

Características clínico-epidemiológicas de la infección por SARS-CoV2 en pacientes internados

Clinical-epidemiological characteristics of SARS-CoV2 infection in hospitalized patients

Adriana María Cuevas Ojeda¹ , Leonardo Gabriel Marianelli¹

¹Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Infectología

Correspondencia: Adriana María Cuevas Ojeda, email: adrianaco@hotmail.com.ar

Resumen

INTRODUCCIÓN: Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales. En enero de 2020, los científicos chinos aislaron de un paciente con neumonía, un novel coronavirus, que llamaron “Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 o SARS-CoV2”. Posteriormente la enfermedad fue denominada “Enfermedad por coronavirus 2019” o “COVID-19”.

OBJETIVO: Describir las características clínico-epidemiológicas de la infección por SARS-CoV2 en pacientes internados. Identificar características demográficas, clínicas y bioquímicas que se asocian a internación en unidad terapia intensiva, uso de asistencia respiratoria mecánica y óbito en los pacientes internados. Observar el score ISARIC-4C en relación con la internación en UTI, uso de ARM y óbito. Observar la relación entre score SOFA y uso de ARM y óbito.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, observacional, analítico. Se evaluaron pacientes adultos internados por COVID-19 en la Clínica Universitaria Reina Fabiola en el período de marzo a diciembre de 2020. Se analizaron variables clínicas y bioquímicas. Los datos se presentan con medidas de resumen; N (%) para variables cualitativas y medidas de posición y dispersión para variables cuantitativas. Para evaluar los parámetros asociados a evolución se utilizó prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas y prueba de T de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS: Se incluyeron 163 pacientes; 111 (68,1%) eran de sexo masculino y tenían una mediana (Q: 45 años-Q3: 67 años) de edad de 56 (45-67) años, en edades entre los 19 y 92 años. Ochenta (49,1%) pacientes presentaban obesidad como factor de riesgo de gravedad, 52 (36,2%) hipertensión arterial y 25 (15,3%) diabetes. Se realizó tomografía axial computada al 90,7% (n= 148); los patrones tomográficos incluyeron 81 (55%) patrón COVID-19 moderado, mientras que 62 (41,8%) tenían patrón severo. Noventa y seis (58,9%) pacientes cursaron internación en sala general y 67 (41,1%) en la unidad de terapia intensiva, de estos, 19 (11,7%) requirió ARM. Doce (7,4%) pacientes fallecieron. Los pacientes que requirieron internación en UTI mostraron con mayor frecuencia un score ISARIC-4C alto/muy alto ($p= 0.005$), ninguna de las variables demográficas, clínicas, imagenológicas ni bioquímicas examinadas se asociaron con internación en UTI. Los pacientes que requirieron ARM tuvieron mayor edad ($p < 0.001$), menor recuento de linfocitos ($p= 0.02$) y mayor relación neutrófilos/linfocitos ($p= 0.006$); ninguna de las otras variables examinadas se asoció con requerimiento de ARM. Por último, la mortalidad se asoció a mayor edad ($p= 0.001$), menor PAFI ($p= 0.003$) y menor recuento de linfocitos ($p= 0.027$).

CONCLUSIONES: En este estudio no se observó relación significativa entre factores de riesgo para COVID-19 severo y mortalidad. La mitad de las tomografías contaban con patrón COVID-19 moderado. Los pacientes que fallecieron tuvieron una PAFI menor a 250 al ingreso. El score ISARIC-4C mostró

utilidad para predecir el área de internación en la que permanecerá el paciente. La mortalidad fue similar a lo publicado.

Palabras claves: COVID-19; SARS-CoV2; mortalidad; internación; scores.

Abstract

INTRODUCTION Coronaviruses are important human and animal pathogens. In January 2020, Chinese scientists isolated a novel coronavirus from a patient with pneumonia, which they named "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 or SARS-CoV2". The disease was subsequently named "Coronavirus disease 2019" or "COVID-19".

OBJETIVE: To describe the clinical-epidemiological characteristics of SARS-CoV2 infection in hospitalised patients. To identify demographic, clinical and biochemical characteristics associated with intensive care unit admission, use of mechanical ventilation and death in hospitalised patients. To observe the ISARIC-4C score in relation to ICU admission, use of MRA and death. To observe the relationship between SOFA score and use of MRA and death.

MATERIAL AND METHODS Retrospective, observational, analytical study. Adult patients admitted for COVID-19 at the Clinical Universitaria Reina Fabiola from March to December 2020 were evaluated. Clinical and biochemical variables were analysed. Data are presented with summary measures; N (%) for qualitative variables and measures of position and dispersion for quantitative variables. Chi-square test for qualitative variables and Student's t-test or Mann-Whitney U-test for quantitative variables were used to assess parameters associated with evolution. A value of $p \leq 0.05$ was considered significant.

RESULTS: A total of 163 patients were included; 111 (68.1%) were male and had a median (Q: 45 years-Q3: 67 years) age of 56 (45-67) years, ranging from 19 to 92 years. Eighty (49.1%) patients had obesity as a serious risk factor, 52 (36.2%) had hypertension and 25 (15.3%) had diabetes. Computed axial tomography was performed in 90.7% (n= 148); tomographic patterns included 81 (55%) moderate COVID-19 pattern, while 62 (41.8%) had severe pattern. Ninety-six (58.9%) patients were admitted to the general ward and 67 (41.1%) to the intensive care unit, of which 19 (11.7%) required MRA. Twelve (7.4%) patients died. Patients requiring intensive care unit admission most frequently showed a high/very high ISARIC-4C score ($p= 0.005$), none of the demographic, clinical, imaging or biochemical variables examined were associated with intensive care unit admission. Patients requiring MRA were older ($p < 0.001$), had lower lymphocyte counts ($p= 0.02$) and higher neutrophil/lymphocyte ratios ($p= 0.006$); none of the other variables examined were associated with MRA requirement. Finally, mortality was associated with older age ($p= 0.001$), lower PAFI ($p= 0.003$) and lower lymphocyte count ($p= 0.027$).

CONCLUSIONS: In this study there was no significant association between risk factors for severe COVID-19 and mortality. Half of the scans had a moderate COVID-19 pattern. Patients who died had a PAFI less than 250 on admission. The ISARIC-4C score was useful for predicting the area of hospitalisation in which the patient would remain. Mortality was similar to published data.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV2; mortality; scores; hospitalization.

Introducción

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales, conocidos por causar enfermedades respiratorias. En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, se desarrolló un importante brote de neumonía de causa desconocida. En enero de 2020, científicos chinos aislaron un novel coronavirus, que llamaron "Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 o SARS-CoV2". Posteriormente la enfermedad fue denominada "Enfermedad por coronavirus 2019" o "COVID-19", por sus siglas en inglés¹. Si bien se cree que su inicio fue por transmisión zoonótica; rápidamente evidenciaron que la

transmisión persona a persona era efectiva mediante el contacto directo: gotitas respiratorias, manos contaminadas o mediante tareas que generan aerosolización^{1,2}.

La COVID-19 es una pandemia que produjo 557 801 371 casos en el mundo; mientras que en Argentina se registraron 9 426 171 de infectados. Aunque la cantidad de casos se modifican con el tiempo, en la provincia de Córdoba se publicaron un total de 1 011 100 casos a la fecha³.

La infección puede tener una forma asintomática, un 30 a 40% de infectados, o sintomática, presentando desde formas leves hasta graves con insuficiencia respiratoria y shock secundario a

una tormenta de citoquinas. Por ser una enfermedad dinámica en su evolución, es importante reconocer los factores de riesgo para presentar enfermedad grave como la hipertensión arterial (HTA), diabetes, obesidad, tabaquismo, insuficiencia cardíaca y/o renal crónica, enfermedades pulmonares crónicas e inmunocompromiso. Los síntomas según la última actualización del 28 de abril del 2022 del protocolo del Ministerio de Salud de Argentina, incluyen la presencia de dos o más síntomas, con o sin fiebre: tos, odinofagia, dificultad respiratoria, cefalea, mialgias, diarrea y/o vómitos, rinitis y/o congestión nasal, infección respiratoria aguda grave o pérdida repentina del gusto o del olfato, en ausencia de otra causa identificada⁴.

Para el diagnóstico de infección aguda, el método mayormente utilizado, en muestra de hisopado nasal u orofaríngeo, es la RT-PCR cualitativa, que determina la presencia de ácidos nucleicos del Sars-CoV2, ó, en los casos con menos de siete días de evolución, se realiza la detección de antígenos virales mediante inmunocromatografía en papel. En situaciones en las que la toma de muestra es tardía o cuando la PCR del hisopado nasofaríngeo es negativa y se tiene una fuerte sospecha, se puede recolectar muestra del tracto respiratorio bajo mediante esputo, aspirado traqueal o lavado bronquio-alveolar. Por otro lado, si la evolución de síntomas es mayor a 7 días, puede realizarse detección de inmunoglobulinas mediante ELISA, quimioluminiscencia o ensayos de flujo lateral; siendo útiles también, en pacientes con fuerte sospecha de COVID-19, en los que la RT-PCR arroja resultados negativos^{5,6,7,8,9}.

La tomografía axial computada (TAC) es el gold estándar para la determinación del patrón radiológico característico de la enfermedad y la extensión del mismo, objetivándose infiltrados pulmonares periféricos parcheados en vidrio esmerilado, con o sin consolidación mixta, engrosamiento pleural adyacente, engrosamiento del tabique interlobulillar y broncogramas aéreos. Otros hallazgos, menos frecuentes, fueron un patrón de pavimentación loco (crazy paving), bronquiectasias, derrame pleural y/o pericárdico, y linfadenopatías^{10,11,12,13}.

La infección por SARS-CoV2 presenta manifestaciones bioquímicas características como es la linfopenia; niveles elevados de aminotransaminasas; lactato deshidrogenasa; marcadores inflamatorios tales como ferritina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular; y anomalías en las pruebas de coagulación. En los que cursaron cuadros graves se observaron, frecuentemente, valores de

Dímero D muy elevados asociados a linfopenia marcada, alteración de la relación neutrófilos/linfocitos, aumento de parámetros inflamatorios debido a la tormenta de citoquinas, e incluso elevación de proteínas cardíacas; si bien no se ha demostrado que tengan valor pronóstico, pueden utilizarse para identificar pacientes con alto riesgo de gravedad, según lo observado en estudios de cohorte^{10,11,12}.

Es habitual en la práctica clínica, emplear modelos de predicción diagnóstica y pronóstico, a fin de evaluar rápidamente la gravedad del cuadro clínico y proporcionar un manejo precoz y adecuado; uno de los más utilizados es el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), que calcula la gravedad de la disfunción orgánica, lo cual permite predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis. En el último tiempo, se han desarrollado diferentes modelos, conociéndose un score de predicción de mortalidad, “al pie de la cama”, en pacientes internados con COVID-19, denominado International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC-4C), el cual fue diseñado en Gran Bretaña. El mismo comprende 8 variables, con sus respectivos puntajes, que al sumarlos definen cuatro grupos con sus correspondientes tasas de mortalidad. Si bien se describe una sensibilidad y valor predictivo negativo entre un 98 y 99%, se sugiere cautela en su aplicación ya que continúa en estudio, y aún se mantiene en duda su utilidad en poblaciones distintas a la británica^{14,15,16}.

Objetivo

Describir las características clínico-epidemiológicas de la infección por SARS-CoV2 en pacientes internados.

Objetivo específico

Identificar características demográficas, clínicas y bioquímicas que se asocian a internación en sala, en unidad terapia intensiva (UTI), uso de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y bito en los pacientes internados con COVID-19.

Observar el score ISARIC-4C en relación con la internación en UTI, uso de ARM y óbito.

Observar la relación entre score SOFA, uso de ARM y óbito.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, observacional, analítico, que se realizó durante el período de marzo a diciembre de 2020, en pacientes adultos

internados en la Clínica Universitaria Reina Fabiola cursando infección Covid-19.

VARIABLES ANALIZADAS

1. Variables demográficas y clínicas:

•Sexo: será definido como femenino o masculino.

•Edad: expresada en años.

•Días de internación en sala: estancia hospitalaria en sala general, en días

•Días de internación en UTI: estancia hospitalaria en UTI, en días.

•Fase crítica: periodo de tiempo, en días, entre el inicio de los síntomas y el requerimiento de oxígeno.

•Factores de riesgo: Condiciones médicas del paciente que predisponen a mayor riesgo de cursar con formas graves de la enfermedad:

- Embarazo
- Enfermedad coronaria
- Hipertensión arterial
- Enfermedades respiratorias crónicas
- Inmunodeficiencias
- Enfermedad oncológica
- Diabetes
- Obesidad
- Tabaquismo
- Insuficiencia renal

•Síntomas: síntomas declarados al ingreso de la internación:

- Tos
- Odinofagia
- Dificultad respiratoria
- Cefalea
- Mialgias
- Diarrea y/o vómitos
- Pérdida repentina del gusto o del olfato

•Signos vitales: frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y tensión arterial al ingreso a la internación.

•PAFI: Relación FIO₂/PO₂: vn: 380 – 476. Medida al ingreso institucional y al ingreso a la UTI.

•Scores:

SOFA: determinación del SOFA de inicio. (ANEXO 1)

ISARIC-4C: determinación al ingreso hospitalario. (ANEXO 2)

•Asistencia respiratoria mecánica: fecha de inicio de ARM y finalización. Si o no.

•Diagnóstico por imágenes:

Radiografía de tórax al ingreso: normal, imagen unilateral o bilateral, imagen intersticial, imagen alveolar, intersticio alveolar, derrame pleural.

Tomografía axial computada dentro de las 72 hs. del ingreso: normal, según la distribución uni o bilateral, y el número de lóbulos afectados, se informa como patrón de Covid19: leve, moderado o severo.

•Evolución: Alta u óbito

2. Planilla de parámetros bioquímicos: Al ingreso hospitalario.

•PCR: Vn menor a 5 mg/l. Valor mayor a 100mg/dl se relaciona con gravedad.

•LDH: Vn hasta 460 U/l. Valor mayor a 500 U/l se relaciona con gravedad.

•Ferritina: Vn entre 30 - 400 ng/ml. Valor mayor a 500ng/ml se relaciona con gravedad.

•Troponina I: Vn menor a 2 ng/l. Valor mayor a 8.8 ng/l se relaciona con gravedad.

•Troponina T: Vn 14 pg/ml

•Dímero D: Vn menor a 500 ug/l. Valor mayor a 1000 ug/l se relaciona con gravedad.

•Procalcitonina: Vn menor a 0.05 ng/ml

•Leucocitos: Vn entre 3.8 – 10 miles/ul

•Neutrófilos: en valor absoluto (Vn entre 1.8 – 7.7 miles/ul).

•Linfocitos: en valor absoluto (Vn entre 1 – 4.8 miles/ul). Valor menor a 800 se relaciona con gravedad.

•Relación neutrófilos/linfocitos: expresado en decimales, utilizando tanto los valores absolutos como porcentajes. Vn menor a 3, valor mayor a 3.1 se relaciona con gravedad.

•Plaquetas: Vn entre 150-400 miles/ul

•Presión arterial de oxígeno: Vn entre 80 – 100 mmHg

•Presión arterial de dióxido de carbono: Vn entre 35 – 45 mmHg

•pH: Vn entre 7.35 – 7.45

•Bicarbonato de sodio: Vn entre 20 – 28 meq/L

•GOT: Vn menor a 40 U/l

•GPT: Vn menor a 41 U/l

•Bilirrubina total: Vn menor a 1mg/dl

•Urea: Vn entre 10 - 50 mg/dl

•Creatinina: Vn entre 0.74 – 1.22 mg/dl

•CPK: Vn masculino: menor a 195 U/l, vn femenino: menor a 170 U/l. Un valor de dos veces el límite superior se relaciona con gravedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron como media \pm desviación estándar (DS) y se informaron los límites inferiores y superiores de los valores con un intervalo de confianza del 95%. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher o razón de verosimilitud,

dependiendo de sus condiciones de aplicación, a su vez se elaboraron figuras de barras agrupadas con el propósito de resumir los datos por grupos de casos. Con el fin de evaluar las diferencias entre proporciones de variables categóricas de más de dos categorías se utilizó el test de Bonferroni. Se estableció el criterio de normalidad por medio de la prueba de Shapiro-Wilk y el criterio de homogeneidad de las varianzas por la prueba de Levene. Para estudiar las diferencias entre medias se utilizó la prueba T de Student o U de Mann-Whitney dependiendo de las condiciones de aplicación. Con el propósito de conocer la correlación entre variables cuantitativas y variables nominales dicotómicas se calculó el coeficiente de correlación biserial. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo en todas las pruebas.

Los datos fueron analizados utilizando el software SPSS v. 25.0 (SPSS Inc. 1989-2006), y R Software 4.1.1.

Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por la Secretaría de investigación de la institución. Los autores se comprometen a mantener la confidencialidad de los datos, respetando la Ley de Habeas data 25.326, la ley 9694 de la provincia de Córdoba y la Declaración de Helsinki.

Resultados

Características generales de los pacientes internados por COVID-19

Se incluyeron 163 pacientes. 111 (68,1%) eran de sexo masculino. La mediana de edad fue de 56 años (Q1: 45 años- Q3: 67 años), en edades entre 19 y 92 años.

En la tabla 1 se muestran características generales de los pacientes internados.

Tabla 1. Características generales de los pacientes internados por COVID-19

	Media (desv.)	Mediana	IC. 95%
Días totales	9,66 ± 9,42	6	8,21 – 11,12
Fase crítica	9,20 ± 3,93	9	8,56 – 9,85
FR (rpm)	21,94 ± 3,69	20	21,37 – 22,51
SO2 (%)	90,50 ± 4,64	91	88,78 – 91,22
TAS	126,69 ± 16,12	130	124,19 – 129,18
TAD	77,45 ± 10,75	80	75,79 – 79,11
PAFI total	313,59 ± 57,98	318	304,29 – 322,87

En las tablas 2 y 3 se muestran las frecuencias de factores de riesgo para COVID-19 grave y de manifestaciones clínicas de pacientes internados.

Tabla 2. Descripción de los factores de riesgo para COVID-19 grave

Factor de riesgo	n (%)
Obesidad	80 (49,1)
Hipertensión arterial	59 (36,2)
Diabetes	25 (15,3)
Enf. Respiratoria Crónica	17 (10,4)
Tabaquismo	10 (6,1)
Enf. Oncológica	10 (6,1)
Enf. Coronaria	8 (4,9)
Inmunodeficiencia	6 (3,7)
Insuf. Renal Crónica	1 (,6)
Embarazo	1 (,6)

Tabla 3. Frecuencia de las manifestaciones clínicas de pacientes internados por COVID-19

Manifestación clínica	n (%)
Fiebre	145 (89)
Dificultad Respiratoria	111 (68,1)
Tos	101 (62)
Mialgia	46 (28,2)
Diarrea/Vómito	40 (24,5)
Anosmia	34 (20,9)
Ageusia	29 (17,8)
Cefalea	24 (14,7)
Odinofagia	21 (12,9)

En cuanto a oxigenoterapia, 97 (59,5%) pacientes usaron oxígeno a bajo flujo, 30 (18,4%) oxígeno a alto flujo, 19 (11,7%) requirieron ARM, y 17 (10,4%) no utilizaron oxígeno suplementario.

En relación a los métodos por imagen, se realizaron radiografía de tórax a 42 (25,7%) pacientes, y TAC a 148 (90,7%).

34 (81%) radiografías tenían afectación bilateral y 8 (19%) imágenes unilaterales. Entre estas, se observaron imágenes intersticiales en 28 (66%) radiografías, intersticio-alveolares en 11 (26%), derrames pleurales y lesiones alveolares en una

(2%), respectivamente, y 2 (4%) fueron normales.

Los patrones tomográficos observados incluyeron en 81 TAC (55%) patrón COVID-19 moderado, 62 (41,8%) tenían patrón severo; 4 (2,7%) tuvieron patrón leve y una (0,7%) fue normal.

En la tabla 4 se muestran los parámetros de laboratorio al ingreso institucional de la totalidad de los pacientes internados.

Tabla 4. Parámetros bioquímicos de los pacientes internados por COVID-19

Variable	n	Media (desv.)	IC. 95%
PCR	163	85,93 ± 74,13	74,46 – 97,39
LDH	163	571,48 ± 574,41	482,63 – 660,32
Ferritina	163	1545,18 ± 1540,30	1306,94 – 1783,42
Dímero D	162	1093,41 ± 1885,39	800,88 – 1385,94
Leucocitos Totales	163	7671,78 ± 3211,72	7175,02 – 8168,54
Neutrófilos	163	5923,50 ± 3101,17	5443,83 – 6403,16
Linfocitos	163	1134,06 ± 629,49	1036,70 – 1231,42
Relación N/L	163	7,09 ± 6,12	6,14 – 8,04
Plaquetas	163	215611,04 ± 89838,42	201715,58 – 229506,50
Ph	163	7,42 ± 0,24	7,38 – 7,46
PCO2	163	33,77 ± 4,52	33,07 – 34,47
PO2	163	69,84 ± 13,33	67,77 – 71,91
Bicarbonato	163	23,29 ± 8,72	21,94 – 24,65
GOT	163	41,75 ± 25,42	37,80 – 45,69
GPT	163	46,52 ± 33,27	41,36 – 51,69
BT	163	,49 ± ,25	,45 – ,53
Urea	163	36,59 ± 19,78	33,52 – 39,66
Creatinina	163	,93 ± ,39	,86 – ,99

En la tabla 5 se categorizan los pacientes según el riesgo calculado por el score de ISARIC-4C.

Tabla 5. Riesgo de mortalidad al ingreso hospitalario en pacientes con COVID-19 según score ISARIC-4C.

	n (%)	% Acumulado
Bajo	22 (13,5)	13,5
Intermedio	77 (47,2)	60,7
Alto	58 (35,6)	96,3
Muy Alto	6 (3,7)	100,0
Total	163 (100)	

Comparación de las características clínicas de los pacientes internados en sala común y en UTI

Hubo 96 pacientes (58,89%) que cursaron internación en sala general y 67 (41,10%) en la UTI.

En la tabla 6 se muestran características generales de pacientes en sala común y UTI.

Tabla 6. Características generales de pacientes internados en sala común y UTI

	Media (desv.)	Mediana	IC. 95%
Días UTI	10,94 ± 11,69	7	8,09 – 13,79
Días sala	5,64 ± 2,37	5	5,15 – 6,12
PAFI UTI	231,34 ± 86,09	242,5	210,17 – 252,50
PAFI Sala	331,40 ± 51,01	326,5	321,06 – 341,74

En la tabla 7 se compara la categoría de riesgo del score ISARIC-4C según la unidad de internación.

Tabla 7. Comparación de Score ISARIC-4C según la unidad de internación de los pacientes

	Sala común n (%)	UTI n (%)
Bajo	19 (19,80)	3 (4,50)
Intermedio	48 (50,00)	29 (43,30)
Alto	26 (27,00)	32 (47,80)
Muy Alto	3 (3,13)	3 (4,50)
Total	96	67

Al comparar las categorías de ISARIC-4C entre riesgo bajo e intermedio versus alto y muy alto, se observó una diferencia estadística significativa, p 0,005.

Aspectos demográficos, clínicos y bioquímicos de pacientes que requirieron ARM.

De los pacientes internados en UTI (n=67), 19 (28,35%) requirieron ARM, con franco predominio de sexo masculino (n=15; 78,9%), al igual que lo observado en aquellos sin ARM. En cuanto a la edad, hubo una media de 66,63 años (DS11,01) en el primer grupo frente a 54,74 (DS 14,45) años en el segundo (p< ,001).

En la tabla 8 se comparan las variables bioquímicas entre quienes requirieron ARM y aquellos que no, teniendo en cuenta el total de pacientes.

Tabla 8. Comparación de los parámetros bioquímicos entre pacientes con y sin ARM

Variable	Asistencia respiratoria mecánica- media (DS)		Valor p
	Si (n=19)	No (n=144)	
PCR	94,37 (83,35)	84,81 (73,08)	,599
LDH	635,05 (312,98)	563,09 (600,71)	,609
Ferritina	2096,40 (2096,78)	1472,45 (1445,21)	,097
Dímero D	1284,26 (1446,21)	1060,64 (1934,25)	,628
Leucocitos Totales	7315,79 (3583,18)	7718,75 (3170,25)	,609
Neutrófilos	6106,32 (3350,47)	5899,38 (3078,48)	,786
Linfocitos	714,74 (373,98)	1189,39 (636,28)	,002
Relación N/L	10,67 (7,24)	6,62 (5,82)	,006
Plaquetas	182210,53 (57827,89)	220018,06 (92491,02)	,085
PH	7,28 (.68)	7,44 (.03)	,306
PCO2	32,54 (4,07)	33,92 (4,55)	,210
PO2	65,26 (11,33)	70,36 (13,49)	,117
Bicarbonato	21,42 (3,09)	23,53 (9,16)	,323
GOT	44,79 (25,11)	41,31 (25,43)	,576
GPT	43,84 (28,91)	46,88 (33,76)	,709
BT	,49 (.21)	,49 (.26)	,918
Urea	40,47 (18,29)	36,02 (19,91)	,357
Creatinina	1,09 (.71)	,90 (.33)	,261

PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; Relación N/L: lactato relación

neutrófilos/linfocitos; pH: potencial de hidrógeno; PCO2: presión arterial de dióxido de carbono; PO2: presión arterial de oxígeno; GOT: transaminasa glutámica oxalacética; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; BT: bilirrubina total.

Al evaluar los datos bioquímicos observamos que la asociación entre ARM y el nivel de linfocitos resultó significativa ($p = 0,002$). El coeficiente de correlación biseral puntual arrojó un valor positivo de 0,243, lo que significa que este parámetro se correlaciona de manera inversa al uso de ARM (Figura 1). A su vez, la asociación entre ARM y la relación N/L resultó significativa ($p = ,006$); el coeficiente de correlación biseral puntual arrojó un valor negativo (- 0,213), lo que significa que se relaciona con el uso de ARM (Figura 2). El resto de los parámetros bioquímicos analizados no tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos.

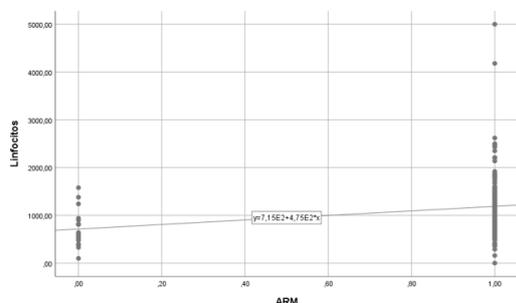


Figura 1. Relación entre valor de linfocitos y requerimiento de ARM

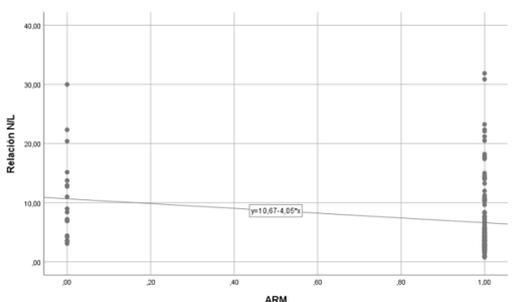


Figura 2. Relación entre requerimiento de ARM y relación N/L

En la tabla 9 se muestran los puntajes del score SOFA en pacientes con uso de ARM.

Tabla 9. Puntaje de score SOFA en pacientes con uso de ARM.

SOFA	n	ARM % (n)
0	7	0
1	61	4,92 (3)
2	65	15,38 (10)
3	22	4,55 (1)
4	4	50,00 (2)
5	4	75,00 (3)
6	0	0

En la tabla 10 se muestra la comparación de las categorías del score ISARIC-4C según uso de ARM.

Tabla 10. Comparación de Score ISARIC-4C en pacientes con y sin ARM

	Sin ARM n (%)	Con ARM n (%)
Bajo	22 (15,3)	0
Intermedio	68 (47,2)	9 (47,3)
Alto	50 (34,7)	8 (42,1)
Muy Alto	4 (2,8)	2 (10,5)
Total	144 (100)	19 (100)

Parámetros demográficos, clínicos y bioquímicos relacionados a mortalidad

Hubo 12 (7,36%) pacientes incluidos en el estudio que fallecieron, mientras que a 151 (92,63%) se les otorgó alta hospitalaria. En ambos grupos predominó el sexo masculino, en el primero en un 66,7% (n=8), y en el segundo 68,2%, (n=103) ($p=0,912$). La comparación de medias de edad entre ambos grupos se ve en la figura 3 ($p=0,001$).

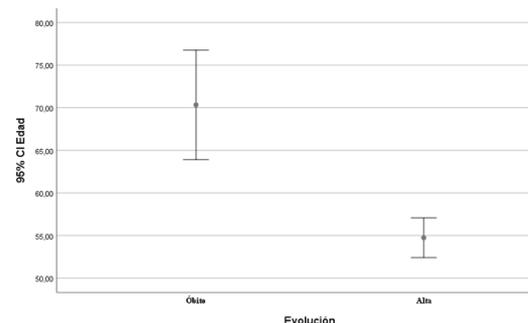


Figura 3. Edad de acuerdo al desenlace (óbito/alta) de los pacientes con COVID-19

En la tabla 11 se comparan las características según evolución clínica (óbito/alta).

Tabla 11. Comparación de características de internación según evolución del paciente (óbito/alta)

	Evolución	N	Media	Desv.	p
Días totales de internación	Óbito	12	21,67	12,46	,004
	Alta	151	8,71	8,49	
UTI (Días)	Óbito	12	20,50	13,17	,001
	Alta	57	8,85	10,27	
Fase Crítica (Días)	Óbito	12	6,83	3,74	,029
	Alta	135	9,41	3,90	
PAFI	Óbito	12	244,67	100,01	,003
	Alta	151	307,97	67,12	

La asociación entre la evolución y los días totales de internación es significativa ($p = 0,004$), el coeficiente de correlación visceral puntual mostró un valor negativo de - 0,360, es decir que

se correlacionan de manera inversa con la evolución favorable del paciente (Figura 4). Por su parte, la asociación entre la evolución de los pacientes y los días de internación en UTI también resultó significativa ($p = 0,001$); el coeficiente de correlación Visceral puntual arrojó un valor de $-0,385$, por lo que se correlacionan a favor del fallecimiento del paciente (Figura 5).

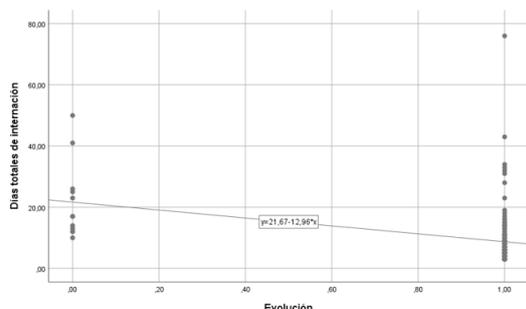


Figura 4. Asociación entre días de internación total y evolución clínica (óbito vs alta) de pacientes internados con COVID-19

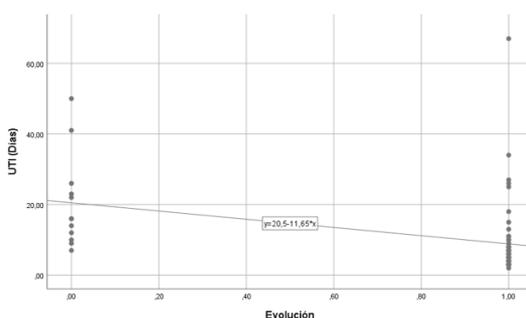


Figura 5. Asociación entre días de internación en UTI y evolución clínica (óbito vs alta) de pacientes internados con COVID-19

En la tabla 12 se muestran los factores de riesgo en relación al desenlace clínico (óbito vs alta) que tuvieron los pacientes, no evidenciándose relevancia estadística.

Tabla 12. Relación entre factores de riesgo y evolución clínica (óbito vs alta) de los pacientes internados por COVID-19

Factor de Riesgo	Evolución		P
	Óbito	Alta	
Tabaquismo (%)	0 (0)	10 (6,6)	,358
Obesidad (%)	6 (50)	74 (49)	,947
Insuficiencia renal crónica (%)	0 (0)	1 (7)	,777
Inmunodeficiencia (%)	0 (0)	6 (4)	,482
Hipertensión arterial (%)	5 (41,7)	54 (35,8)	,682
Enfermedad Respiratoria Crónica (%)	3 (25)	14 (9,3)	,086
Enfermedad Oncológica (%)	1 (8,3)	9 (6)	,742
Enfermedad Coronaria (%)	0 (0)	8 (5,3)	,414
Diabetes (%)	2 (16,7)	23 (15,2)	,894
Embarazo (%)	0 (0)	1 (7)	,777

Las características bioquímicas entre los pacientes que tuvieron una evolución favorable y los que fallecieron, se describen en la tabla 13.

Tabla 13. Comparación de los parámetros bioquímicos según evolución (alta vs óbito) de los pacientes con COVID-19

Variable bioquímica	Evolución		P
	Alta (n=151)	Óbito (n=12)	
PCR	84,89 (72,80)	99,00 (92,05)	,527
LDH	565,28 (590,79)	649,42 (304,33)	,627
Ferritina	1477,89 (1434,18)	2391,97 (2459,22)	,229
Dímero D	1041,18 (1892,22)	1659,50 (1710,18)	,275
Leucocitos Totales	7662,25 (3144,56)	7791,67 (4130,04)	,894
Neutrófilos	5871,59 (3037,36)	6576,67 (3915,42)	,450
Linfocitos	1164,71 (634,28)	748,33 (417,85)	,027
Relación N/L	6,72 (5,76)	11,70 (8,62)	,073
Plaquetas	216950,99 (92406,12)	198750,00 (45702,84)	,501
pH	7,42 (,24)	7,43 (,04)	,940
PCO2	33,89 (4,47)	32,20 (4,92)	,213
PO2	69,90 (13,49)	68,08 (11,38)	,649
Bicarbonato	23,47 (8,96)	20,90 (3,71)	,326
GOT	41,68 (25,62)	42,17 (22,60)	,949
GPT	46,07 (33,10)	52,25 (35,00)	,536
BT	,49 (,25)	,49 (,21)	,981
Urea	35,92 (19,54)	44,33 (21,25)	,156
Creatinina	,91 (,32)	1,15 (,90)	,379

PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; Relación N/L: relación neutrófilos/linfocitos; pH: potencial de hidrógeno; PCO2: presión arterial de dióxido de carbono; PO2: presión arterial de oxígeno; GOT: transaminasa glutámica oxalacética; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; BT: bilirrubina total.

La asociación entre la evolución del paciente y el nivel de linfocitos es significativa ($p = ,027$), el coeficiente de correlación biserial puntual arrojó un valor de $0,173$, por lo que se correlaciona positivamente con la evolución favorable del paciente (Figura 6).

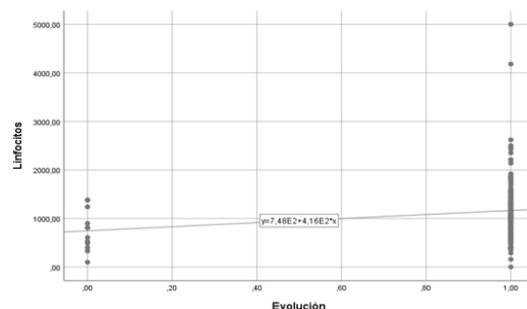


Figura 6. Relación entre el valor de linfocitos y evolución clínica (óbito vs alta) de los pacientes internados con COVID-19

La totalidad ($n=12$) de los pacientes que fallecieron requirieron ARM, según V de Cramer la medida del tamaño del efecto fue $0,754$, demostrando un efecto importante. De estos el

66,6% (n=8) eran hombres. El 100% (n=144) de los que no requirieron ARM sobrevivieron. En la tabla 14 se muestra el puntaje de score SOFA y mortalidad esperada en pacientes que fallecieron.

Tabla 14. Descripción de puntaje de score SOFA y mortalidad esperada en pacientes que fallecieron.

SOFA	n	Óbito % (n)	Mortalidad esperada
0	7	0	0%
1	61	3,28 (2)	0%
2	65	7,69 (5)	6 – 8%
3	22	4,55 (1)	6 – 8%
4	4	25,00 (1)	6 – 8%
5	4	75,00 (3)	22 – 25%
6	0	0	22 – 25%

La tabla 15 muestra las categorías del score ISARIC-4C según evolución a alta u óbito.

Tabla 15. Comparación de Score ISARIC – 4C según evolución (óbito vs alta) del paciente con COVID-19

	Alta n (%)	Óbito n (%)
Bajo	22 (14,60)	0
Intermedio	72 (47,70)	5 (41,60)
Alto	53 (35,00)	5 (41,60)
Muy Alto	4 (2,60)	2 (16,70)
Total	151 (100)	12 (100)

Al evaluar si con este score es posible predecir la evolución clínica del paciente, se compararon las categorías bajo-intermedio versus alto-muy alto, lo que no demostró diferencia estadísticamente significativa, p=0.15.

En la tabla 16 se comparan las categorías del score ISARIC-4C con el requerimiento de internación en UTI, uso de ARM y óbito.

Tabla 16. Comparación entre categorías del score ISARIC-4C, internación en UTI, uso de ARM y óbito.

	ISARIC-4C					p
	Bajo	Intermedio	Alto	Muy Alto	Total	
UTI (%)	3 (13,6)	29 (37,7)	32 (55,2)	3 (50)	67 (41,1)	,007
ARM (%)	0 (0)	9 (11,7)	8 (13,8)	2 (33,3)	19 (11,7)	,117
Óbito (%)	0 (0)	5 (6,5)	5 (8,6)	2 (33,3)	12 (7,4)	,048

En relación al grupo de pacientes que cursaron internación en terapia intensiva, al ajustar los valores de p según método Bonferroni observamos que la diferencia significativa entre

grupos se encuentra al comparar la distribución de pacientes entre el grupo Alto y el Bajo (p= 0.0054).

En el grupo de pacientes que fallecieron, se realizó también una prueba Post Hoc, y al ajustar los valores de p según método Bonferroni no observamos diferencias significativas entre grupos, posiblemente debido a que la aproximación de chi - Cuadrado puede ser incorrecta ya que el n de cada categoría es inferior al mínimo esperado.

Discusión

A finales del año 2019 fuimos testigos del surgimiento de una enfermedad infecciosa, que generó cambios en los paradigmas de la salud. Entre los pacientes incluidos hubo predominio de sexo masculino, con una mediana de edad de 56 años, coincidiendo con otros estudios realizados en China y Estados Unidos (USA), a excepción de uno realizado en Detroit, USA, donde se comprobó que en su mayoría los pacientes internados eran de sexo femenino, predominantemente afroamericanas; y otro realizado en Wuhan, China, que incluyó 1663 pacientes, en el que se evidenció un promedio de edad mayor que en el resto de los estudios, de 64 años^{10;11;12;17;18}, pudiendo estar influenciada por un sesgo de selección. El Ministerio de Salud de Argentina, describe que en el año 2020 había predominio de sexo masculino, con una mediana de 38 años²², mientras que el Centro de Operaciones de Emergencia (COE) de Córdoba, en el mismo año, encontró predominio de sexo femenino, con una media de edad de 55 años²³. La obesidad tuvo una gran prevalencia como factor de riesgo de gravedad, lo mismo se observó en USA y en un estudio de Wuhan^{12;17;19}, sin embargo, otras investigaciones de China describen mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes y enfermedades cardiovasculares^{10;11;18;19;20}. Al relacionarlos con mortalidad no encontramos significancia estadística, probablemente asociado al tamaño de la muestra. Un estudio sobre factores de riesgos asociados a mortalidad en COVID-19 de Argentina, que incluyó 435 628 casos, describe mayor frecuencia de HTA, diabetes, asma y obesidad; sin embargo, se observó que estos variaban según la edad²⁴. Según el informe del COE Córdoba, entre las comorbilidades más frecuentes se encontraba la HTA, obesidad y diabetes, similar a lo que observamos en nuestros pacientes. Es probable que la frecuencia de las comorbilidades dependa de las características propias de cada población, influenciado por la etnia y el estilo de vida, no obstante, la edad es

una variable fundamental, ya que el predominio de un factor de riesgo sobre otro se relaciona con el grupo etario.

La media de días de internación registrada en sala común fue 5,64 días, mientras que, en UTI fue 10,94 días; con una fase crítica general de 9,20 días, comparado con un estudio de Wuhan¹⁰, con una N similar al nuestro, tuvo una diferencia de 2 días en la fase crítica; en el informe del COE de la provincia, se describe una estancia en sala común de 9,5 días, mientras que en UTI fue de 13,4 días, con una fase crítica de 7,4 días, lo que guarda cierta relación con lo hallado en este trabajo. Observamos que entre el quinto y noveno día de enfermedad podría esperarse un agravamiento del cuadro clínico con requerimiento de internación y oxigenoterapia, tal como lo vivenciamos en la práctica diaria. Si bien se podría decir que, la diferencia en los tiempos de presentación de la fase crítica podría estar influenciado por las variantes del virus, ya que estas mutaciones se traducen en aumento de la transmisibilidad y aumento de riesgo de severidad de la enfermedad y mortalidad, no es aplicable en este contexto, debido a que en el año 2020 tanto en China como en nuestro país circulaba la variante salvaje; no pudiendo descartar que el virus haya presentado modificaciones genómicas en ese momento^{25;26}.

Entre los síntomas más prevalentes se destacan: fiebre, dificultad respiratoria y tos; algunos trabajos también abarcan fatiga y mialgias, sin embargo, es importante tener en cuenta que en la mayoría de las investigaciones se incluyeron tanto casos ambulatorios como hospitalizados, mientras que la totalidad de nuestros pacientes cursaban internación. El informe provincial del COE, permite una comparación más certera por las características de su población; presentando también como síntomas frecuentes disnea, tos y fiebre²³. En los estudios radiológicos se evidenció mayor frecuencia de neumonía bilateral, con predominio de infiltrados pulmonares intersticiales o intersticio - alveolares, correspondientes a patrón COVID-19 moderado, y en menor medida patrón severo, características que han sido comunes entre las investigaciones revisadas, y probablemente un motivo que influye dentro del contexto clínico al decidir el sitio de atención del paciente, ambulatorio o internado^{10;17;18;20}.

Se conoce que los parámetros bioquímicos son reactivos a los cambios clínicos, sobretodo en esta patología donde se produce un importante estado inflamatorio. En general observamos un aumento, cercano a valores de gravedad, de LDH, ferritina, dímero D y relación neutrófilos/linfocitos (N/L), junto a un franco

descenso de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial. Casi la mitad de los pacientes requirieron internación en UTI, en su mayoría hombres; de ellos el 28,35% requirieron ARM, con una media de edad de 66,63 años; al compararlo con quienes usaron otros métodos de oxigenoterapia evidenciamos que la edad tiene un impacto relevante. Este grupo, en comparación con quienes no usaron ARM, presentaron alteraciones de parámetros bioquímicos, teniendo relevancia estadística el recuento de linfocitos y relación N/L, mostrando que el descenso del primer y el aumento del segundo parámetro tienen relación con el uso de este método de oxigenoterapia. En algunas investigaciones, se detectó en pacientes críticos, aumentos marcados de enzimas hepáticas y parámetros cardíacos, lo cual no vimos reflejado en nuestro trabajo; esto nos acerca a la idea de que algunas características clínicas están relacionadas, probablemente, con la etnia y las características de cada población.

Otro parámetro de gran utilidad fue la PAFI, ya que permitía conocer la alteración en la oxigenación del paciente y con ello, la gravedad del cuadro; así vimos que en aquellos que cursaron internación en sala común tuvieron una media de 331,40, mientras que, la de quienes ingresaron a UTI fue de 231,34, indicando un mayor compromiso de la hematosi pulmonar. Para realizar una comparación más certera, deberíamos incluir aspectos como estado de conciencia, signos vitales y empeoramiento de las lesiones en los estudios radiológicos. En cambio, sí se observó una relación estadística entre el valor de PAFI menor de 250 al ingreso, y la mortalidad.

Menos del 10% de los pacientes incluidos fallecieron, predominando el sexo masculino, con una media de 70,33 años, y el requerimiento de ARM. Según datos publicados por el Ministerio de Salud de la Nación, hasta diciembre de 2020 en Argentina se registraban 41 672 fallecidos, con una tasa de mortalidad de 918 muertes cada millón de habitantes; de ellos la mayor parte eran hombres y tenían edad entre 60 y 89 años²². Por su parte, en Córdoba, en un período similar, se registraban 143 óbitos durante la internación, presentando predominio de hombres, con media de 67 años, y requerimiento de ARM, tal como lo observado en este trabajo²³. En general este grupo presentó una fase crítica más corta, de entre 6 y 7 días, tendencia a la linfopenia, e internación por más tiempo, alcanzando una media de poco más de 21 días de internación en total y de 20,50 días de internación en UTI, lo que coincidió con otros estudios revisados. En el informe provincial, por

el contrario, se describe que con uso de ARM hubo una estadía de 11,9 días, observándose que quienes fallecieron tuvieron una media de 10,5 días, mientras que los que alcanzaron el alta hospitalaria permanecieron el doble de tiempo²³. La variable días de internación y gravedad del proceso podría estar sesgada a patologías de base más grave, como la ocurrencia de infartos agudos de miocardio, hemorragias digestivas, etc.; pudiendo explicar, junto al tamaño de la muestra, la diferencia observada. Para predecir el riesgo de mortalidad al ingreso hospitalario utilizamos un score al “pie de la cama”, desarrollado a partir de la situación epidemiológica por COVID-19. Al evaluarlo en relación a la internación en UTI, observamos una relevancia estadística en los grupos de riesgo bajo y alto, siendo despreciables las otras dos categorías. En cuanto al requerimiento de ARM, no pudimos demostrar que este score podría predecir su uso. En un primer análisis de la relación con la mortalidad vimos un valor de *p* significativo; sin embargo, al profundizar su estudio no encontramos tal significancia, probablemente por el tamaño de las *n*, generando sesgos. Por esto concluimos que esta herramienta sería provechosa para definir el área de internación en la cual deberían ingresar los pacientes. Si bien tiene fines prometedores, de gran valor para áreas de emergencias, debería implementarse en una población de mayor tamaño para una evaluación más adecuada y ajustado a las características de la misma¹⁵. La herramienta de predicción con la que mayor experiencia se cuenta, es el SOFA, sin embargo, en el caso del COVID-19 parecería no ser adecuado, ya que tiene en cuenta parámetros tanto clínicos como bioquímicos, que en esta patología presentan un comportamiento particular, lo que afecta la puntuación, y se traduce en un resultado inexacto. En nuestra experiencia el puntaje obtenido al ingreso no se relacionó con la evolución posterior, requiriendo para mejorar su eficacia realizar el SOFA de seguimiento cada 48 horas. A pesar de que el ISARIC-4C es muy reciente, y aún está sujeto a modificaciones, creemos que es más adecuado su empleo ya que fue confeccionado para infecciones por SARS-CoV2, y no requiere de numerosas variables para su cálculo.

Si bien hoy en día contamos con más investigaciones sobre COVID-19, incrementando los conocimientos sobre el tema, existe un amplio horizonte de incertidumbre sobre este virus y sus variantes, así como las consecuencias a largo plazo de la enfermedad, por lo que se debe continuar en la tarea de observación constante haciendo énfasis en

realizar investigaciones locales, para poder obtener conocimiento de la realidad propia, adecuando las medidas terapéuticas a nuestra población. A pesar de contar con una población reducida, que incluye pacientes de una institución de salud privada, es un primer paso para conocer la situación local, siendo la base fundamental para continuar y ampliar la iniciativa de la investigación científica. Como afirmaba el Prof. Dr. Remo Bergoglio, “bienaventurados los que investigan, porque de ellos será el mundo del futuro”.

Conclusión

Predominio de hombres, en una franja etaria de 40 a 69 años.

Los días de internación fueron mayores en los pacientes internados en la unidad de terapia intensiva y en aquellos que fallecieron.

La fase crítica fue estadísticamente más corta en los pacientes que fallecieron.

El factor de riesgo predominante fue la obesidad. No se encontró una relación significativa entre factores de riesgo y mortalidad.

Más del 80% de los estudios radiológicos tenían afectación bilateral.

La mitad de los pacientes incluidos presentaban tomografías con patrón Covid-19 moderado.

El recuento de linfocitos y la relación N/L tuvieron relación con el uso de ARM.

Los pacientes que fallecieron tuvieron una PAFI menor a 250 al ingreso.

El score ISARIC-4C mostró utilidad para predecir el área de internación en la que estará el paciente según el riesgo.

La mortalidad que se observó, fue similar a lo publicado.

Bibliografía

1. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 marzo 28 [citado en octubre 2021]; vol 395, p1054-1062. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

2. Kenneth McIntosh. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. UptoDate [Internet][Actualizado el 27 de agosto de 2020, citado en octubre 2020] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=covid%2019&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=5#H1963533542
3. Ministerio de salud de la República Argentina. Información epidemiológica. Argetina [2022; actualizado 10 Jul 2022; citado en julio 2022] Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>
4. Ministerio de Salud de la República Argentina. Recomendaciones para equipos de salud [Internet]. Argentina [2022; Citado en junio 2022] Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>
5. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance [Internet]. Suiza [2020; actualizado 11 septiembre 2020; citado octubre 2020] <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
6. Gestoso-Pecellín L, García-Flores Y, González-Quintana P, Marrero-Arencia JL. Recomendaciones y uso de los diferentes tipos de test para detección de infección por SARS-COV-2. *Enferm Clin* [Internet]. 2020 Oct 14 [Consultado en Dic 2020]; S1130-8621(20)30495-2. doi: 10.1016/j.enfcli.2020.10.001. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168452/>
7. Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19[Internet]. Estados Unidos [Publicado en 2020 Dic 23; consultado en diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
8. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Dec 31 [consultado en diciembre 2020]; 71(11):2996-3001. doi: 10.1093/cid/ciaa742. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/11/2996/5854652?login=true>
9. Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, Sungkanuparph S, Phuphuakrat A. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Feb 1[consultado en 2021 marzo]; 27(2): 285.e1-285.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.001. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30278-0/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30278-0/abstract)
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar [consultado en 2021 marzo]; 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 [consultado en 2021 abril]; 382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>

12. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, Satlin MJ, Champion TR Jr, Nahid M, Ringel JB, Hoffman KL, Alshak MN, Li HA, Wehmeyer GT, Rajan M, Reshetnyak E, Hupert N, Horn EM, Martinez FJ, Gulick RM, Safford MM. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun [Consultado en 2021 mayo]; 11;382(24):2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2010419>
13. Castillo A, Felipe, Bazaes N, Diego, Huete G, Álvaro. Radiología en la Pandemia COVID-19: Uso actual, recomendaciones para la estructuración del informe radiológico y experiencia de nuestro departamento. *Rev. chil. radiol.* [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Mar 12]; 26(3): 88-99. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082020000300088&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082020000300088>.
14. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Modelos de predicción para el diagnóstico y pronóstico de la infección por covid-19: revisión sistemática y valoración crítica. *BMJ (Clinical Research ed.)* [Internet]. 2020 abril [consultado en 2021 mayo]; 369: m1328. DOI: 10.1136 / bmj.m1328. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1328>
15. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake T M et al. Estratificación del riesgo de los pacientes ingresados en el hospital con covid-19 utilizando el Protocolo de Caracterización Clínica de la OMS de ISARIC: desarrollo y validación del 4C Mortality Score. *BMJ* [Internet]. 2020 [corregido: 2020 noviembre 13; consultado en 2021 mayo]; 370: m3339. doi: 10.1136 / bmj.m3339. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3339>
16. Jones, AE, Trzeciak, S. y Kline, JA. La puntuación Sequential Organ Failure Assessment para predecir el resultado en pacientes con sepsis grave y evidencia de hipoperfusión en el momento de la presentación en el departamento de emergencias. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 [consultado en 2021 mayo]; 37 (5), 1649-1654. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31819def97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325482/>
17. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020;3(6): e2012270. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12270. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767216>
18. Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Li W, Liu W. Epidemiological and clinical characteristics of 1663 hospitalized patients infected with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center experience. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(9):1202-1209. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367029/>
19. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Internet* [Internet]. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)
20. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020; 34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124/>

21. Ministerio de salud de la República Argentina. Comunicación epidemiológica: Adecuación de las medidas para contactos estrechos de COVID-19 según condición de vacunación. [Internet]. Argentina. [enero 2022. Citado en abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/ade-cuacion-de-las-medidas-para-contactos-estrechos-de-covid-19>
22. Ministerio de salud de la República Argentina. Sala de situación semanal Covid19- Nuevo Coronavirus 2019 SE51. [Internet]. Argentina. [diciembre 2020. Citado el 9 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sala_18_12_se51.pdf
23. Comisión Clínica - Centro de Operaciones de Emergencia Provincia de Córdoba. Perfil de evolución clínica de las personas internadas con diagnóstico de COVID-19 asistidas en la Provincia de Córdoba. Actualización. Informe correspondiente al periodo del 06 de marzo al 24 de octubre de 2020; pág. 1-10. [Citado el 10 de julio de 2022].
24. Laurora M, Gómez LV, Flamenco Marucco A, Santoro FM, Ottonello F, Rearte R. Factores de riesgo asociados a la mortalidad en personas con COVID-19: estudio de supervivencia en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Publica*. 2021;13 Supl COVID-19: e45. Publicación electrónica 30 Dic 2021. [Citado el 10 de julio de 2022].
25. Ministerio de Salud de la República Argentina. COVID-19 situación actual nuevas variantes SARS-CoV-2. Informe técnico. [Internet]. [mayo 2021; citado el 11 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-vigilancia-genomica-mayo-direpi-anlis.pdf>
26. Ministerio de Salud de la República Argentina. COVID-19 situación actual nuevas variantes SARS-CoV-2. Informe técnico. [Internet]. [junio 2021; citado el 11 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/06/vigilancia-genomica-se23.pdf>
27. Guo L, Wei D, Zhang X, et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol* 2020 Jun 09; 11:1304. Publicación electrónica 2019 Dec 3. [Citado el 12 de Julio de 2022]doi:10.3389/fmicb.2019.02752. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901688/>

