e HOSPITAL
ARTÍCULO ORIGINAL

ISSN 2683-8192
e- Hospital – Volumen 5 – N° 1, 2023

Metilprednisolona en Pacientes Ventilados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo por SARS CoV-2 en el Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Segunda Ola 2021

Methylprednisolone in Ventilated Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome due to SARS CoV-2 at the Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Second Wave 2021

Quispe Laime, Adolfo Máximo[1,2]; Zelaya de León, Nazareno[1]; Zorzano Osinalde, Paula[1]; Torres Violeta, Irma[1,2]; Ojeda Micaela, Johanna[1]; Gentili, María Soledad[1]; Loza Maldonado, Anabella Soledad[1]; Dantaz, Emilio[1].

1. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero".
2. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur.

Recibido:
Abril
2023

Aceptado:
Abril
2023

Dirección de correspondencia:

Adolfo Máximo, Quispe Laime

qladolfo@gmail.com

Resumen

Los corticoides, potentes fármacos antiinflamatorios, podrían tener un papel en la resolución de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con infección grave por COVID-19 donde la respuesta inflamatoria es masiva. Consideramos que el tratamiento temprano en pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva, puede acelerar la resolución de la enfermedad, reducir la estancia prolongada en terapia intensiva y la mortalidad.
Objetivo: Evaluar los resultados observados en relación al uso de metilprednisolona, describir características clínicas y mortalidad hospitalaria en pacientes ventilados con síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS-CoV-2 y comparar entre ambas olas.
Métodos: Estudio observacional prospectivo. De febrero a octubre de 2021. Pacientes >18 años ingresados a UTI con infección por SARS-CoV-2 que requirieron ventilación mecánica. Se midieron marcadores de inflamación, trombosis, oxigenación, scores de gravedad, monitoreo ventilatorio, decúbito prono, comorbilidades, entre otros. El criterio de valoración primario compuesto fue admisión a UTI y necesidad de ventilación mecánica invasiva, o muerte por cualquier causa al día 28. Todos recibieron el estándar de atención y metilprednisolona en infusión intravenosa continua a baja dosis.
Resultados: N=86. Mediana de edad 59. Comorbilidades más frecuentes obesidad e hipertensión. Laboratorio basal: linfopenia, LT-CD4 150 x mm3, PCR, dímero D y ferritina aumentados. Mediana de días VM 18. Días libres de VM 7. CNAFO fuera de UTI 72% (62/86). Eventos adversos más frecuentes hiperglucemia, bradicardia y FMO 47,7%. Entre fallecidos y vivos: FMO (p = 0.000), FIS (p=0,007), CNAFO (p=0,025). Mortalidad global 65%.
Conclusión: Nuestras observaciones sugieren beneficios cuando el tratamiento con metilprednisolona a bajas dosis se inicia en forma temprana y prolongada logrando mejoras inmediatas en los marcadores de inflamación y oxigenación. La demora en la consulta y/o el inicio de la asistencia ventilatoria mecánica aumentó la mortalidad en la segunda ola.

Palabras clave: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo; COVID-19; SARS CoV-2; Acetato de Metilprednisolona; neumonía; ventilación mecánica; mortalidad hospitalaria.

Abstract

Corticosteroids, powerful anti-inflammatory drugs, could have a role in the resolution of acute respiratory failure in patients with severe COVID-19 infection where the inflammatory response is massive.
We believe that early treatment in patients requiring invasive mechanical ventilation can accelerate disease resolution, reduce prolonged stay in intensive care and mortality.
Objective: To evaluate the results observed in relation to the use of methylprednisolone, describe clinical characteristics and hospital mortality in ventilated patients with ARDS due to SARS-CoV2 and compare between both waves.
Methods: Observational, prospective study. From February to October 2021. Patients >18 years admitted to the ICU with SARS-CoV-2 infection who required MV. Markers of inflammation, thrombosis, oxygenation, severity scores, ventilatory monitoring, prone position, comorbidities, among others, were measured. The primary composite endpoint was ICU admission and need for invasive MV, or death from any cause by day 28. All received standard of care and low-dose continuous intravenous infusion methylprednisolone.
Results: n: 86. Median age 59. Most frequent comorbidities obesity and hypertension. Baseline laboratory: lymphopenia, LT-CD4 150 x mm3, PCR, increased D-dimer and ferritin. Median number of days MV 18. Days free of MV 7. CNAFO outside the ICU 72% (62/86). Most frequent adverse events hyperglycemia, bradycardia and FMO 47.7%. Between deceased and alive: FMO (p = 0.000), FIS (p=0.007), CNAFO (p=0.025). Overall mortality 65%.
Conclusion: Our observations suggest benefits when treatment with methylprednisolone low-dose is started early and prolonged, achieving immediate improvements in inflammation and oxygenation markers. Delay in consultation and/or initiation of mechanical ventilator assistanse increased mortality in the second wave.

Keywords: ADRS; COVID-19; SARS CoV-2; Methylprednisolone acetate; Pneumonia; Mechanical ventilator assistance; Hospital mortality.

Introducción

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró formalmente la pandemia por COVID-19. Luego de más de un año y medio de pandemia han adquirido la infección por SARS-CoV-2 más de 240 millones de personas en más de 200 países. La emergencia y rápida expansión global del SARS-CoV-2 representa un problema de salud pública con un impacto sin precedentes a nivel mundial.[1]

El desarrollo de la pandemia por COVID-19 se ha descripto en diferentes países en función de olas, en referencia a la apariencia gráfica de la distribución temporal de los casos.[2,3] En dichas descripciones se aborda la comparación de las diferentes olas en términos de magnitud, severidad de los casos y distribución geográfica, así como por su relación con las distintas políticas sanitarias implementadas. El período correspondiente a la segunda ola va desde el 17 de febrero de 2021 hasta el 10 de octubre de 2021. La misma surge del análisis de la curva epidemiológica de casos confirmados acumulados según fecha de inicio de síntomas (FIS) del Sistema Nacional de Vigilancia de Salud (SNVS 2.0) del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA).[1] Según cifras publicadas por el Ministerio de Salud de Nación, desde comienzos de la pandemia hasta el 10 de octubre de 2021 se registraron 5.265.859 casos confirmados de COVID-19 en el país. La provincia de Buenos Aires (PBA), con 17.709.598 habitantes, es la que mayor cantidad de casos confirmados ha tenido: concentra 2.061.755, lo que representa más de un tercio de la incidencia nacional.[1]

Los pacientes con enfermedad grave pueden desarrollar desde disnea e hipoxemia dentro de la primera semana, hasta un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o insuficiencia orgánica terminal de rápida evolución.[4,5]

Existe evidencia que confirma que los pacientes con SDRA secundario al COVID-19, presentan elevadas tasas de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) con una consecuente tasa de mortalidad inaceptablemente alta.[4] La pandemia de COVID-19 alcanzó un estatus de emergencia sanitaria global sin precedentes, donde incluso los países con sistemas de salud más avanzados alcanzaron rápidamente la saturación de las Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Las características de los pacientes que requieren ventilación mecánica (VM) por esta entidad nosológica son variadas y cambiantes entre los diferentes países afectados y también entre las regiones de un mismo país. Los factores socio culturales y económicos forman parte de estas variaciones. Los pacientes con COVID-19 grave agotan rápidamente las defensas antivirales y la respuesta inflamatoria es masiva. La justificación del tratamiento prolongado con corticosteroides en dosis bajas en COVID-19 grave fue recientemente revisada.[4,6] Nuestra experiencia de más de 10 años en el uso de metilprednisolona (MP) en SDRA por diferentes causas, incluida la pandemia por H1N1 y primera ola por SARS CoV-2,[7,8] apoya el rol del tratamiento temprano con MP en pacientes con neumonía grave o SDRA por COVID-19, que requieren VM invasiva, porque puede acelerar la resolución de la enfermedad, reduciendo la necesidad de estancia prolongada en UTI y la mortalidad.

El hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero” de Bahía Blanca es un hospital terciario con un servicio de terapia intensiva que cuenta con 17 camas equipadas para ofrecer AVM como parte del tratamiento del SDRA. En nuestra institución, en el período comprendido entre el 17 de febrero y 10 de octubre de 2021, es decir la segunda ola, se internaron 394 pacientes por COVID-19, 217 (55%) que evolucionaron a diferentes grados de distrés respiratorio y de ellos 90 ingresaron a terapia intensiva con requerimiento de AVM. La experiencia adquirida por los profesionales de la UTI durante la primera ola, podría haber contribuido a un mejor manejo y resultados de los pacientes críticamente enfermos por COVID-19 ventilados durante la segunda ola.

Nos propusimos en este estudio realizar un análisis prospectivo de los pacientes con COVID-19 confirmado, con el objetivo de evaluar los resultados observados en relación al uso de MP como tratamiento en términos de mortalidad hospitalaria, describir características clínico-epidemiológicas, estrategias ventilatorias, eventos adversos y comparar el comportamiento entre ambas olas.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el cual se incluyeron en forma consecutiva a todos los pacientes mayores de 18 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada, que fueron ingresados a UTI y requirieron ventilación mecánica invasiva entre el 17 de febrero y el 10 de octubre de 2021.
El método de laboratorio utilizado para la detección del SARS-CoV-2 fue la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR).
El criterio de valoración primario compuesto incluyó la admisión a la UTI y la necesidad de AVM invasiva, o muerte por cualquier causa al día 28,9 mientras que los criterios de valoración secundarios fueron días libres de VM al día 28 y cambios en los niveles de proteína C reactiva (PCR).
Criterios de inclusión: RT-PCR para SARS-CoV-2 detectable (en hisopado nasofaríngeo o aspirado traqueal); edad >18 años; PaO2: FiO2 <200 mmHg; Proteína C reactiva (PCR) >100 mg/l; diagnóstico de SDRA de acuerdo con la definición de Berlín 10 y estratificación de gravedad del SDRA por LIS-Murray.[11]
Criterios de exclusión: insuficiencia cardíaca como causa principal de IRA, cirrosis hepática descompensada, pacientes en diálisis, pacientes en tratamiento con oxígeno o ventilación mecánica domiciliaria, fibrosis pulmonar idiopática, trastornos neuromusculares, demencia o trastorno psiquiátrico descompensado, condiciones neurodegenerativas graves, embarazo u orden de no reanimación.
Criterio de eliminación: fallecimiento dentro de las 24 horas de internación.
Todos los pacientes recibieron el estándar de atención (según sistemática del servicio de terapia intensiva aprobado por el Comité de Ética Institucional en 2009 y Comité de Contingencia en 2020) que comprende tratamientos de apoyo respiratorio no invasivos, AVM, antibióticos, antivirales, vasopresores y terapia de reemplazo renal según lo considere adecuado el equipo de salud. La administración de MP se realiza en infusión intravenosa continua a baja dosis, según el protocolo de Meduri para SDRA temprano y experiencia en pandemia H1N1 de nuestra Terapia Intensiva en 2009.[7] Protocolo: Bolo inicial: 60 mg IV (única vez) Día 1 a 14: 60 mg/día [1,2 ml/h], Día 15 a 21: 30 mg/día [0,6 ml/h], Día 22 a 25: 15 mg/día [0,3 ml/h], Día 26 a 28: 7,5 mg/día [0,15 ml/h].

Registro de datos y variables:
Las características demográficas, variables de laboratorio, datos clínicos y de resultado se volcaron en una base de datos creada para el registro y seguimiento. Se realizaron mediciones seriadas en días 1,7,14, 21 y 28 desde la admisión de: gasometría arterial, PCR, dímero D, recuento de glóbulos blancos, linfocitos T-CD4, hemoglobina, troponina T, variables para el cálculo de la puntuación APACHE II12 y SOFA.13
Otros datos recopilados fueron: parámetros de monitoreo ventilatorio como mejores y peores complacencias estáticas (Cest), drive pressure (DP) y presión positiva al final de la espiración (PEEP), horas de decúbito prono, días libres de ventilación mecánica, fechas de muerte, ingreso, alta de UTI y alta hospitalaria, medicación intrahospitalaria, vigilancia de infecciones con cultivos cada 7 días de aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, hemocultivos, cultivo de punta de catéter y urocultivo, eventos adversos intrahospitalarios y comorbilidades. Tiempo en riesgo de muerte por cualquier causa se calculó desde la fecha de admisión en UTI hasta la fecha de la muerte, alta hospitalaria, o 28 días, lo que ocurra primero.

Análisis estadístico
Se analizaron los datos para la población general y en subgrupos de vivos y fallecidos. Se realizó comparación entre cortes de primera y segunda ola para eventos duros y variables de interés según análisis primario de las cohortes. Los datos se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central e índices de dispersión relativa, según el tipo y distribución de la variable analizada. Las diferencias entre las medianas de variables categóricas o dicotómicas fueron evaluadas mediante la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher respectivamente. Las probabilidades libres de eventos se estimaron mediante el método de Kaplan Meier. Todas las pruebas fueron

de dos caras y se consideró estadísticamente significativo un valor de p <0,05. Se utilizó el software estadístico SPSS 23.

Resultados

De los 90 pacientes incluidos 4 fueron eliminados. “n” =86. Las características iniciales de los pacientes fueron: mediana de edad: 59 años con un 62% (53/86) de pacientes masculinos. Los síntomas iniciales que se identificaron con mayor frecuencia fueron fiebre mayor a 38°C: 81% (70/86), disnea: 84% (72/86), tos: 63% (54/86), astenia: 43% (37/86), mialgia: 33% (33/86). Dentro de las principales comorbilidades se observó obesidad IMC > 30 en un 50% (43/86), hipertensión arterial 47% (41/86), tabaquismo 29% (25/86), diabetes 33% (29/86) e hipotiroidismo 16% (14/68). El resto de las variables se describen en la **Tabla 1**.
Las medianas de los resultados de laboratorio inicial más destacados fueron, hemoglobina 12,7 g/dl, linfocitos totales 730 células x mm3, linfocitos T -CD4 150 x mm3, ferritina 1797 ng/ml, dímero D 1670 mg/l, PCR 165,7 mg/l. El resto de las determinaciones solicitadas se muestran en la **Tabla 2.**
Con respecto a los scores de gravedad expresados en medianas, los puntajes de APACHE II, SOFA y LIS-MURRAY en el subgrupo fallecidos siempre fueron superiores en toda la secuencia seriada de observaciones (día 1,7,14, 21 y 28) sin embargo, en el análisis comparativo no se observaron diferencias significativas.
Los resultados seriados del marcador de inflamación (PCR) y de oxigenación medido en PaFi (PaO2/FiO2), expresados en medianas se detallan en la **Figura 1** que permite valorar su evolución en el paciente crítico internado. Las medianas de los resultados seriados del marcador de inmunidad, fueron: Linfocitos CD4: día 1 (150,5 x mm3), día 7 (134,5 x mm3), día 14 (144 x mm3), día 21 (245 x mm3) y día 28 (269 x mm3).

En las estrategias ventilatorias se identificó al analizar los subgrupos fallecidos o vivos, que el uso de PEEP mínima alcanzó una significancia estadística p = 0,001. Las horas en decúbito prono total alcanzado fue de 72 horas. Resultados en **Tabla 3.**

Figura 1.

Evolución de Linfocitos CD4, PCR (proteína C reactiva mg/L), PaO2/FiO2 (presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno) hasta el día 28. Valores expresados en medianas para población total.

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas y tratamientos segunda ola.

	TOTAL	VIVOS	FALLECIDOS	Valor P
Población = N	86	30	56	
Edad: mediana, RI	59 (66,25-51)	54 (60,25-46)	64 (67,75-55)	0,2
Sexo				
Masculino	53 (62%)	20	33	0,41
Femenino	33 (38%	10	23	0,43
Días antes de admisión a Hospital y UTI mediana y RI				
Días de comienzo de síntomas antes de Hospital	9 (10-6)	10(11-6,75)	7 (9-4,5)	0,007
Días de comienzo de síntomas antes UTI	11 (14-8,75)	12 (14-9)	10 (14-8)	0,69
Días en UTI	18,5 (29-18,5)	20,5 (33,25-15,75)	16,5 (28-7,25)	0,61
Días en Hospital	25 (38-13,75)	36,5 (53,75-23,5)	20 (31,75-11)	0,38
Síntomas iniciales				
Fiebre ≥ 38ºC	70 (81%)			
Tos	54 (63%)			
Disnea	72 (84%)			
Mialgia	33 (38%)			
Astenia	37 (43%)			
Dolor abdominal	7 (8%)			
Diarrea o vómitos	12 (14%)			
Cefalea	20 (23%)			
Anosmia	13 (15%)			
Disgeusia	10 (12,6)			
Comorbilidades				
Hipertensión arterial	41 (47%)	12 (40%)	29 (51,8%)	0,29
Obesidad	43 (50%)	17 (56,7%)	26 (46,5%)	0,69
Diabetes	29 (33%)	10 (33)	19 (33,9%)	0,95
Dislipemia	10 (12%)	6 (20%)	4 (7%)	0,076
Enfermedad coronaria	10 (12%)	5 (16,7%)	5 (8;9%)	0,28
Enfermedad cerebral	1 (1,2%)	0	1 (1,8%)	0,46
Enfermedad renal crónica	1 (1,2%)	0	0	NA
Enfermedad pulmonar crónica	5 (5,8%)	0	5 (8,9%)	0,092
Enfermedad maligna	1	0	1 (1,8%)	0,4
Tabaquismo	25 (29%)	5 (16,7%)	20 (35,7%)	0,064
Hipotiroidismo	14 (16%)	6 (20%)	8 (14%)	0,49
Inmunosupresión	4 (4,7%)	1 (3,3%)	3 (5,4%)	0,67
Tratamientos				
Metilprednisolona	86(100%)	30	56	NA
Antibióticos	85 (98%)	29	56	0,16
Sedación (midazolam/propofol)	69 (80%)	22	49	0,99
Analgesia (Fentanilo/morfina)	54 (63%)	20	25	0,051
Bloqueante neuromuscular	83 (93,5%)	27	56	0,016
Heparina	86 (100%)	30	56	NA
Dexmedetomidina	29 (34%)	13	16	0,16
Vasopresor	75 (87%)	22	53	0,005
Antioxidantes (tiamina y vitamina C)	0	0	0	NA
Oseltamivir	1 (1,2%)	0	1	0,57
Colchicina	0	0	0	NA
Plasma de paciente convaleciente (PPC)	0	0	0	NA
Glóbulos rojos sedimentados	24 (28%)	7	17	0,69
Decúbito PRONO	71 (82,6%)	21	50	0,025
Cánula Nasal de Alto Flujo O2 (CNAFO)	62 (72%)	18	44	0,025
Resultado clínico				
SDRA severo	86 (100%)	30	56	NA
Días de AVM	18 RI (31-11,5)	24 RI (33,5-15,75)	17RI (29-9)	0,62
Traqueotomía	36 (42%)	16	20	0,14
Muerte	56 (65%)			

Los valores se expresan en mediana y rango intercuartílico (RI), número absoluto y porcentajes. Chi-cuadrado de Pearson $p < 0,05$. NA: no aplica.

Tabla 2. Laboratorio de ingreso a UTI segunda ola.

	TOTAL	VIVOS	FALLECIDOS	Valor P
N	86	30	56	
Hemoglobina (gr/dl)	12,7	12,8	12,6	0,57
Recuento de blancos (× mm3)	11595	10475	11965	0,48
Recuento de linfocitos (× mm3)	730	677	760	0,22
Recuento de neutrófilos (× mm3)	10735	10735	10601	0,52
Linfocitos CD4 (× mm3)	150	174	151	0,50
Lactato arterial (mmol/l)	1,5	1,5	1,5	0,74
Láctico deshidrogenasa (U/L)	500	443	524	0,44
Troponina T (ng/ml)	13,8	10,8	17,5	0,59
Ferritina (ng/ml)	1797	1616	1797	0,22
Dímero D (mg/L)	1670	1340	1950	0,54
Proteína C reactiva (mg/l)	165,7	72,3	216	0,45
Creatinina (mg/dl)	0,66	0,66	0,68	0,61
Potasio (meq/l)	4,1	4,3	4	0,75

Laboratorio basal de población global y subgrupos de vivos y fallecidos. Los valores se expresan en medianas. Valor P Chi-cuadrado de Pearson (significativo <0,05).

Tabla 3. Laboratorio de ingreso a UTI segunda ola.

	TOTAL	VIVOS	FALLECIDOS	Valor P
n	86	30	56	
Horas en decúbito PRONO	72	55	72	0,57
Mejor complacencia estática	42,5	43	41	0,41
Peor complacencia estática	25,5	28,5	23	0,29
Mejor drive presure (DP)	10	10	11	0,74
Peor drive presure (DP)	16	16	17	0,75
PEEP mínima	8	6	10	0,001
PEEP máxima	16	16	16	0,40

Valores se expresan en medianas. Valor P Chi-cuadrado de Pearson (significativo <0,05).

La mediana de días transcurridos desde FIS hasta la admisión en UTI fue de 9 días, mientras que la mediana de días de VM fue de 18 días, alcanzando una mediana de estancia en UTI de 18,5 días y de 25 días para la estancia hospitalaria total. La mediana de días libres de VM al día 28 fue de 7 días. Se realizó traqueotomía a un 41,9% de los pacientes (36/86), siendo de forma precoz antes del día 14 de VM en un 40% (35/86). La ocurrencia más frecuente de eventos adversos fueron hiperglucemia: 69,8% (60/86), bradicardia: 22% (19/86) y falla multiorgánica (FMO): 47,7% (42/86). Este último al realizar un análisis del subgrupo de fallecidos versus el subgrupo vivos, mostraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0.001). **Tabla 4.**

La vigilancia de infecciones detectó al día 7 una incidencia de infecciones hasta en un 36% rescatando como gérmenes más frecuentes en aspirado traqueal: *Acinetobacter baumannii* (11/30), *Aspergillus* (3/30), *Cándida albicans* (6/30) y *Klebsiella pneumoniae* (6/30). En las vigilancias de días 14 y 21 la incidencia se incrementó progresivamente hasta llegar al 45%, siendo más frecuentes la neumonía asociada a ventilación mecánica con el rescate de *Acinetobacter baumannii* 45% (16/35), *Cándida albicans* 20% (7/35), *Pseudomona* 13% (5/36), *Aspergillus* 5,7% (2/35).

El análisis de la mortalidad global de la presente cohorte alcanzó un valor de 65% (56/86), estimándose una supervivencia según el sexo por el método de Kaplan-Meier que alcanza una mayor mortalidad en el subgrupo de mujeres y un mayor impacto en la segunda ola. **Figura 2**.

Discusión

Al igual que en nuestro estudio, los informes de España y EE:UU[14,15] reportaron pacientes de menor edad en la segunda ola, a diferencia de Francia donde los pacientes fueron mayores en esta ola.[16] Es probable que este cambio demográfico que observamos se deba a diversos factores, entre ellos, el inicio de la segunda ola fue coincidente con una flexibilización del aislamiento social y el 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.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) instó a la comunidad científica a realizar una

Tabla 4. Eventos adversos y complicaciones durante la estancia en UTI.

	TOTAL	VIVOS	FALLECIDOS	Valor P
n	86	30	56	
Neumotórax	7 (8,1%)	2 (8%)	1 (5%)	0,36
TEP	4 (4,65%)	0	4 (15%)	0,20
FMO (fallo multiorgánico)	42 (47,7%)	3 (12%)	12 (60%)	0,000
Hiperglucemia	60 (69,8%)	20 (80%)	16 (80%)	0,64
Bradicardia	19 (22,1%)	13 (52%)	6 (30%)	0,73
Traqueotomía	36 (41,9%)	8 (32%)	8 (40%)	0,14
Insuficiencia renal y diálisis	2 (2,4%)	0	2 (3,2%)	0,41
Fibrilación auricular	4 (4,8%)	1 (3,3%)	3 (5,3%)	0,68
Infarto agudo miocardio	1 (1,2%)	0	1 (1,7%)	0,05
Colitis isquémica	3 (3,6%)	2(6,6%)	1 (1,7%)	0,34

Valores se expresan en número absoluto y porcentajes. Valor P Chi-cuadrado de Pearson p < 0.05.

Figura 2.

Supervivencia acumulada (Kaplan-Meier) según sexo. Prueba de igualdad de distribuciones (Mantel-cox) p=0,34.

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de OLA. Breslow (Generalized Wilcoxon) p= 0,067.

evaluación urgente del tratamiento con corticosteroides en pacientes con neumonía grave por COVID-19.[17,18] En nuestro estudio, la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa de los pacientes expuestos a MP y con VM invasiva durante la segunda ola es alta (65%), pero similar a los reportes de otras regiones del mundo y principalmente comparado con reportes en la población de Argentina.[1]

Al analizar y comparar los informes de mortalidad de otros países, los resultados fueron muy variables, por ejemplo, estudios de Alemania 55%, China 49%, Reino Unido 43%, Holanda 35%, España y Andorra 32%, Francia 31%, New York, EE.UU. 28%.[5,19,20,21] El estudio multicéntrico argentino SATICOVID mostró una mortalidad de 57.7% en la primera ola[5] y en nuestro hospital fue de 44%.[7] En dos grandes estudios retrospectivos de poblaciones e infraestructura similar a la de nuestros hospitales, realizados en México y Brasil, la mortalidad hospitalaria de pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica fue tan alta como 76% y 80%, respectivamente.[19,22] En Italia los resultados observados en mortalidad entre primera y segunda ola fueron de 54% y 67%.[23] 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.

Como en otras cohortes de pacientes con COVID-19, el aumento de la edad fue un predictor independiente de mortalidad. Los factores de riesgo de mortalidad fueron similares a los identificados en otros estudios.[24,25] La obesidad fue altamente prevalente en nuestra cohorte 43/86 (50%) si bien fue menor que en la primera ola, tampoco fue asociado con una mayor mortalidad, como se informó en otros estudios.[25] Otras condiciones, como hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y dislipemia también fueron frecuentes.

La reducción de la relación PaO2/FiO2 fue similar a la observada en estudios de estos informes, nuestro cumplimiento de la ventilación de protección pulmonar fue elevado, con volúmenes tidal entre 6-6·5 mL/kg peso corporal, presiones meseta inferiores a 30 cm H2O y presiones DP menores de 15 cm H2O. La FiO2 permaneció entre 0,45 y 0,60 y los valores de PEEP en promedio de 16 cm H2O, similares a los informados anteriormente para pacientes con COVID-19. De acuerdo con la información existente para SDRA no relacionados con COVID-19,[26] la presión DP fue fuertemente asociada con la mortalidad, que es un hallazgo novedoso, esto fue observado en nuestro estudio donde los fallecidos tenían mayor DP, también se observaron peores DP, complacencias y PEEP mínima entre cortes de primera y segunda ola con significación estadística.

El decúbito prono está asociado con mejores resultados en el SDRA.[27] El mismo fue utilizado en nuestra cohorte en el 82% de los pacientes, como fue reportado en otros estudios de COVID-19.[28] Esta práctica fue más frecuente en los no sobrevivientes, infiriendo que probablemente refleja su aplicación en pacientes más severamente afectados. En nuestro estudio, las alteraciones hemodinámicas con requerimiento de vasopresores por disfunción cardiovascular fue de un 87%, y destacamos que el decúbito prono, el uso de bloqueantes neuromusculares, drogas vasopresoras y presentación de falla multiorgánica como complicación, predijeron peor resultado. La activación de vías trombóticas y fibrinolíticas, reflejado por valores aumentados de dímero D en pacientes ingresados con COVID-19, se asociaron de forma independiente con mayor mortalidad.[29]

La duración de la VM y las estancias en UTI y hospitalarias se prolongaron, como se describe en otras cohortes de primera o segunda ola, creemos que es atribuible a la lenta resolución del cuadro clínico, a las complicaciones asociadas de la VM y a la miopatía del paciente crítico. Las intervenciones tempranas destinadas a regular negativamente la respuesta hiperinmune asociada al SARS-CoV-2 en los pacientes con COVID-19 grave pueden evitar la progresión de la enfermedad y mejorar la resolución de la neumonía. El perfil de citocinas descripto para estos pacientes está dentro del amplio rango de regulación proporcionado por corticosteroides[30] particularmente MP que se asocia además con una penetración pulmonar óptima.[31]

El uso de MP administrado en un bolo intravenoso inicial para lograr saturación casi completa

y rápida del receptor de glucocorticoides, seguida de una infusión continua en 24 horas[6] podría explicar la rápida reducción observada en los marcadores inflamatorios. La respuesta al tratamiento es similar a la de los estudios clínicos aleatorizados (ECA) en el SDRA no viral y estudios observacionales a gran escala, en neumonía grave causada por SARS-CoV-2 (n = 7008) y H1N1 (n = 2141) influenza.[32] La mejor evidencia directa a favor del tratamiento con corticoides en COVID-19 severo es provisto por el RCT RECOVERY18 que investigó dexametasona 6 mg/día por 10 días en pacientes hospitalizados por COVID-19 (n=2104 recibieron dexametasona y 4321 recibieron cuidado habitual), en el grupo tratamiento se observa reducción de la mortalidad a los 28 días (IR 0,83 IC 95%). El perfil de seguridad informado en nuestro estudio tanto de primera como de segunda ola es consistente con los hallazgos de múltiples ECA investigando el tratamiento prolongado con corticosteroides en miles de pacientes con sepsis, shock séptico y SDRA.[33] En estos ECA, la hiperglucemia fue transitoria en respuesta a la carga en bolo inicial y no tuvo un impacto negativo en el resultado.[33] En nuestro estudio no hubo un aumento general en los eventos adversos, solamente se observó un aumento en hiperglucemia y agitación leve, pero ningún evento adverso requirió discontinuación de MP.

Entre las fortalezas de nuestro estudio que se pueden destacar se encuentran: la característica prospectiva del mismo, se incluye una evaluación del uso de MP basado en principios farmacológicos establecidos en pacientes con alto riesgo de progresión a IRA y muerte, proporciona una evaluación completa de factores de riesgo, marcadores de gravedad de la enfermedad, variables respiratorias, uso de estrategia de protección pulmonar, complicaciones, causas de muerte y factores pronóstico. La prueba RT-PCR está estandarizada en Argentina, lo que hace que el diagnóstico sea homogéneo. Todos los pacientes fueron seguidos hasta su muerte o el día 28, según lo que ocurriera primero, no habiendo pérdidas en el seguimiento.

Entre las limitaciones cabe mencionar no contar con grupo control y el bajo número de pacientes que pueda condicionar el análisis estadístico.

A pesar de estas limitaciones, creemos que nuestros hallazgos podrían representar conclusiones válidas y generalizables. En una pandemia de rápido desarrollo y con sistemas de atención médica saturados hay muchas limitaciones para implementar un ECA, hecho que queda evidenciado en la falta de dicho tipo de estudios sobre tratamiento con corticoides en grandes epidemias virales respiratorias previas (SARS-CoV-2, MERS-CoV, H1N1). No obstante, en ausencia de los ECA, los estudios observacionales prospectivos bien diseñados pueden proporcionar a los médicos datos valiosos sobre seguridad y eficacia. Por otra parte, nuestras observaciones sobre la primera ola en este hospital también soportan el uso de MP.

En reportes donde comparan los resultados del uso de cánula nasal de alto flujo de oxígeno (CNAFO) y AVM entre primera y segunda ola describen que el tiempo de demora en el inicio de AVM se asocia a mayor mortalidad.[9,34] En la segunda ola se observó una mayor mortalidad con respecto a la primera ola, creemos que esto puede deberse al uso de ventilación no invasiva con CNAFO aplicada fuera de la terapia intensiva hasta en un 72% (62/86) de los pacientes que finalmente requirieron admisión a UTI y AMV, lo que podría considerarse como una probable demora en el inicio de AMV. Por otra parte, se observó con significación estadística que la demora en el tiempo de consulta al hospital desde el comienzo de los síntomas y el uso de CNAFO fuera de la UTI predijeron peor resultado, pudiendo explicar también un inicio tardío de los tratamientos.

Finalmente, nuestras observaciones sugieren beneficios cuando el tratamiento con MP a bajas dosis se inicia en forma temprana, así como también el soporte de AVM precoz en los pacientes con SDRA. El tratamiento con MP es seguro, permitió mejoras inmediatas en los marcadores sistémicos de inflamación y de oxigenación. El aumento de la mortalidad observada en la segunda ola se explica por múltiples factores como, demora en la consulta desde el inicio de los síntomas, demora en el inicio de AVM, la logística y el estrés del sistema de salud entre otros.

Entendemos que nuestros resultados pueden contribuir al manejo de la neumonía grave por

SARS-CoV-2 en el contexto de la persistencia de la pandemia y en aquellas condiciones que evolucionan a SDRA con elevado componente inflamatorio.

Reconocimiento por el compromiso, dedicación y apoyo al Equipo InCaA (Indicadores de Calidad de Atención) proyecto de trabajo colaborativo del Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Municipal "Dr Leónidas Lucero".

Referencias bibliográficas

1. IrassarJI. Comparación epidemiológica de las olas por COVID-19 en la provincia de Buenos Aires, Argentina, 2020-2021. Rev Argent Salud Pública. 2022;14 Supl COVID-19:e49.
2. Emmerich FG. Comparisons between the Neighboring States of Amazonas and Pará in Brazil in the Second Wave of COVID-19 Outbreak and a Possible Role of Early Ambulatory Treatment. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021 [citado 1 Nov 2021];18(7):3371. Disponible en: https://www.mdpi.com/1660-4601/18/7/3371
3. Saito S, Asai Y, Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, et al. First and second COVID-19 waves in Japan: A comparison of disease severity and characteristics. J Infect [Internet]. 2021 [citado 3 Nov 2021];82(4):84-123. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.033
4. Chaomin Wu, MD; Xiaoyan Chen, MD; Yanping Cai, MD, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
5. Elisa Estenssoro, Cecilia I Loudet, Fernando G Ríos, et al Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATI-COVID): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Respir Med 2021;9:989–98 Published Online July 2, 2021 https://doi.org/10.1016/ S2213-2600(21)00229-0
6. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. Crit. Care Explor. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2020; 2: e0111.
7. Quispe Laime Adolfo, Beroiza Claudio José, Petasny Marcos, et al. Metilprednisolona en pacientes ventilados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo por SARS- CoV- 2 en el Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Primera Ola 2020. e-Hospital – Volumen 4 – N° 2, 2022. ISSN 2683-8192.
8. AM. Quispe-Laime, J. D. Bracco, P. A. Barberio, C. G. Campagne, V. E. Rolfo, G.U.Meduri, R. Umberger. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. Intensive Care Med (2010) 36:33–41 DOI 10.1007/s00134- 009-1727-6
9. Schoenfeld DA, Bernard GR. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. Crit. Care Med. Lippincott Williams and Wilkins; 2002; 30: 1772–1777.
10. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2012; 307: 2526–2533
11. Murray JF, Matthay MA, Luce LM et al.: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med (antes Am Rev Respir Dis) 1988; 138: 720-723
12. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. Crit Care Med 1981;9:591-597
13. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit. Care Med. 1998 [cited 2020 May 3]; 26: 1793–1800 Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824069.
14. Simona Iftimie, Ana F. López-Azcona, Immaculada Vallverdú, et al. REUSCOVID Study Group. First and second waves of coronavirus disease-19: A comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. medRxiv and bioRxiv. doi: https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20246959
15. 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
16. 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.
17. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected[cited2020May20]. Availablefrom:https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected.
18. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 February 25, 2021 N Engl J Med 2021; 384:693-704 DOI:10.1056/NEJMoa2021436
19. Ñamendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. Intensive Care Med 2020; 46: 2086–88.
20. 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.
21. 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.
22. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, et al. Characterisation of the first 250000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. Lancet Respir Med 2021; 407–18.
23. Vinceti et al. BMC Public Health (2021) 21:2069. The association between first and second wave COVID-19 mortality in Italy. https://doi.org/10.1186/s12889-021-12126-4
24. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2021; 47: 60–73.
25. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. Obes Rev 2020; 21: e13128.
26. 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.
27. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 2159–68.
28. Ferrando-Vivas P, Doidge J, Thomas K, et al. Prognostic factors for 30-day mortality in critically ill patients with coronavirus disease 2019: an observational cohort study. Crit Care Med 2021; 49: 102–11.
29. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clin. Chem. Lab. Med. De Gruyter; 2020.
30. Meduri GU, Chrousos GP. General Adaptation in Critical Illness: Glucocorticoid Receptor alpha Master Regulator of Homeostatic Corrections. Front. Endocrinol. (Lausanne). [Internet] Frontiers; 2020 [cited 2020 May 3]; 11: 161 Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.00161/full.
31. Vichyanond P, Irvin CG, Larsen GL, Szefler SJ, Hill MR. Penetration of corticosteroids into the lung: Evidence for a difference between methylprednisolone and prednisolone. J. Allergy Clin. Immunol. J Allergy Clin Immunol; 1989; 84: 867–873.
32. Li H, Yang SG, Gu L, Zhang Y, et al. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1) pdm09 viral pneumonia. Influenza Other Respi. Viruses Blackwell Publishing Ltd; 2017; 11: 345–354.
33. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. Intensive Care Med. Springer Verlag; 2016. p. 829–840
34. Alexander J. Parker, Monalisa Mishra, Pooja Tiwary, et al. A Tale of Two Waves: Changes in the Use of Noninvasive Ventilation and Prone Positioning in Critical Care Management of Coronavirus Disease 2019. www.ccejournal.org December 2021.Volume 3 https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000587.