

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PREDICTORES DE MORTALIDAD DE UNA  
SERIE DE PACIENTES CON COVID-19 GRAVE DURANTE LA PRIMERA OLA DE  
LA PANDEMIA”**



**AUTORA:** Diodati, Sheila<sup>1</sup>

**DIRECTOR:** Bagilet, Daniel Horacio<sup>2</sup>

**CO-DIRECTOR:** Rocchetti, Nicolás Sebastián<sup>3</sup>

**CENTRO:** Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Escuela “Eva Perón”. San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina. Telefax: 0341-4713815. [www.uciheep.com.ar](http://www.uciheep.com.ar) – [uciheep@gmail.com](mailto:uciheep@gmail.com)

**CONTACTO:** Diodati Sheila. Acevedo 350 Bis (2000) Rosario. Teléfono: 0341-156723485. [diodatisheila@gmail.com](mailto:diodatisheila@gmail.com)

---

<sup>1</sup>. Alumna de la Carrera de Postgrado de Especialización en Terapia Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. <sup>2</sup>. Director de la Carrera de Postgrado de Especialización en Terapia Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas. UNR y Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Eva Perón. <sup>3</sup>. Coordinador Docente de la Carrera de Postgrado de Especialización en Terapia Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. y Coordinador Asistencial de la Unidad de Cuidados Intensivos de Hospital Eva Perón.

## **RESUMEN**

**Introducción:** La enfermedad por el coronavirus 2019 o COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) está causada por el coronavirus 2 del síndrome de distrés respiratorio del adulto o SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Una de las principales características del virus es su alta contagiosidad y severidad, lo cual ha resultado en la caracterización de la infección como pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020. Cerca del 80% de los pacientes desarrolla un cuadro oligosintomático, mientras que el 20% restante presenta neumonía bilateral y en algunos casos, insuficiencia respiratoria grave. De los pacientes con COVID-19 a nivel mundial, el porcentaje que requirió internación en las UCI's (Unidades de cuidados intensivos) ha variado entre el 5 y el 32% contando con información limitada respecto a la incidencia y características clínicas. En nuestro país se registraron, hasta la fecha, cuatro olas de contagios. El avance en la vacunación y la aparición de variantes menos letales determinó que las características entre una y otra fueran cambiando.

**Objetivos:** Describir las características clínicas y evolución de una serie de casos consecutivos de pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio, admitidos a una UCI de un hospital de tercer nivel de complejidad en Argentina y analizar predictores de mortalidad en LA UCI.

**Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo-analítico, observacional, unicéntrico, de corte transversal; que incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años ingresados de manera consecutiva a LA UCI desde el 15 de julio hasta el 31 de diciembre del año 2020, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante la técnica RT-PCR.

**Resultados:** De los 211 pacientes ingresados a LA UCI, se incluyeron en el estudio un total de 182 con COVID-19 grave. La mediana de edad fue 55 años y el 76,4% (n= 139) de los pacientes ingresados, fueron hombres. El 88,4% presentó al menos 1 comorbilidad, siendo la más frecuente el sobrepeso/obesidad. La mediana de tiempo entre el inicio de síntomas y el ingreso a LA UCI fue de 8 días y la mayoría de los pacientes presentaron elevación de biomarcadores como IL-6, LDH, NT pro-BNP, troponina T y ferritina. El 82,4% de ellos requirió asistencia ventilatoria mecánica (AVM), con una mediana de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso de 93. La mediana de duración de la AVM fue de 10 días y el 41,3% de los pacientes intubados requirió ventilación en decúbito prono. La traqueotomía percutánea se realizó en 14 pacientes. Acerca de las complicaciones, 52 pacientes desarrollaron insuficiencia renal aguda; la infección más frecuente fue la bacteriemia asociada a catéter seguido de neumonía asociada a ventilador (NAV). La mortalidad global fue del 68,1% (n=124), la mediana de tiempo de internación en la UCI fue de 11 días y de estancia hospitalaria total de 12 días. Las variables que se asociaron con mayor mortalidad fueron: APACHE II, NEWS 2, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al egreso de UCI e insuficiencia renal aguda.

**Discusión:** Este estudio demuestra que el porcentaje de pacientes con SDRA grave y requerimiento de AVM fue muy alto, asociándose a una elevada mortalidad. Asimismo, podemos afirmar que los scores APACHE II y NEWS 2, así como una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> final inferior a 100 y el desarrollo de insuficiencia renal aguda durante la internación, presentan una significancia estadística en modelos de regresión logística binaria como factores predictivos de muerte en la UCI. Estos resultados avalan la utilidad de dichas variables para predecir mortalidad en nuestra población de pacientes graves con

COVID-19, sumado a su importancia para optimizar la utilización de los recursos de la UCI.

**Conclusiones:** Nuestro estudio proporciona experiencias iniciales respecto a las características clínicas y evolución de pacientes críticos afectados por COVID-19. La mortalidad en nuestro estudio fue alta, e identificamos como factores de mal pronóstico, a los scores APACHE II y NEWS 2, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al final de la internación en la UCI baja y el desarrollo de insuficiencia renal aguda durante la internación, comportándose como predictores de mortalidad en la UCI.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; UCI; SDRA.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 o COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) está causada por el coronavirus 2 del síndrome de distrés respiratorio del adulto o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) (1) (2) (3) identificado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, a través del hisopado nasofaríngeo de un paciente afectado (4).

El 3 de marzo de 2020, sesenta y cuatro días después de la notificación del primer suceso en China, se confirmó un caso en Argentina. Desde entonces, el número aumentó drásticamente. En diciembre de 2020, el Ministerio de Salud de nuestro país reportó un total de 1.583.927 personas con diagnóstico confirmado, 3.313 pacientes internados en unidades de cuidados intensivos (UCI's) y un total de 42.650 fallecidos por COVID-19 (5).

Una de las principales características del nuevo virus es su rápida transmisión, su alta contagiosidad y su potencial severidad, lo cual ha resultado en la caracterización de la infección como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 (1) . El virus se transmite por vía aérea o contacto con mucosas y su capacidad infectiva es alta, ya que los individuos portadores pueden contagiar durante su estado asintomático. Tras una fase variable de incubación, que oscila entre 3 y 10 días, se manifiesta con síntomas respiratorios en la mayoría de los casos. Alrededor del 80% de los pacientes desarrolla un cuadro con escasos síntomas, o incluso asintomático, mientras que el 20% restante presenta neumonía bilateral asociado a una respuesta inflamatoria sistémica con elevación de marcadores inflamatorios y en algunos casos, insuficiencia respiratoria aguda (1, 6-8). La producción exagerada de estas citoquinas

ocasiona la denominada “cascada citocínica” y da lugar a una respuesta hiperinflamatoria, aparentemente responsable del cuadro de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (7, 8). La COVID-19 se asocia, además, a otras manifestaciones clínicas menos frecuentes y más tardías, como fenómenos trombóticos (arteriales y venosos), miocarditis, fibrosis pulmonar, entre otras.

De los pacientes hospitalizados con COVID-19 a nivel mundial, el porcentaje que requirió internación en las UCI’s ha variado entre el 5 y el 32% (1, 2), contando con información limitada respecto a la incidencia y características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con enfermedad grave (2). En éstos, la COVID-19 puede presentarse con dificultad respiratoria aguda, shock séptico y falla multiorgánica, fundamentalmente como insuficiencia renal aguda y disfunción cardíaca (9). Las tasas de letalidad de los pacientes críticos con COVID-19 más elevadas se observaron en mayores de 60 años y en aquellos con enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, inmunosupresión, obesidad y cáncer.

Respecto al SDRA por COVID-19, si bien la evolución y las características fisiopatológicas son comunes al SDRA de otra etiología, puede tener algunos elementos característicos. En primer lugar, la expresión clínica tardía (aproximadamente entre el 6<sup>to</sup> y el 7<sup>mo</sup> día de iniciada la sintomatología), a diferencia de las neumonías bacterianas y virales habituales en las que el compromiso pulmonar ocurre más rápidamente. En segundo lugar, las manifestaciones tomográficas con patrón de vidrio esmerilado con afección bilateral, multilobar y de distribución predominante en zonas periféricas (10). Aunque puede cumplir con la definición de SDRA de Berlín, la neumonía por COVID-19 es una enfermedad específica con fenotipos peculiares. Su principal característica es la

disociación entre la gravedad de la hipoxemia y el mantenimiento de una mecánica respiratoria relativamente buena. Se ha planteado la hipótesis que los diferentes patrones de COVID-19 dependerían de la interacción entre tres factores: la gravedad de la infección y la presencia de comorbilidades, la respuesta ventilatoria del paciente a la hipoxemia, y el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la admisión hospitalaria (10, 11). Esto conduciría al desarrollo de dos “fenotipos” primarios: *Tipo L*, caracterizado por baja elastancia pulmonar (es decir, alta compliance), baja relación ventilación-perfusión, bajo peso pulmonar y baja reclutabilidad; y *Tipo H*, alta derivación derecha a izquierda (shunt), alta elastancia pulmonar (baja compliance), alto peso pulmonar y alta capacidad de reclutamiento. Esta caracterización tendría implicancias pronósticas y terapéuticas (11). Un escenario que le conferiría mayor gravedad a la neumonía por COVID-19 y al SDRA se relaciona con la aparición de fenómenos tromboembólicos pulmonares.

En nuestro país se registraron, hasta la fecha, cuatro olas de contagios de COVID-19. El avance en la vacunación y la aparición de variantes menos letales determinó que las características entre una y otra fueran cambiando (12). La primera ola se extendió desde el 1<sup>ero</sup> de agosto al 30 de noviembre de 2020 (122 días), se reportaron un total de 1.250.733 contagios y 35.864 fallecidos, con una tasa de letalidad del 2,85% (cifra que se encontraba dentro del promedio internacional según la OMS), sin vacunas disponibles en ese momento. La segunda ola, desde el 15 de marzo al 30 de julio de 2021 (138 días), contó con 2.751.849 infectados y 52.623 fallecidos, con una tasa de letalidad más baja, del 1,91%; un gran avance fue el inicio de la vacunación. Al término de ésta segunda ola el 56,83% de la población tenía una dosis aplicada y el 16,38%, dos dosis. La tercera ola,

que se extendió desde el 20 de diciembre de 2021 al 25 de enero de 2022 (36 días), reportó un total de 2.585.000 contagios y una caída abrupta de la mortalidad con 2.352 fallecidos y una tasa de letalidad del 0,09%. Finalmente, la cuarta ola se extendió desde el 10 de abril hasta el 21 de septiembre de 2022. En esta etapa hubo predominantemente casos leves, la mayoría de los internados y fallecidos fueron personas sin vacunación o con vacunación incompleta. El descenso de la mortalidad estuvo directamente relacionado con el avance de la vacunación en la población, que alcanzó una cobertura completa (2 dosis) del 82,5% y del 73,5% con el primer refuerzo (5).

La epidemiología, presentación clínica, complicaciones y evolución fue muy variable entre regiones de todo el mundo. Contar con información de nuestro medio tiene una importancia capital para evaluar y eventualmente modificar los procesos de atención de este grupo de pacientes. Por lo que la caracterización de la atención de pacientes con COVID-19 grave en una UCI polivalente de un hospital de alta complejidad del subsector público de salud de un país de Sudamérica como la Argentina, es muy relevante.

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas y evolución de una serie de casos consecutivos de pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio admitidos a una UCI de un hospital de tercer nivel de complejidad en Argentina y analizar predictores de mortalidad en la UCI.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño**

Estudio descriptivo-analítico, observacional, unicéntrico, de corte transversal; que incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años ingresados de manera consecutiva a la UCI desde el 15 de julio hasta el 31 de diciembre del año 2020 (cinco meses y medio, periodo correspondiente a la primera ola de contagios) con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante la técnica RT-PCR de muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo y/o secreciones respiratorias, según las especificaciones de los laboratorios de referencia donde se realizaron las determinaciones (laboratorio del Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario “CEMAR” y laboratorio del Hospital Eva Perón de Granadero Baigorria).

Los datos se recogieron prospectivamente y se almacenaron de manera manual digitalizada en una base de datos centralizada a partir de las dos fuentes de obtención de los mismos, a saber: historias clínicas y sistema informatizado del laboratorio del Hospital.

### **Población y muestreo**

***Criterios de Inclusión:*** Pacientes mayores de 18 años de edad que fueron admitidos a la UCI del Hospital Eva Perón de Granadero Baigorria con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante técnica de RT-PCR.

**Criterios de Exclusión:** Pacientes que presentaron RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa al ingreso y aquellos con un periodo de internación en la UCI menor o igual a 24 horas.

## **Variables**

Se registraron variables demográficas, de gravedad (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, APACHE II) y *National Early Warning Score 2* (NEWS 2), nivel de disfunción orgánica al ingreso (*Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA Score), comorbilidades (sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica e inmunodepresión) y tratamiento instituido (antibióticos, plasma de convaleciente, antivirales, corticoesteroides). Además, se recabaron variables relacionadas con la asistencia ventilatoria y la oxigenación, necesidad de asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVM), oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo (CNAF), ventilación no invasiva (VNI), pH arterial, presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) y relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Asimismo, se examinaron variables de laboratorio como recuento de leucocitos, plaquetas, enzimas (lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinfosfoquinasa (CPK), creatinina, lactato, ferritina, proteína C reactiva (PCR), interleuquina-6 (IL-6), procalcitonina (PCT), dímero D, troponina T y pro-BNP. Se compararon las variables relacionadas con la oxigenación, al inicio y fin de la hospitalización en la UCI.

Este estudio no afectó las decisiones terapéuticas que fueron tomadas por el equipo profesional a cargo de los pacientes y las determinaciones de laboratorio formaron parte de la rutina de ingreso a la UCI.

## Definiciones

- a) *Síndrome de distrés respiratorio agudo grave*: Para su definición se adoptaron los criterios de Berlín (13).
- b) *Sobrepeso/Obesidad*: Debido a que el peso y talla reales no siempre están disponibles al ingreso ni durante la estancia del paciente en la UCI y que frecuentemente no es posible obtener el peso autoestimado por el paciente, que para definir sobrepeso/obesidad se empleó la estimación visual subjetiva que sigue siendo el método más utilizado debido a su aceptable intervalo de error ( $\pm 5$  kg de peso,  $\pm 5$  cm de talla y  $\pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup>) (14).
- c) *Hipertensión Arterial*: Se definió según criterios de la OMS (15).
- d) *Diabetes Mellitus*: Se tomaron para definirla, los criterios de la OMS (16).
- e) *Escores (APACHE II-SOFA)*: Se calcularon al ingreso del paciente a la UCI, utilizando el software SATI-Q.
- f) *NEWS 2*: Fue calculado de forma manual al ingreso del paciente a la UCI (17).
- g) *COVID-19 grave*: Se definió de esta manera a aquellos pacientes con diagnóstico de COVID-19 y necesidad de ingreso a la UCI.

## Análisis Estadístico

Se analizaron los datos utilizando el programa SPSS PASW Statistics® (IBM Corporation, NY, Estados Unidos). Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Dadas las características del mismo, no se efectuó cálculo del tamaño muestral, por lo cual el tamaño de la muestra es igual al número de pacientes ingresados durante

el período contemplado. Las variables cualitativas fueron representadas como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas, como medias y desviaciones estándares o, en caso de distribuciones asimétricas, en medianas y rango intercuartílico (p25-p75). Las medias de 2 grupos (evolución favorable y muerte) se compararon con la prueba de la t de Student para factores independientes o con la prueba de la U de Mann-Whitney, dependiendo si la distribución de la variable presentó características simétricas o asimétricas, respectivamente. Para la comparación de proporciones se empleó la prueba de  $\chi^2$  o test  $\chi^2$  de tendencia lineal o prueba exacta de Fisher. En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de  $p$  fuera  $\leq 0,05$  y se determinaron intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para expresar la fuerza de la asociación en las comparaciones de las diversas variables con la mortalidad en la UCI. En el modelo se incluyeron aquellas variables que resultaron significativas previamente en un análisis de regresión univariante, considerando la posible colinealidad de las mismas. Para las variables resultantes en el modelo se calcularon las *odds ratio* (OR) y los IC 95%.

### **Consideraciones Éticas**

Este estudio se llevó a cabo con la aprobación del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Escuela “Eva Perón”. Para proteger la confidencialidad de los pacientes se reemplazó el nombre y apellido por un código alfanumérico. Esta información sólo fue manejada por los autores y por ningún motivo, estuvo en conocimiento de personas ajenas al estudio. Se prescindió del consentimiento informado, debido al carácter

puramente observacional del estudio y no se realizaron intervenciones relacionadas con el mismo. Se respetaron los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

La figura 1 muestra el flujograma de incorporación de pacientes al estudio, en el periodo de tiempo comprendido entre el 15 de julio y 31 de diciembre del año 2020, donde quedaron 182 pacientes incluidos.

La mediana de edad observada fue de 55 años (61-46) y el 76,4% (n=139) de los pacientes ingresados fueron hombres. El 88,4% presentó al menos 1 comorbilidad, siendo el sobrepeso/obesidad la más frecuente, afectando al 67% de los pacientes (n=122); seguido de hipertensión arterial (39%) y, en tercer lugar, diabetes mellitus (34,6%).

El 40,1% (n=73) de los pacientes fueron derivados desde otros efectores hospitalarios. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y la admisión hospitalaria fue de 5 días (8-4); mientras que la mediana de tiempo entre el inicio de síntomas y el ingreso a la UCI fue de 8 días (11,5-5).

En la admisión a la UCI la linfopenia fue observada en el 71,9% (n=131) de los pacientes. La mayoría de ellos presentó elevación de biomarcadores como IL-6, LDH, NT pro-BNP, troponina T y ferritina.

Un total de 150 pacientes (82,4%) requirió intubación endotraqueal y AVM, con una mediana de  $PaO_2/FiO_2$  al ingreso de 93 (121-71). La totalidad de los pacientes que requirió AVM cumplió con los criterios de Berlín para definición de SDRA.

Respecto a la ventilación mecánica no invasiva, 16 pacientes fueron tratados con oxigenoterapia por CNAF; dos de ellos como única terapia ventilatoria, mientras que los 14 pacientes restantes fueron vinculados posteriormente a AVM. Se registraron tres pacientes que recibieron VNI, en la totalidad de los casos, post extubación. Los 30

pacientes que no se vincularon a AVM recibieron oxigenoterapia por máscara reservorio y/o cánula nasal de oxígeno a bajo flujo.

La mediana de duración de la AVM fue de 10 días (14-6) y el 41,3% de los pacientes intubados (n=62) requirió ventilación en decúbito prono. Ningún paciente recibió terapia con Membrana de Oxigenación Extracorpórea. La traqueotomía percutánea se realizó en un total de 14 pacientes, con una mediana de tiempo desde el ingreso a la UCI y la realización de la misma de 18 días.

En relación al tratamiento antibiótico empírico inicial, en 141 pacientes (78,7%) se utilizó ampicilina-sulbactam en asociación con claritromicina. Con respecto de la utilización de corticoesteroides, se empleó dexametasona a dosis de 6 mg/día en 181 pacientes, con una duración media del tratamiento de 7 días. Un total de 31 pacientes recibió plasma de convalecientes, con una mediana de tiempo de 6 días desde el ingreso a la UCI hasta su administración. Ningún paciente recibió tratamiento antiviral.

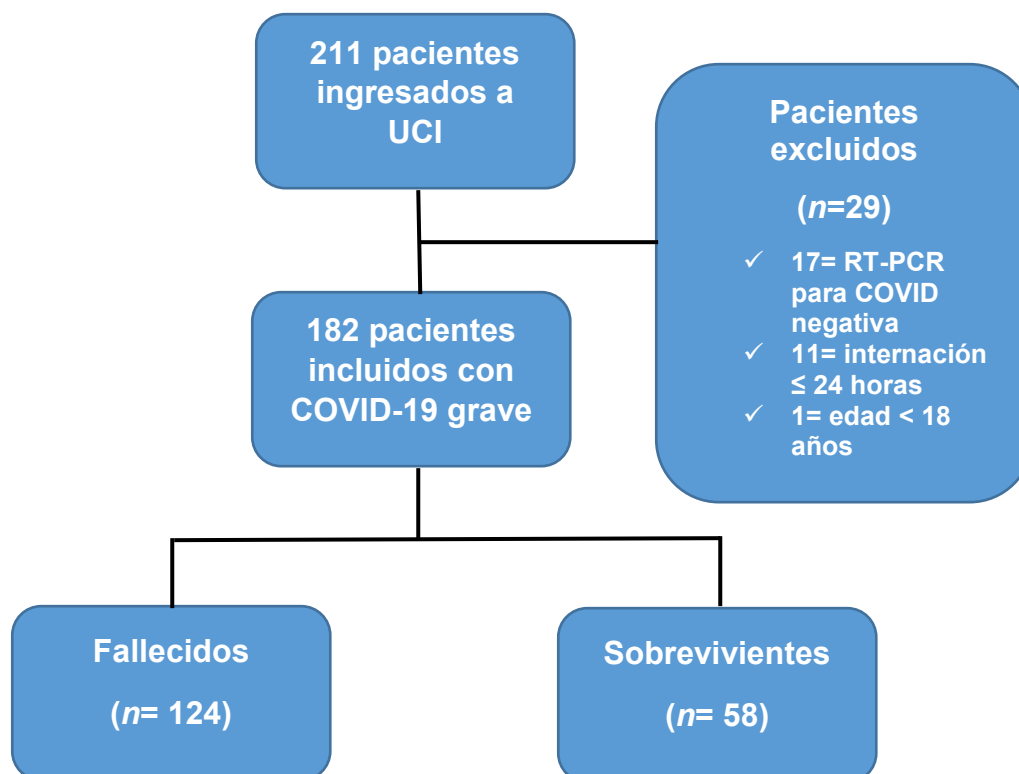
Acerca de las complicaciones, 52 pacientes (28,5%) desarrollaron insuficiencia renal aguda durante la internación en la UCI, mientras que el 48% de ellos requirió terapia de reemplazo renal con hemodiálisis (n=25). En relación a las infecciones intrahospitalarias, la más frecuente fue la bacteriemia asociada a catéter que se observó en el 21,3% (n=39) de los pacientes. Los principales microorganismos involucrados fueron, en primer lugar, *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas y *Staphylococcus epidermidis*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*. La segunda infección en frecuencia fue la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), presente en el 13,1% (n=24). En este caso, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los principales microorganismos aislados; seguidos de *Serratia marcescens*.

La mortalidad global fue del 68,1% (n=124), la mediana de tiempo de internación en la UCI fue de 11 días (14-7), mientras que la de estancia hospitalaria total, fue de 12 días (18-9).

En la tabla 1 se pueden observar las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio, según su evolución en la UCI. En la tabla 2 los resultados analíticos obtenidos al momento de la admisión a la UCI. En la tabla 3 se muestran las variables ventilatorias estudiadas, incluidas la gasometría arterial al ingreso y egreso de la UCI. En la tabla 4 se refleja la terapéutica instaurada, las complicaciones asociadas a la internación en la UCI, y los resultados clínicos según la evolución.

Respecto al modelo de regresión logística binaria multivariado, la elección de las variables se realizó en base a los resultados del modelo univariado y la colinealidad de las mismas. La variable “ventilación mecánica” fue excluida del análisis ya que el resultado arroja una separación exacta, es decir, de los pacientes que no recibieron ventilación mecánica, el 100% sobrevivió. Las variables que se asociaron con mayor mortalidad fueron: APACHE II, NEWS 2, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al egreso de la UCI e insuficiencia renal aguda (tabla 5).

Figura 1. Algoritmo de flujo de incorporación de pacientes al estudio.



UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa.

Tabla 1. Características generales de los pacientes según su evolución en UCI.

	Fallecidos n = 124 (68,2%)	Sobrevivientes n = 58 (31,8%)	Valor p
<b>Datos demográficos</b>			
Sexo masculino, n (%)	93 (75)	46 (79,3)	0,578
Edad, mediana (RI)	57 (62-49)	51 (60-43)	<b>0,001</b>
<b>Mediana de Scores (RI)</b>			
APACHE II	12 (18-9,5)	8 (11-6)	<b>&lt;0,001</b>
SOFA	5 (8-4)	3 (4-3)	<b>&lt;0,001</b>
NEWS 2	10 (14,5-9)	8 (9-5)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Comorbilidades, n (%)</b>			
Sobrepeso/ Obesidad	87 (70,2)	35 (60,3)	0,236
Hipertensión Arterial	57 (46)	14 (24,1)	<b>0,006</b>
Diabetes mellitus	47 (37,9)	16 (27,6)	0,186
EPOC	4 (3,2)	2 (3,4)	1,000
Tabaquismo	18 (14,5)	6 (10,3)	0,491
Insuficiencia cardiaca	5 (4)	0 (0)	0,179
Cardiopatía isquémica	5 (4)	2 (3,4)	1,000
Inmunosupresión	12 (9,7)	1 (1,7)	0,065
Enfermedad renal crónica	6 (4,8)	1 (1,7)	0,433
Días síntomas-UCI, mediana (RI)	8 (12-5)	6,5 (10,5-4)	<b>0,001</b>
Shock al ingreso, n (%)	39 (31,5)	7 (12,1)	<b>0,006</b>
SDRA grave, n (%)	86 (69,4)	23 (39,7)	<b>&lt;0,001</b>

Valor p: nivel de significación; RI: rango intercuartílico; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; NEWS 2: National Early Warning Score; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; UCI: unidad de cuidados intensivos; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

**Tabla 2.** Resultados analíticos al ingreso a UCI según su evolución en la misma.

	<b>Fallecidos n = 124 (68,2%)</b>	<b>Sobrevivientes n = 58 (31,8%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Medianas (RI)</b>			
Leucocitos, por mm <sup>3</sup>	11900 (16550-7950)	10200 (13300-7800)	0,158
Linfocitos, por mm <sup>3</sup>	730 (1000-485)	755 (1150-520)	0,375
Plaquetas, por mm <sup>3</sup>	233500 (333500-171000)	264500 (317000-201000)	0,290
PCR, mg/dl	10,2 (17,8-5,9)	11,3 (15,2-6)	0,722
Procalcitonina, ng/ml	0,2 (0,6-0,1)	0,1 (0,6-0,08)	0,100
Interleukina 6, pg/ml	39 (141-14,5)	23,5 (95-11)	0,181
Lactato sérico, mmol/l	2,2 (2,7-1,7)	2,1 (2,7-1,6)	0,344
Creatinina sérica, mg/dl	0,9 (1,2-0,7)	0,7 (0,9-0,6)	<b>0,027</b>
Lactato deshidrogenasa, UI/l	550 (688-405)	412 (551-288)	<b>&lt;0,001</b>
Creatín fosfoquinasa, mcg/l	142 (349,5-70,5)	121 (153-64)	<b>0,018</b>
Ferritina, ng/ml	1913 (2609-1081)	1662 (2773-861)	0,457
Dimero D, µg/ml	1,1 (3,1-0,5)	0,9 (1,9-0,4)	0,232
NT pro-BNP, pg/ml	358,4 (755,6-147)	165 (546-49)	<b>0,005</b>
Troponina T, ng/ml	1,4 (5-1)	5 (7-1,2)	<b>0,011</b>

UCI: unidad de cuidados intensivos; Valor p: nivel de significación; RI: rango intercuartílico; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NT pro-BNP: Pro péptido natriurético cerebral N-terminal.

**Tabla 3.** Parámetros de ventilación mecánica, gasometría y terapias ventilatorias según la evolución de los pacientes en la UCI.

	<b>Fallecidos n = 124 (68,2%)</b>	<b>Sobrevivientes n = 58 (31,8%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Mediana (RI)</b>			
<b>Gasometría al Ingreso</b>			
PaO <sub>2</sub> , mmHg	74 (93-58)	76,5 (95-67)	0,155
FO <sub>2</sub> , %	100 (100-70)	70 (90-70)	<b>&lt;0,001</b>
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	38 (46,5-33)	35 (39-36)	<b>0,035</b>
Ph	7,38 (7,43-7,28)	7,41 (7,44-7,37)	<b>0,016</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	85,5 (111-68)	100 (140-85)	<b>0,001</b>
<b>Gasometría al Egreso</b>			
PaO <sub>2</sub> , mmHg	80 (95-63,5)	92,5 (112-76)	<b>0,004</b>
FiO <sub>2</sub> , %	80 (100-50)	40 (50-40)	<b>&lt;0,001</b>
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	48 (62-40)	38,5 (45-34)	<b>&lt;0,001</b>
Ph	7,34 (7,40-7,24)	7,41 (7,44-7,39)	<b>&lt;0,001</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	105 (169-68)	229,5 (260-168)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ventilación Mecánica</b>			
AVM, n (%)	124 (100)	26 (44,8)	<b>&lt;0,001</b>
Días AVM, mediana (RI)	10 (14-7)	9 (11-6)	0,530
CNAF, n (%)	11 (8,9)	5 (8,6)	1,000
VNI, n (%)	1 (0,8)	2 (3,4)	0,239
<b>Terapias ventilatorias</b>			
Decúbito prono, n (%)	53 (42,7)	9 (15,5)	<b>&lt;0,001</b>
Traqueotomía, n (%)	10 (8,1)	4 (6,9)	1,000
Días hasta traqueotomía, mediana (RI)	18 (21-14)	20 (21-19)	0,390

Valor p: nivel de significación; RI: rango intercuartílico; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono; AVM: asistencia ventilatoria mecánica; CNAF: cánula nasal de alto flujo de oxigenoterapia; VNI: ventilación no invasiva.

**Tabla 4.** Tratamientos, complicaciones y resultados clínicos según la evolución en la UCI.

	<b>Fallecidos n = 124 (68,2%)</b>	<b>Sobrevivientes n = 58 (31,8%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Tratamiento</b>			
Corticoides, n (%)	124 (100)	57 (98,3)	0,319
Antibióticos empíricos, n (%)	123 (99,2)	56 (96,6)	0,239
Plasma de convalescente, n (%)	22 (17,7)	11 (19)	0,839
<b>Complicaciones en UCI</b>			

Neumonía asociada a ventilador, n (%)	19 (15,3)	5 (8,6)	0,248
Bacteriemia intrahospitalaria, n (%)	29 (23,4)	9 (15,5)	0,247
Insuficiencia renal aguda, n (%)	47 (25,8)	5 (2,7)	<b>&lt;0,001</b>
Terapia de reemplazo renal-hemodiálisis, n (%)	22 (17,7)	3 (5,2)	<b>0,022</b>
<b>Resultados</b>			
Días en UCI, mediana (RI)	9 (13-5)	6 (11-3)	<b>0,001</b>
Días en el hospital, mediana (RI)	11 (16-7)	7 (13-5)	<b>&lt;0,001</b>

Valor p: *nivel de significación*; UCI: *unidad de cuidados intensivos*; RI: *Rango Intercuartílico*.

**Tabla 5.** Resultados del modelo de regresión logística para evaluar la capacidad predictiva de las diversas variables en la evolución a muerte dentro de la UCI.

<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
APACHE II	1,163	1,031-1,312	<b>0,014</b>
NEWS 2	1,435	1,094-1,883	<b>0,009</b>
Hipertensión Arterial	2,941	0,831-10,407	0,094
Prono	2,879	0,717-11,553	0,136
LDH	1,001	0,998-1,004	0,526
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> al ingreso	1,007	0,997-1,016	0,160
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> al egreso	0,983	0,974-0,991	<b>&lt;0,001</b>
Shock al ingreso	1,017	0,180-5,729	0,985
IRA	14,117	2,576-77,361	<b>0,002</b>

Valor p: *nivel de significación*; OR: *odds ratio*; IC: *intervalo de confianza*; APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*; NEWS 2: *National Early Warning Score*; LDH: *lactato deshidrogenasa*; PaFi: *presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno*; IRA: *insuficiencia renal aguda*. UCI: *Unidad de Cuidados Intensivos*.

## DISCUSION

Este estudio, diseñado para evaluar las características clínico-demográficas y evolución de una serie de pacientes críticos con infección confirmada por COVID-19 al ingresar en una UCI polivalente de Argentina durante la primera ola de la pandemia, muestra que el porcentaje de pacientes con SDRA grave y requerimiento de AVM fue muy alto, asociándose a una elevada mortalidad. Asimismo, podemos afirmar que los scores APACHE II y NEWS 2, así como una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> final inferior a 100 y el desarrollo de insuficiencia renal aguda durante la internación, presentan significancia estadística en modelos de regresión logística binaria como factores predictivos de muerte en la UCI. Estos resultados avalan la utilidad de dichas variables para predecir mortalidad en nuestra población de pacientes graves con COVID-19, sumado a su importancia para optimizar la utilización de los recursos de la UCI.

La mediana de edad fue de 55 años, algo más baja que en otros reportes nacionales e internacionales, donde ésta se sitúa entre los 60 y 65 años (1, 4, 18, 19). La mayoría de los pacientes ingresados fueron hombres (76,4%), al igual que en otras publicaciones (1, 18, 20-22). En coincidencia con lo reportado por Estenssoro *et al.* (91,7%)(18) y por Wang *et al.* (72%)(23), en esta cohorte de pacientes el 88,4% presentó al menos una comorbilidad, siendo el sobrepeso/obesidad la más prevalente (aunque, sorprendentemente, no estuvo asociada a un aumento en la mortalidad); seguido de hipertensión arterial y diabetes mellitus, de manera similar a otros informes (4, 23, 24). Con excepción de la hipertensión arterial que en nuestra cohorte sí demostró ser un factor de riesgo para mortalidad, el resto no estuvo asociada, de manera independiente, a dicho riesgo. Diversos estudios concluyeron que el número de comorbilidades se comporta

como un marcador pronóstico, pero no así las comorbilidades de manera aisladas (1, 18, 22, 25).

En contraste con nuestros hallazgos, Yang *et al.* (4) y Plotnikow *et al.* (1) reportan que el score APACHE II no logró discriminar a los pacientes según la severidad en relación a la mortalidad, sin encontrar diferencias entre fallecidos y sobrevivientes. No obstante, aquí pudimos demostrar que tanto el score APACHE II (al igual que otras publicaciones (2, 18)), como el NEWS 2 sí presentaron diferencias entre ambos grupos, asociándose a mayor mortalidad en el modelo de regresión logística.

La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y la admisión hospitalaria fue de 5 días, mientras que la mediana de tiempo entre el inicio de síntomas y el ingreso a la UCI fue de 8 días, en coincidencia con otros reportes (18, 24, 26).

Respecto a las alteraciones hemodinámicas, nuestro estudio destaca la importancia de la disfunción cardiovascular. El requerimiento de vasopresores al ingreso fue frecuente y se asoció a mayor mortalidad, incluso con valores de lactato sérico de 2 mmol/L o menos, siendo considerado por otros autores como un predictor de mortalidad (18, 27, 28).

Los hallazgos de laboratorio que observamos con mayor frecuencia fueron la linfopenia, así como la elevación de los siguientes biomarcadores inflamatorios: ferritina, LDH, NT-pro BNP y troponina T, al igual que en otras publicaciones (18, 24, 26). A pesar de encontrar diferencias estadísticamente significativas en el valor de LDH y NT-pro BNP entre los pacientes fallecidos y sobrevivientes, ninguno demostró comportarse como factor de riesgo para mortalidad en el análisis de regresión logística binaria, donde se ajustaron las diversas variables evaluadas. Sin embargo, todos los parámetros

bioquímicos fueron expresados y manipulados como variables continuas, pudiendo llegar a existir diferencias si las mismas se hubiesen trabajado como variables categóricas.

Respecto a los parámetros gasométricos y ventilatorios, pudimos observar que los sujetos de nuestra cohorte presentaron una reducción en la  $PaO_2/FiO_2$  al ingreso hospitalario de manera similar a la descrita en estudios de pacientes con COVID-19 de Italia, Francia, España y Estados Unidos (21, 22, 26, 29); lo que determinó que un elevado porcentaje de pacientes requiera AVM (82,4%). Si bien dicha proporción es más alta que la reportada en Wuhan (24), existe coincidencia con otros estudios nacionales e internacionales (4, 21, 22, 26, 30). Todos los pacientes fueron ventilados de acuerdo a las guías actuales de manejo de SDRA (31), y sólo 30 de ellos pudieron ser tratados exclusivamente con oxigenoterapia por máscara reservorio y/o cánula nasal de oxígeno a bajo flujo.

Refiriéndonos a la ventilación mecánica no invasiva, al igual que en la mayoría de los países afectados por la pandemia (22, 24), estuvo limitada a unos pocos pacientes que recibieron oxigenoterapia por CNAF y VNI post extubación. Esta conducta terapéutica estuvo limitada en muchos casos para asegurar la bioseguridad del personal sanitario, procurando disminuir el riesgo de aerosolización asociado a dichas prácticas, en un contexto de falta de evidencia sobre la utilidad de dichas técnicas en el manejo de este grupo de pacientes.

La mediana de días de AVM fue de 10, similar a la de reportes de la región de Lombardía, Italia, así como en Francia y España (21, 22, 30). Sin embargo, resulta ser inferior al periodo de tiempo registrado en algunas regiones de Estados Unidos, donde la mediana asciende a 18 días (26). La ventilación en decúbito prono, que está asociada a mejores

resultados en el manejo del SDRA (32), fue utilizada en un alto porcentaje de nuestros pacientes ventilados (41,3%), tal como sucedió en otros estudios sobre COVID-19 (28, 33). Esta práctica fue más frecuente en pacientes fallecidos, probablemente reflejando su empleo en aquellos más severamente afectados. Ningún paciente se pudo conectar a ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) por falta de disponibilidad del recurso en nuestra UCI y la imposibilidad de trasladarlos a otra institución.

Sobre las traqueotomías percutáneas, las mismas se realizaron generalmente en pacientes con AVM prolongada, con una mediana de tiempo de AVM de 18 días. El promedio de traqueotomías percutáneas en pacientes críticos por COVID-19 a nivel mundial osciló entre el 36% al 53%, de acuerdo con la literatura disponible (34-36). En relación a este punto, cabe mencionar que en nuestra población el porcentaje fue inferior.

Al igual que en otros estudios, los pacientes de nuestra cohorte recibieron corticoides y antibióticos empíricos, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre fallecidos y sobrevivientes en el análisis de regresión logística, debido a que casi la totalidad de los mismos recibió estos medicamentos. Durante la primera mitad del estudio, en concordancia con las recomendaciones sanitarias, se administró plasma de convalecientes a un total de 33 pacientes. Sin embargo, dicha práctica quedó en desuso luego de contar con evidencia científica que no demostró beneficios (37).

La insuficiencia renal aguda es una complicación muy frecuente en pacientes críticos con COVID-19, asociándose a peor pronóstico en pacientes ventilados (38, 39). La misma estuvo presente en el 28,5% de nuestra serie, observándose una diferencia significativa en los valores de urea y creatinina séricas entre los pacientes fallecidos y sobrevivientes,

comportándose como un fuerte predictor independiente de muerte en la UCI. Esto coincide con diversas publicaciones sobre COVID-19 a nivel mundial (38, 39).

En relación a las complicaciones infecciosas, y en concordancia con otros reportes (18, 24), la bacteriemia por bacilos Gram negativos asociada a catéter venoso central fue la más prevalente, seguida de NAV, observándose con mayor frecuencia entre los pacientes fallecidos.

Varios reportes informaron diferentes porcentajes de mortalidad entre los pacientes que requirieron UCI, desde el 16% (23) hasta el 78% (40). En este estudio, se registró un 68,1% de mortalidad, cifra que concuerda con un gran número de publicaciones. A diferencia de los hallazgos de Zhou *et al.* (40) y Plotnikow *et al.* (1), quienes encontraron que el riesgo de mortalidad en UCI aumenta con la edad y el número de comorbilidades, los pacientes que fallecieron de nuestra cohorte fueron aquellos con scores APACHE II y NEWS 2 al ingreso elevados, así como los que presentaron una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> final inferior a 100 y los que desarrollaron insuficiencia renal aguda, comportándose como predictores de mortalidad en la UCI según el análisis de regresión logística binaria.

Este estudio presenta varias limitaciones. Primero, aunque los datos se registraron prospectivamente, el diseño fue retrospectivo. En segundo lugar, no se incluyó en la base de datos información más detallada, como por ejemplo parámetros de ventilación mecánica, variables imagenológicas, uso de bloqueantes neuromusculares, entre otras. En último lugar, el análisis se limitó al período de tiempo correspondiente a la primera ola de la pandemia, no pudiendo contar con información a posteriori sobre el manejo de este grupo de pacientes.

## **CONCLUSIONES**

Nuestro estudio proporciona experiencias iniciales respecto a las características clínicas y evolución de pacientes críticos afectados por COVID-19 internados en una UCI de un hospital de tercer nivel de complejidad de Argentina. La mortalidad en la misma fue alta, e impresiona estar en relación a la severidad del cuadro respiratorio y la necesidad de AVM. Identificamos como factores de mal pronóstico, a los scores APACHE II y NEWS 2, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al final de la internación en la UCI baja y a la presencia de insuficiencia renal aguda durante la internación, comportándose como predictores de mortalidad en la UCI con significancia estadística. Toda esta información ayudará a mejorar el manejo de estos pacientes y optimizar la utilización de los recursos de la UCI.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plotnikow GA, Matesa A, Nadur JM, Alonso M, Nunez II, Vergara G, et al. Characteristics and outcomes of patients infected with nCoV19 requiring invasive mechanical ventilation in Argentina. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2020;32(3):348-53.
2. 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. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(5):475-81.
3. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020.
4. Carboni Bisso I, Huespe I, Lockhart C, Massó A, Gonzalez Anaya J, Hornos M, et al. Clinical characteristics of critically ill patients with COVID-19. *Medicina*. 2021;81(4):527-35.
5. Ministerio de Salud Argentina - Reporte de casos COVID-19 Diciembre 2020.pdf. URL: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/30-12-20-reporte-vespertino-covid-19.pdf>. [31.12.20].
6. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. 2020;369:m1996.
7. Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. 2020;9(9).

8. Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Medicina clinica*. 2020;155(4):159-61.
9. Organización Panamericana de la S. [Summary of Evidence and Recommendations: Guidelines for Care of Critically Ill Adult Patients with COVID-19 in the Americas Sintese de evidencia e recomendacoes: guia para o cuidado de pacientes adultos em estado critico com COVID-19 nas Americas]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2021;45:e128.
10. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive care medicine*. 2020;46(6):1099-102.
11. Giustivi D, Bottazzini F, Belliato M. Respiratory Monitoring at Bedside in COVID-19 Patients. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(21).
12. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina. Instituto de Biotecnología del Noroeste Argentino (NOA). URL: <https://inbionatec.conicet.gov.ar/analisis-de-datos-covid-19/>. [09.06.21]
13. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama*. 2012;307(23):2526-33.
14. Estimación subjetiva del peso y talla de los pacientes de UCI. Medidas poco aconsejables Subjective estimation of patient weight and height in the ICU. Non-

advisable measures. *medicina intensiva*. URL: [www.elsevier.es/medintensiva](http://www.elsevier.es/medintensiva). [2013; 37(1):50-57]. .

15. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Organización Mundial de la Salud.

16. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Organización Mundial de la Salud.

17. Kostakis I, Smith GB, Prytherch D, Meredith P, Price C, Chauhan A, et al. Impact of the coronavirus pandemic on the patterns of vital signs recording and staff compliance with expected monitoring schedules on general wards. *Resuscitation*. 2021;158:30-8.

18. Estenssoro E, Loudet CI, Rios FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021;9(9):989-98.

19. Huespe IA, Marco A, Prado E, Bisso IC, Coria P, Gemelli N, et al. Changes in the management and clinical outcomes of critically ill patients without COVID-19 during the pandemic. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2021;33(1):68-74.

20. Bastos GAN, Azambuja AZ, Polanczyk CA, Graf DD, Zorzo IW, Maccari JG, et al. Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with COVID-19 hospitalized in Southern Brazil. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2020;32(4):487-92.

21. Contou D, Cally R, Sarfati F, Desaint P, Fraisse M, Plantefeve G. Causes and timing of death in critically ill COVID-19 patients. *Critical care*. 2021;25(1):79.

22. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020;323(16):1574-81.
23. 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.
24. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Critical care*. 2020;24(1):394.
25. Lopez MG, Chiner-Oms A, Garcia de Viedma D, Ruiz-Rodriguez P, Bracho MA, Cancino-Munoz I, et al. The first wave of the COVID-19 epidemic in Spain was associated with early introductions and fast spread of a dominating genetic variant. *Nature genetics*. 2021;53(10):1405-14.
26. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-70.
27. Network C-IGobotR, the C-ICUI. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 2021;47(1):60-73.
28. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020;323(20):2052-9.
29. Miro O, Alquezar-Arbe A, Pinera P, Jacob J, Martin A, Llorens P, et al. [ENCOVUR-2 study: Analysis of the protocols of action, management and availability of

intensive care resources for patients with severe COVID-19 attended in spanish Emergency Departments during the first peak of the pandemic.]. *Revista espanola de salud publica*. 2021;95.

30. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baiao F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021;9(4):407-18.

31. Del Sorbo L, Goligher EC, McAuley DF, Rubenfeld GD, Brochard LJ, Gattinoni L, et al. Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. Summary of the Experimental Evidence for the Clinical Practice Guideline. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(Supplement\_4):S261-S70.

32. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2013;368(23):2159-68.

33. Ferrando-Vivas P, Doidge J, Thomas K, Gould DW, Mouncey P, Shankar-Hari M, et al. Prognostic Factors for 30-Day Mortality in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: An Observational Cohort Study. *Critical care medicine*. 2021;49(1):102-11.

34. Angel L, Kon ZN, Chang SH, Rafeq S, Palasamudram Shekar S, Mitzman B, et al. Novel Percutaneous Tracheostomy for Critically Ill Patients With COVID-19. *The Annals of thoracic surgery*. 2020;110(3):1006-11.

35. Picetti E, Fornaciari A, Taccone FS, Malchiodi L, Grossi S, Di Lella F, et al. Safety of bedside surgical tracheostomy during COVID-19 pandemic: A retrospective observational study. *PloS one*. 2020;15(9):e0240014.

36. Smith D, Montagne J, Raices M, Dietrich A, Bisso IC, Las Heras M, et al. Tracheostomy in the intensive care unit: Guidelines during COVID-19 worldwide pandemic. *American journal of otolaryngology*. 2020;41(5):102578.
37. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *The New England journal of medicine*. 2021;384(7):619-29.
38. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020;97(5):829-38.
39. Chaibi K, Dao M, Pham T, Gumucio-Sanguino VD, Di Paolo FA, Pavot A, et al. Severe Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(9):1299-301.
40. 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.