *Crit Care Med* 2017; 45: 835-42.
- Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care* 2011; 26: 502-9.
- Ionescu F, Zimmer MS, Petrescu I, et al. Extubation failure in critically ill COVID-19 patients: risk factors and impact on in-hospital mortality. *J Intensive Care Med* 2021; 36: 1018-24.
- Tornari C, Surda P, Takhar A, et al. Tracheostomy, ventilatory wean, and decannulation in COVID-19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278: 1595-604.
- McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 717-25.
- Ranzani OT, Bastos LS, Gelli JG, 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; 9: 407-18.
- 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.
- 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.
22. Pilcher D, Durie M. Learning from the first wave of the pandemic in England, Wales, and Northern Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 532-4.
 23. 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.
 24. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, et al. 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.
 25. 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: 2052-9.
 26. Jung C, Fjølner J, Bruno RR, et al. Differences in mortality in critically ill elderly patients during the second COVID-19 surge in Europe. *Crit Care* 2021; 25: 344.

- - - -

A 104 años de la Reforma Universitaria

Al cumplirse el nonagésimo aniversario de la Reforma Universitaria redacté un texto [...] titulado “El pasado renovado, única garantía de modernidad”. Esa frase proviene de “La Campaña”, una novela en la que Carlos Fuentes recrea la independencia de Sudamérica y en donde dice: “¿Entenderían los patriotas suramericanos que sin ese (su) pasado nunca serían lo que anhelaban ser: paradigmas de la modernidad? La novedad en sí es ya una anacronía: corre hacia su vejez y su muerte irremediables. El pasado renovado es la única garantía de modernidad”. Esa frase [...] resume admirablemente los imperativos de lo humano: la memoria, la ineludible necesidad de reconocernos como herederos y el cambio, el llamado a renovar esa herencia recibida para construir el futuro. Esta idea constituye el estímulo para buscar en los principios del movimiento reformista [...] el impulso para acometer la imperiosa tarea de renovarlo para así mantener su vigencia. Ya lo señaló hace más de cuatro décadas el rector de la Universidad de Buenos Aires Risieri Frondizi cuando dijo: “Cabe llenar hoy de contenido el grito juvenil de indignación y poner la Reforma al día”. Cada generación, haciendo “ejercicio responsable de la imaginación”, debe mantener vigentes, no ya las formas rituales, sino sus principios y, en base a ellos, preparar a la institución universitaria para enfrentar los desafíos que le plantean los tiempos de acelerados cambios que vive.

Jaim Etcheverry G. En: Vigencia de la Reforma Universitaria de 1918 (Editorial), *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 215-7