

# **ANALISIS COMPARATIVO ENTRE LA PRIMERA Y SEGUNDA OLA DE PACIENTES CON COVID-19 EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE ARGENTINA**

*Comparative Analysis of COVID-19 Patients in the First and Second Waves in an Intensive Care Unit in Argentina*

**AUTOR:** Pirchio, Florencia Anabel<sup>1</sup>

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

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

**Fecha de inicio:** 30/09/2024

**Fecha de fin:** 13/08/2025

**CENTRO:** Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Escuela “Eva Perón”. UNR. San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina. Teléfono: 0341-4713815. uciheep@gmail.com

**Contacto:** Florencia Anabel Pirchio. Dirección: Moreno 305. Rosario (2000). Santa Fe. Argentina. Email: flopirchio@hotmail.com. Teléfono: 3464 - 685925

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores ni financiamiento parcial o total para este trabajo.

- 
1. Alumna de la Carrera de Posgrado de Especialización en Terapia Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.
  2. Director de la Carrera de Especialización en Terapia Intensiva de la Universidad Nacional de Rosario.
  3. Coordinador de la Carrera de Especialización Terapia Intensiva de la Universidad Nacional de Rosario.

## INTRODUCCION

En diciembre de 2019, la ciudad de Wuhan, capital de la provincia china de Hubei, se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida. El 7 de enero de 2020, los científicos chinos habían aislado un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*). [1]

Una de las principales características del nuevo virus es su rápida transmisión, alta contagiosidad y 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. [2]

Aunque la enfermedad es leve en la mayoría de las personas, puede progresar a una enfermedad grave como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica que requiere internación en una unidad de cuidados intensivos (UCI), asistencia ventilatoria mecánica (AVM), pudiendo provocar la muerte. Los síntomas comunes incluyen fiebre, fatiga, tos seca, dolor de garganta y disnea, mientras que también se han informado neumonía, estornudos, malestar general, diarrea, dolor de cabeza y conjuntivitis, pérdida del gusto y del olfato. Debido a su típico proceso progresivo de agravamiento, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Beijing (NHC China, 2020) han clasificado al COVID-19 (*coronavirus disease 19*) como leve, moderado y grave, según la severidad de la enfermedad. A nivel mundial, el 80% de los casos de COVID-19 notificados se presentaron con síntomas respiratorios leves, el 15% requirieron hospitalización y el 5% fueron críticos. [3]

En una cohorte de pacientes graves ingresados en una UCI en un hospital de Wuhan, a comienzos de la pandemia, el 67% presentó SDRA, el 71% requirió AVM y la mortalidad fue del 61% a los 28 días. [4]

El desarrollo de la pandemia por COVID-19 se ha descrito en función de olas. Cada ola se definió a partir de los puntos de inflexión en la curva de casos confirmados acumulados. En nuestro país se registraron hasta la fecha, cuatro olas de contagios de COVID-19. El avance en la vacunación, la aparición de variantes menos letales, y probablemente el mejor conocimiento de la enfermedad y la mayor experiencia del equipo de salud, determinó que las características entre una y otra fueran cambiando. [5]

En Argentina la primera ola se extendió aproximadamente desde el 1 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 (OMS), sin vacunas disponibles en ese momento. La segunda ola, desde el 15 de marzo al 30 de julio de 2021 (138 días), hubo 2.751.849 infectados y 52.623 fallecidos, con una tasa de letalidad más baja, del 1,91%; probablemente asociada al 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 de vacunas. 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 ésta 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. [2]

A diferencia de la primera ola, donde la evidencia sobre el COVID-19 era limitada, en la segunda y tercera ola la comprensión científica de la enfermedad aumentó y, en consecuencia, los sistemas de salud contaron con mejores herramientas para optimizar los resultados. La experiencia de los primeros meses de la pandemia, junto con la gran cantidad de evidencia científica para identificar factores de riesgo de mortalidad, adoptar la mejor medida de soporte respiratorio y conocer la efectividad de los distintos fármacos disponibles, permitirá al equipo de salud afrontar las siguientes olas de la pandemia con mayor eficiencia. No obstante, la mortalidad entre los pacientes críticos con COVID-19 sigue siendo inaceptablemente alta [6]

El objetivo de este trabajo fue comparar las características y evaluar factores de riesgo asociados a mortalidad de pacientes con COVID-19 durante la primera y segunda ola de la pandemia, internados en la UCI del Hospital Escuela Eva Perón.

## **MATERIALES Y METODOS**

### **Diseño**

Se realizó un trabajo observacional, analítico y de corte transversal, utilizando una base de datos prospectiva recopilada durante la pandemia. Incluye los pacientes de 18 años o más infectados por SARS-CoV-2 ingresados en la UCI del Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

### **Ámbito**

El estudio se realizó en la UCI del Hospital Escuela “Eva Perón”, efector público ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria (Gran Rosario), dependiente del

Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Provincia de Santa Fe. La UCI funciona desde 1995, se internan cada año aproximadamente 700 pacientes provenientes del área de influencia del hospital, de otros efectores de Rosario y de localidades aledañas. Es la sede de la Carrera de Especialización en Terapia Intensiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (UNR). Previo a la pandemia contaba con 14 camas polivalentes para pacientes críticos y, durante la misma contó con 34. De éstas, 10 se utilizaron para pacientes críticos sin COVID-19 y 24 fueron asignadas para la atención exclusiva de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

### **Población y selección de la muestra**

Se incluyeron pacientes de 18 años o más con RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) positiva para SARS-CoV-2.

Se clasificaron a los pacientes en la ola 1 a los ingresados entre el 1 de julio de 2020 y el 31 de diciembre de 2020 inclusive (6 meses) y en ola 2 para los ingresos entre el 1 de marzo de 2021 y el 30 de junio de 2021 inclusive (4 meses).

Se excluyeron pacientes que presentaron RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa al ingreso y aquellos con un período de internación en la UCI igual o menor a 24 horas. También se excluyeron pacientes con datos necesarios para el análisis, incompletos o faltantes.

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

### **Definiciones**

- a) Síndrome de distrés respiratorio agudo grave: Para su definición se adoptaron los criterios de Berlín. [7]
- b) Sobrepeso/Obesidad: Debido a que el peso y talla reales raramente 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, para definir sobrepeso/obesidad se empleará 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>) [8]
- c) Hipertensión Arterial: Se definió según criterios de la OMS [9].
- d) Diabetes Mellitus: Según los criterios de la OMS [10]
- e) Escores: APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*): Se calcularon al ingreso del paciente a la UCI, utilizando el software SATI-Q (Sociedad Argentina de Terapia Intensiva – *Quality*).
- f) NEWS 2 (*National Early Warning Score 2*) Fue calculado de forma manual al ingreso del paciente a la UCI [11].
- g) En la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, la primera ola (Ola 1) comenzó a partir de julio de 2020 extendiéndose hasta el mes de diciembre. La segunda ola (Ola 2) inició en marzo de 2021 hasta el mes de julio de 2021 [2]
- h) Enfermedad grave por COVID-19 [12]: Definición de la OMS de manejo de casos de la COVID-19 para la enfermedad grave: adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), más uno de los siguientes: FR >30 c/min, dificultad respiratoria grave o  $SO_2 < 90\%$  (aire ambiente) o SDRA, sepsis, shock séptico o muerte.

## **Variables**

De cada paciente se registraron los siguientes datos:

- Tiempo 1. (Ingreso): edad, sexo, comorbilidades (sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DBT), tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica), shock, SDRA, y relación  $PaO_2/FiO_2$ .
- Tiempo 2. (A las 24 horas): variables de gravedad: APACHE II y NEWS 2 y de disfunción orgánica SOFA Score.
- Tiempo 3. (Internación): variables de laboratorio: recuento de leucocitos, plaquetas, enzimas (lactato deshidrogenasa (LDH), creatinfosfoquinasa (CPK), creatinina, lactato, ferritina, proteína C reactiva (PCR), interleuquina-6 (IL-6), procalcitonina (PCT), dímero D, troponina T y pro-BNP. Variables relacionadas con el soporte ventilatorio y la oxigenación: AVM, oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo (CNAF), ventilación no invasiva (VNI). Se registró el uso de antibióticos y las sesiones de decúbito prono. Se evaluaron las complicaciones asociadas como sobreinfección: bacteriemia intrahospitalaria (BIH) y neumonía asociada a ventilador (NAV), insuficiencia renal y necesidad de hemodiálisis.
- Tiempo 4 (egreso): Se registró la realización de traqueotomía, relación  $PaO_2/FiO_2$ , los días de estancia y la mortalidad en 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.

### **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, primera y segunda ola) 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 entre las olas y sobre la mortalidad en 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 luego de ser aprobado por la Comisión Académica de la Carrera de Especialización en Terapia Intensiva y el Comité de Docencia del Hospital Escuela “Eva Perón”, prescindiendo de consentimiento informado por la naturaleza anónima y no intervencionista y por resguardar la información bajo las disposiciones legales de protección de datos personales vigentes a la fecha (Ley 25.326). Así, se

reemplazó el nombre y apellido de cada participante por un código alfanumérico y la información fue manejada sólo por los autores. Los procedimientos seguidos en este estudio han sido conformes a la declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

En las figuras 1 y 2 se muestra el flujograma de incorporación de pacientes al estudio, para los dos períodos de tiempo estudiados (ola 1 desde el 1 de julio de 2020 al 31 de diciembre de 2020 inclusive, y ola 2 para los ingresos entre el 1 de marzo de 2021 y el 30 de junio de 2021 inclusive).

En la tabla 1 se pueden observar las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio, según la ola a la que pertenecieron. En la tabla 2 los resultados analíticos registrados al momento de la admisión a la UCI. En la tabla 3 se muestran las variables de ventilación mecánica, gasometría y terapias ventilatorias. En la tabla 4 se reflejan los tratamientos, complicaciones y resultados clínicos según la ola correspondiente.

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. Las variables que se asociaron con mayor mortalidad fueron la necesidad de AVM, la  $PaO_2/FiO_2$  al egreso de la UCI e insuficiencia renal aguda, mientras que la ola no tuvo asociación con la misma (tabla 5).

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

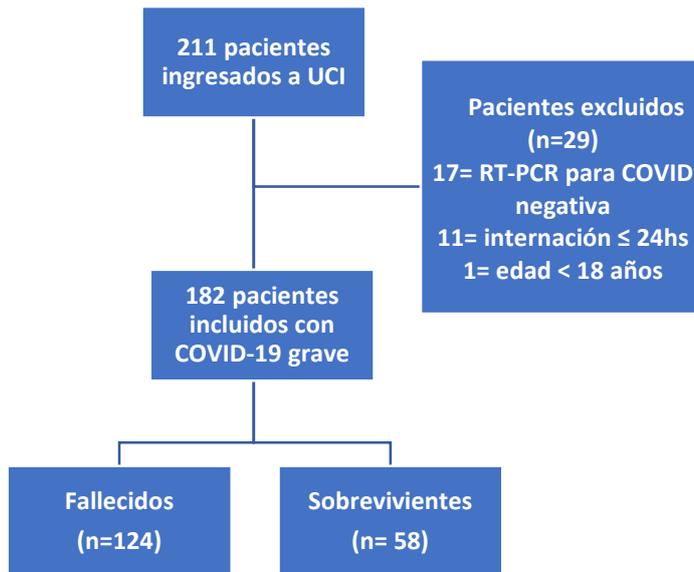
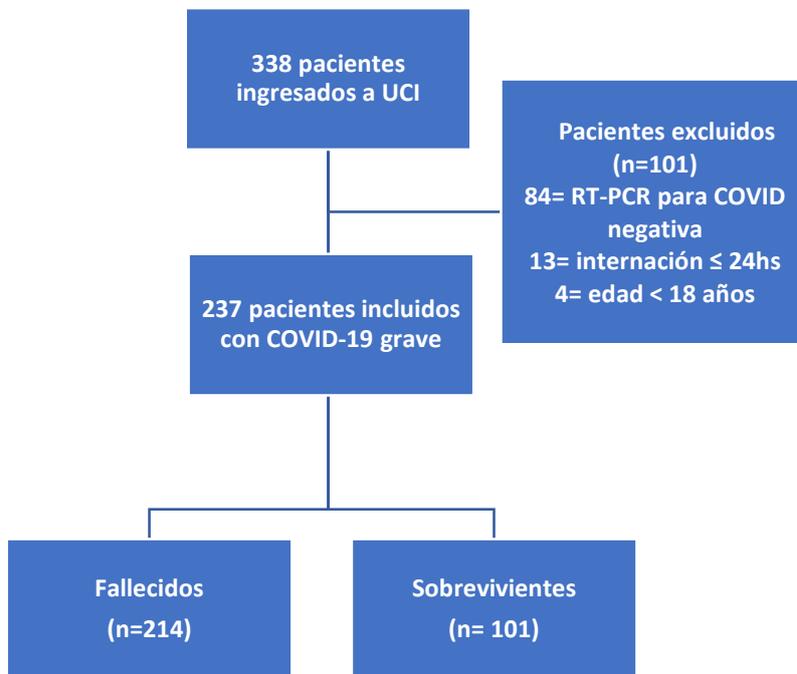


Figura 2. Algoritmo de flujo de incorporación de pacientes al estudio. 2° ola.



**Tabla 1.** Características generales de los pacientes.

<b>VARIABLES</b>	<b>TODOS N=419</b>	<b>OLA 1 n=182 (43,4%)</b>	<b>OLA 2 n=237 (56,6%)</b>	<b>P</b>
<b>Datos demográficos</b>				
Sexo masculino, n (%)	273 (65,2%)	139 (76,4%)	134 (56,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Edad en años, mediana (RI)	53 (45-61)	55 (61-46)	52 (45-60)	0,202
<b>Mediana de escores, puntos</b>				
APACHE II	12 (9-17)	11 (8-16)	12 (9-18)	<b>0,013</b>
SOFA	5 (3-8)	4 (4-7)	5 (3-8)	<b>0,019</b>
NEWS 2	9 (8-11)	9 (8-11)	8 (8-11)	<b>0,010</b>
<b>Comorbilidades, n (%)</b>				
Obesidad / Sobrepeso	200 (47,7%)	105 (57,7%)	95 (40,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Hipertensión arterial	159 (37,9%)	70 (38,5%)	89 (37,6%)	0,919
Diabetes mellitus	139 (33,2%)	62 (34,1%)	67 (32,5%)	0,754
EPOC	11 (2,6%)	6 (3,3%)	5 (2,1%)	0,543
Asma	20 (4,8%)	6 (3,3%)	14 (5,9%)	0,253
Tabaquismo	31 (7,4%)	24 (13,2%)	7 (3%)	<b>&lt;0,001</b>
Insuficiencia cardíaca	8 (1,9%)	5 (2,7%)	3 (1,3%)	0,274
Cardiopatía isquémica	12 (2,9%)	7 (3,8%)	5 (2,1)	0,293
Enfermedad renal crónica	10 (2,4%)	7 (3,8%)	3 (1,3%)	0,110
Derivados de otro efector	213 (50,8%)	73 (40,1%)	140 (59,1%)	0,920
<b>Días síntomas-admisión</b>				
mediana (RI)	7 (4-10)	11 (7-4)	7 (5-10)	<b>0,021</b>
Días síntomas - UCI (RI)	13 (7-18)	9 (5-13)	10 (7-13)	0,227
Shock al ingreso, n (%)	187 (44,6%)	47 (25,8%)	140 (59,1%)	<b>&lt;0,001</b>
SDRA grave, n (%)	324 (77,3%)	157 (86,3%)	167 (70,5%)	<b>&lt;0,001</b>

*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 la UCI.

	<b>TODOS N=419</b>	<b>OLA 1 n=182 (43,4%)</b>	<b>OLA 2 n=237 (56,6%)</b>	<b>P</b>
<b>Medianas (RI)</b>				
Leucocitos, por mm <sup>3</sup>	11.300 (8.000-16.900)	11.500 (7.850-15.050)	11.200 (8.300-17.200)	0,731
Linfocitos, por mm <sup>3</sup>	695 (480-970)	710 (520-965)	690 (460-970)	0,269

Plaquetas, por mm <sup>3</sup>	246.000 (186.000-315.000)	246.000 (186.500-328.500)	244.000 (186.000-311.000)	0,909
PCR, mg/ml	11,1 (5,7-19,2)	11 (6-18)	11 (5-19)	0,369
PCT, ng/ml	0,2 (0,9-0,5)	0,22 (0,09-0,5)	0,2 (0,05-0,5)	0,344
IL-6, pg/ml	40,9 (18,2-103,4)	38,1 (16,9-111)	43,4 (20,3-97,2)	0,819
Lactato sérico, mmol/dl	2,3 (1,8-2,6)	1,6 (1,3-1,8)	2,5 (2,3-2,8)	<b>&lt;0,001</b>
Creatininemia, mg/dl	0,8 (0,6-1,4)	0,8 (0,7-1,1)	0,7 (0,6-1,1)	<b>0,001</b>
LDH, UI/l	783,5 (542,5-1076,5)	498 (378-651)	914 (731-1298)	<b>&lt;0,001</b>
CPK, mcg/l	124 (68,5-338,5)	120 (66,5-271,5)	129 (70-365)	0,787
Ferritina, ng/ml	1899,5 (938-2878)	1864 (974-2605)	1915 (939-3147)	0,636
Dímero D, ug/ml	1,03 (0,51-2,72)	1,19 (0,56-2,77)	1,02 (0,51-2,6)	0,905
NT pro-BNP, pg/ml	280 (112,9-812)	260 (103,6-710,1)	285,3 (121,2-861,8)	0,365
Troponina T, ng/ml	0,012 (0,008-0,027)	0,11 (0,07-0,20)	0,01 (0,008-0,028)	0,160

*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.

VARIABLES	TODOS N=419	OLA 1 n=182 (43,4%)	OLA 2 n=237 (56,6%)	P
<b>Mediana (RI)</b>				
<b>Gasometría al ingreso</b>				
PaO <sub>2</sub> , mmHg	84 (65-110)	76 (61-95)	86 (67-116)	<b>0,001</b>
FiO <sub>2</sub> , %	80 (70-100)	80 (70-100)	80 (70-100)	0,815
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	39 (33-46)	36 (33-43)	40 (34-47,5)	<b>0,002</b>
pH	7,38 (7,29-7,43)	7,39 (7,31-7,44)	7,38 (7,28-7,43)	0,175
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	100 (75-144,75)	93 (70-120)	107 (75,5-148,5)	<b>0,012</b>
<b>Gasometría al egreso</b>				
PaO <sub>2</sub> , mmHg	76 (57-103,75)	71 (32-95)	76 (61-110)	<b>&lt;0,001</b>
FiO <sub>2</sub> , %	70 (47-100)	50 (24-100)	100 (70-100)	<b>&lt;0,001</b>
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	44 (37-57)	40 (24-51)	48 (39-62)	<b>&lt;0,001</b>
pH	7,32 (7,17-7,38)	7,09 (7,18-7,31)	7,36 (7,31-7,39)	<b>&lt;0,001</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	95 (58-169,5)	95 (40-180)	91 (62-193)	0,061
<b>Ventilación mecánica</b>				
AVM, n (%)	346 (9,1)	146 (80,2%)	200 (84,4%)	0,162
Días AVM, mediana (RI)	8 (3,5-13)	8 (3-12)	9 (4-14)	0,236
CNAF, n (%)	77 (2%)	17 (9,3%)	60 (25,3%)	<b>&lt;0,001</b>
VNI, n (%)	14 (0,4%)	3 (1,6%)	11 (4,6%)	0,076
<b>Terapias ventilatorias</b>				
Decúbito prono, n (%)	171 (40,9%)	61 (33,5%)	110 (46,4%)	<b>0,005</b>
Traqueotomía, n (%)	30 (7,2%)	14 (7,7%)	16 (6,8%)	0,426

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.

<b>Variables</b>	<b>TODOS N=419</b>	<b>OLA 1 n=182 (43,4%)</b>	<b>OLA 2 n=237 (56,6%)</b>	<b>p</b>
<b>Tratamiento</b>				
Corticoides, n (%)	416 (99,3%)	181 (99,5%)	235 (99,2%)	1,000
Antibióticos empíricos, n (%)	413 (98,6%)	179 (98,5%)	234 (98,7%)	1,000
Plasma de convaleciente, n (%)	32 (7,6%)	31 (17%)	1 (0,4%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Complicaciones en la UCI</b>				
Neumonía asociada a ventilador, n (%)	85 (20,3%)	24 (13,2%)	61 (25,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Bacteriemia intrahospitalaria, n (%)	76 (18%)	39 (24,4%)	37 (15,6%)	0,159
Insuficiencia renal aguda, n (%)	159 (37,9%)	52 (28,5%)	107 (45%)	<b>&lt;0,001</b>
Terapia de reemplazo renal-Hemodiálisis, n (%)	46 (11%)	25 (13,7%)	21 (8,9%)	<b>0,011</b>
<b>Resultados</b>				
Mortalidad (%)	288 (68,7%)	124 (68,1%)	164 (69,2%)	0,832
Días en la UCI, mediana (RI)	10 (5,5-14,5)	9 (5-13)	10 (6-15)	0,227
Días en el hospital, mediana (RI)	13 (7-18)	11 (7-16)	14 (8-19)	<b>0,021</b>

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

**Tabla 5** Resultados del modelo de regresión logística binaria 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</b>	<b>p</b>
Ola	0,901	0,433 - 1,876	0,781
APACHE II	1,070	0,995 - 1,151	0,068
SOFA	1,029	0,868 - 1,220	0,742
NEWS 2	1,130	0,992 - 1,287	0,066
Shock al ingreso	1,267	0,605 - 2,112	0,531
SDRA grave	1,742	0,809 - 3,754	0,156
IRA	3,862	1,867 - 7,987	0,000
CNAF	0,942	0,420 - 2,112	0,884

VM	19,241	7,044 – 52,557	0,000
Prono	1,377	0,701 – 2,705	0,353
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> al egreso	0,989	0,985 – 0,992	0,000

*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 pacientes críticos con infección confirmada por COVID-19 ingresados en la UCI durante la primera y segunda ola de la pandemia, muestra que en la segunda ola se incluyeron más pacientes que en la primera, sin diferencias significativas en la mortalidad entre las olas, siendo factores predictores de muerte en la UCI la necesidad de AVM, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al egreso y la falla renal aguda.

Respecto de las características demográficas generales de los pacientes, se observó una predominancia del sexo masculino en ambas olas, siendo mayor en la primera. Más allá de esto, dichos resultados coinciden con la literatura nacional e internacional [13, 14, 15, 16, 17, 18]. La edad fue similar en ambas olas, si bien se observó un ligero descenso en la mediana de edad en la segunda no tuvo significación estadística. Informes internacionales reportan una mediana de edad global mayor a la nuestra, y al distinguir olas reportan pacientes de menor edad en la segunda [13, 15, 19]. En nuestra cohorte, la mediana de edad más baja podría explicarse por las características particulares del sistema de salud de nuestro país, ya que gran parte de la población jubilada y mayor de 65 años está afiliada al Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP-PAMI) y suele ser derivada a instituciones privadas, fuera del ámbito asistencial de nuestro centro, sumado a las características propias de nuestra población de referencia. El descenso en la mediana

de edad en la segunda ola podría coincidir con el retorno a la actividad social y laboral de la población menor de 60 años y el inicio de inmunización de adultos mayores.

La obesidad y el sobrepeso fueron las comorbilidades más frecuentes en ambas olas de nuestra cohorte, con mayor frecuencia durante la primera alcanzando significación estadística. Este hallazgo es consistente con estudios como el de Estenssoro *et al.* en Argentina, donde la obesidad se identificó como uno de los principales factores de riesgo en pacientes críticos con COVID-19 [14]. Contou *et al.* en Francia, no evidenció diferencias entre olas con respecto a esta variable [18]. Otros estudios, como el de Hoogenboom *et al.* en EE. UU., reportaron una reducción general de comorbilidades en la segunda ola [19]. La menor prevalencia de obesidad en la segunda ola en nuestro estudio, podría atribuirse a la eficacia de estrategias preventivas implementadas luego de la primera.

La hipertensión arterial, fue otra de las comorbilidades más frecuentes, sin diferencias estadísticas entre ambas olas.

En cuanto a los scores de gravedad APACHE II y SOFA tuvieron mayor puntaje en la segunda ola respecto a la primera. El score NEWS2, por el contrario, tuvo mayores puntajes en la primera ola respecto de la segunda, alcanzando significancia estadística. Esto se explicaría por las variables evaluadas en por score de NEWS2 y a la validación que han tenido los mismas en la población crítica.

El porcentaje de pacientes con shock al ingreso fue mayor en la segunda ola, mientras que el de SDRA fue mayor en la primera, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Lo que se tradujo en mayor gravedad evidenciada por los scores APACHE II y SOFA en la segunda ola. Esto encontraría su explicación en las cepas virales circulantes, las de la primera ola generaban mayor compromiso respiratorio que las de la segunda, donde el compromiso respiratorio fue menor.

Los días desde el inicio de los síntomas a la admisión hospitalaria fueron mayores en la primera ola respecto de la segunda. Este hallazgo probablemente se explique porque, durante la segunda, la mayor experiencia clínica adquirida, la implementación de protocolos de seguimiento más estrictos y un mayor nivel de alerta en la población favorecieron la consulta y hospitalización más tempranas. Reportes de España y Estados Unidos, coinciden con respecto a este punto [15, 19].

Dentro de las alteraciones bioquímicas observadas se comprobó un aumento con significancia estadística en el lactato sérico de los pacientes de la segunda ola con respecto a la primera. Esto se corresponde con la mayor frecuencia de pacientes con shock en la segunda ola.

Del análisis gasométrico al ingreso se desprende que los valores de  $\text{PaO}_2$  fueron menores en la primera ola respecto de la segunda, en concordancia con el índice  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  al ingreso que también fue más bajo en la primera ola. Esto tiene relación con la mayor frecuencia de SDRA severo registrado en este grupo.

La utilización de oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo se incrementó significativamente en la segunda ola, estrategia que también fue adoptada en otros países como EE. UU., donde se vinculó a mejores resultados clínicos y menor necesidad AVM [19].

Sin embargo, la diferencia en la necesidad de AVM no fue estadísticamente significativa entre ambas olas, lo que también coincide con el trabajo del grupo de Musso et al. realizado en Rosario, donde la estrategia ventilatoria mejoró en la segunda ola sin que ello implicara menor tasa de AVM [13].

En cuanto a los tratamientos instaurados, la administración de corticoides y de antibióticos empíricos se realizó en casi la totalidad de los pacientes de ambas olas. El uso de corticoides empíricos fue avalado por la evidencia aportada por el estudio

RECOVERY [20], que demostró que la dexametasona reduce significativamente la mortalidad en pacientes con COVID-19 que requieren oxigenoterapia o AVM, estableciendo su uso como estándar de cuidado en cuadros moderados a graves. Del mismo modo, el uso extendido de antibióticos empíricos respondió al alto riesgo de coinfecciones bacterianas en pacientes críticos.

La utilización de plasma de convaleciente fue significativamente mayor en la primera ola, esto se debió por su uso experimental temprano y su posterior abandono por falta de eficacia demostrada.

La frecuencia de neumonía asociada a ventilador e insuficiencia renal aguda fue mayor en la segunda ola, en consonancia con la estadía más prolongada debido a las complicaciones.

La mortalidad global fue del 68,7% sin diferencia significativa entre olas. El grupo Musso *et al.* reporta mortalidad global del 58,7% y al igual que en nuestro trabajo no encontró diferencia entre cohortes [13]. El estudio multicéntrico argentino SATICOVID mostró una mortalidad 57,7% [14]. Al analizar otros países la mortalidad global fue variable, Brasil 80% [21], China 49% [22], Estados Unidos 28% [23], Alemania 55% [24]. Esta variabilidad podría deberse a múltiples factores vinculados con la disponibilidad del recurso humano y tecnológico, el estrés de los sistemas de salud, las cepas circulantes y el estado de vacunación.

El modelo de regresión logística identificó tres factores independientemente asociados a la mortalidad en UCI: la necesidad de AVM, la relación  $PaO_2/FiO_2$  al egreso y la presencia de insuficiencia renal aguda.

SATICOVID [14] y series europeas [17,18, 25] han identificado un bajo índice  $PaO_2/FiO_2$ , la necesidad de AVM y la falla renal como los principales predictores de muerte en la UCI.

Ramírez Colombres *et al.*, realizó un estudio en este hospital donde analizó factores predictores de lesión renal aguda y requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR), en nuestra población de pacientes críticos con COVID-19, y describió que la carga premórbida, la gravedad de la COVID-19 y el requerimiento de soporte vital se relacionaron a la aparición de lesión renal aguda y a la necesidad de TRR. Además, describió que el desarrollo de lesión renal aguda y la TRR condicionaron una mayor mortalidad. [26]

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de una investigación de un único centro, lo que limita la generalización de los resultados a otras realidades institucionales. En segundo lugar, no se contemplaron variables como el estado de vacunación y la cepa viral circulante. Tampoco se evaluaron en profundidad los parámetros ventilatorios como PEEP, *compliance* o *driving pressure*, que han sido identificados como predictores importantes en otras cohortes.

## **CONCLUSIONES**

Las variables analizadas entre las dos olas estudiadas fueron similares. No se registraron diferencias significativas en la mortalidad entre ambas. Los factores predictores de mortalidad en toda la población fueron tres: necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , al egreso.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
- [2] 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>.
- [3] Talukder A, Razu SR, Alif SM, Rahman MA, Islam SMS. Association Between Symptoms and Severity of Disease in Hospitalised Novel Coronavirus (COVID-19) Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2022;15:1101-10.
- [4] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a singlecentered, retrospective, observational study. *TheLancetRespiratory medicine*. 2020;8(5):475-81.
- [5] 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]
- [6]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
- [7] Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acuterespiratorydistresssyndrome: theBerlinDefinition. *Jama*. 2012;307(23):2526-33.

- [8] Estimación subjetiva del peso y talla de los pacientes de UCI. Medidas poco aconsejables. Subjective estimation of patient weight and height in the ICU. *Noninvasive critical care medicine*. URL: [www.elsevier.es/medintensiva](http://www.elsevier.es/medintensiva). [2013;37(1):50-57].
- [9] <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Organización Mundial de la Salud.
- [10] <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Organización Mundial de la Salud.
- [11] 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.
- [12] Salud OMdl. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales 2020. [updated 27 de mayo de 2020]. 68 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638>.
- [13] Musso G, Gonzalez C, Gomez MC, Appendino G, Clemente L, Abarca A, et al. 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. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(4):487-495.
- [14] Estenssoro E, Loudet CI, 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.
- [15] 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.

- [16] 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 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
- [17] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the lombardy region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574-81.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
- [21] 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.
- [22] 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.

[23] 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.

[24] 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

[25] 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.

[26] Ramírez-Colombres M. Predictores de Falla Renal Aguda en Pacientes con Diagnóstico de COVID-19 Grave o Crítica [Tesis]. Rosario: Universidad Nacional de Rosario; 2024.