

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE 4776 PACIENTES INTERNADOS EN SERVICIOS DE CLÍNICA MÉDICA POR COVID-19. RESULTADOS DEL REGISTRO MULTICÉNTRICO ARGENTINO - REMA-COVID-19

**BRUNO R. BOIETTI^{1,3}, MATIAS MIROFSKY^{1,4}, RICARDO VALENTINI⁵, VERÓNICA A. PEUCHOT^{2,3},
LUIS A. CÁMERA^{3,6}, JAVIER A. POLLÁN^{3,6}, MARCELO ZYLBERMAN^{6,7}, PASCUAL VALDEZ^{1,6,8},
GRUPO DE TRABAJO COVID-19⁹⁻⁴²**

¹Consejo de Investigación, Sociedad Argentina de Medicina, ²Servicio de Clínica Médica, Área de Investigación en Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires, ³Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁴Servicio de Clínica Médica, Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, ⁵Departamento Medicina, CEMIC, ⁶Sociedad Argentina de Medicina, ⁷Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, ⁸Terapia Intensiva, Hospital General de Agudos Dr. Dalmacio Vélez Sarsfield, Buenos Aires, Argentina, ⁹Sanatorio Dr. Julio Méndez, Buenos Aires, ¹⁰Hospital Central de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, ¹¹Clínica Zabala, Buenos Aires, ¹²Sanatorio Modelo de Caseros, Provincia de Buenos Aires, ¹³Clínica Santa Isabel, Buenos Aires, ¹⁴Unidad Asistencial César Milstein, Buenos Aires, ¹⁵Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, ¹⁶Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Buenos Aires, ¹⁷Sanatorio Güemes, Buenos Aires, ¹⁸Hospital Interzonal General de Agudos Presidente Perón, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, ¹⁹Sanatorio Anchorena, Buenos Aires, ²⁰Sanatorio Ramón Cereijo, Buenos Aires, ²¹CEMIC Saavedra, Buenos Aires, ²²Hospital Dr. Ramón Carrillo, Provincia de Buenos Aires, ²³Hospital del Área Programática de Choele Choel, Río Negro, ²⁴Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni, Buenos Aires, ²⁵Clínica Pueyrredón, Provincia de Buenos Aires, ²⁶Establecimiento Asistencial Hospital Dr. Lucio Molas, La Pampa, ²⁷Hospital Italiano de Córdoba, Córdoba, ²⁸Hospital Fernando Rocha, Río Negro, ²⁹Hospital Municipal de Vicente López, Provincia de Buenos Aires, ³⁰Hospital Ángela Iglesia de Llano, Corrientes, ³¹Clínica Viedma, Río Negro, ³²Hospital Privado del Sur, Provincia de Buenos Aires, ³³Hospital de Agudos Paroissien, Provincia de Buenos Aires, ³⁴Hospital de la Asociación Médica, Provincia de Buenos Aires, ³⁵Clínica La Pequeña Familia, Provincia de Buenos Aires, ³⁶Hospital SAMIC, Eldorado, Misiones, ³⁷Hospital Artémides Zatti, Río Negro, ³⁸Clínica Centro Junín, Provincia de Buenos Aires, ³⁹Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, Buenos Aires, ⁴⁰Hospital General de Agudos Dr. Dalmacio Vélez Sarsfield, Buenos Aires, ⁴¹Hospital Zonal de Trelew Adolfo Margara, Chubut, ⁴²Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Grupo de trabajo COVID: Mariana Scarabino⁹, Gastón Figueroa⁹, Pamela Puccio Saez⁹, Wanda Rojas Giménez⁹, Matias Giovanelli⁹, Lucía Mercedes García⁹, Rocío Cáceres⁹, Juan Ignacio Cantilo⁹, Anabella Gottas¹⁰, Clarisa Taffarel¹⁰, Ramiro Larrea¹⁰, Karen M. Waisten¹¹, María Claudia Bruno¹¹, Pablo M. Gutiérrez Fernandez¹¹, Ana M. Cantillo García¹², Jhon A. Burgos Gomez¹², María del Carmen Murolo¹², Fernando M. Ross¹³, Andres Vilela¹³, Paola Huerta¹³, Gabriel Mauriño Camacho¹³, Diego Caruso¹⁴, María P. Izaguirre¹⁴, María C. Garbarino¹⁵, Malena Ines Viola¹⁵, Leticia Fornasari¹⁵, María Julia Di Rado¹⁵, Diego Brossio¹⁶, Darío Leff¹⁶, Julio Wacker¹⁶, Juan Manuel Bertomeu¹⁶, Andrea Vazquez¹⁷, Solange Robino¹⁷, Pablo Marchetti¹⁷, Adriana Romani¹⁸, Esther V. Jalife¹⁸, Daniela Federico¹⁸, Horacio Lopez Alegre¹⁸, Joaquín Elizalde¹⁸, Natalia Torres¹⁹, Julia Brutti¹⁹, Barbara A. Bellido Pasaniuk²⁰, Marco A. Quino Copá²⁰, Diego D. Sanchez²⁰, Lucila Carosella²¹, María Florencia Cáceres²¹, Gina Campestri²¹, Tomás Rivero Equiza²¹, María Tadic²², Emilse Carrizo²², Valeria Dellamea²³, Pedro L. Marquez Anzola²³, José Adonis Daher²⁴, Jorge H. Chinen²⁴, Gustavo Elicabe²⁵, Juan M. Rivarola²⁵, Brenda Berenice Monge²⁶, Claudio A. Zapata²⁶, Jaime R. del Valle Gomez²⁷, Francisco Vogliotti²⁷, Marcelo Yorio²⁷, Ana C. Lopez²⁸, Mabel B. Martinez²⁸, Violeta Raffo²⁹, Mónica Buono²⁹, José Pizzorno³⁰, Andrea Prieto³¹, Silvina N. Andre³², Gabriela V. Campos³², Cristián Panigad³³, Hugo Milione³³, Catalina Mosna³⁴, Mauricio Martinez³⁴, María Martina Calvo Zarlenga³⁵, Mauricio Fior³⁵, Marcelo Falcon³⁶, Laura Arslanian³⁷, Gabriel Erbit³⁸, Diana Ferreño³⁹, Daniel E. Alvarez³⁹, Sandra García H. Urrut³⁹, Laura Cani⁴⁰, Florencia Silveyra⁴⁰, Cecilia Kholi⁴¹, Ana Pedretti⁴², Bernardo Martinez⁴², Carlos Otero⁴², Carolina Vazquez⁴², Diego H. Giunta⁴², Diego Sanchez Thomas⁴², Juan E. San Roman⁴², Fernando Vazquez⁴², Gabriela Blugerman⁴², Hernan Michelangelo⁴², Ignacio Jauregu⁴², Jorge Sinner⁴², Gabriel Funtowicz⁴², Lucas Fernandez Otero⁴², Marcelo Vallone⁴², Paula Gutierrez⁴², Vanina Stanek⁴², Marcos J. Las Heras⁴², Marisa Del Lujan Sanchez⁴²

Resumen Se realizó un registro multicéntrico que incluyó personas adultas internadas por COVID-19 en varias provincias de la Argentina, desde marzo a octubre de 2020. Los objetivos fueron describir las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas, tratamientos, complicaciones y factores de riesgo, necesidad de admisión a unidades de cuidados críticos y mortalidad. El registro incluyó información de 4776 pacientes, en 37 centros de salud de Argentina. El 70.2% provenían de la ciudad de Buenos Aires y la provincia de Buenos Aires. El 52.3% eran hombres. La media de edad fue de 56 años (DE 20.3). Un 13.1% de pacientes manifestó ser personal de salud. La mediana de tiempo de síntomas al momento de la internación fue de 3 días (IC 1-6). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en 32.4% y diabetes mellitus en 15.8%. Los síntomas más frecuentes fueron: tos 58%, odinofagia 23.3%, mialgias 20.5% y fiebre/febrícula 19.9%. La estadía hospitalaria tuvo una mediana de internación de 8 días (IC 4-15). El 14.8% de los pacientes requirió cuidados críticos, en tanto que el 3.2%, que también lo requería, no pasó a unidad cerrada por adecuación del esfuerzo terapéutico. Las complicaciones más frecuentes en cuidados críticos fueron: eventos cardiovasculares (54.1%), *shock* séptico (33.3%), insuficiencia renal (9.7%) y neumonía asociada a la ventilación mecánica (12.5%). La mortalidad global fue del 12.3%. La edad avanzada, demencia y EPOC se comportaron como predictores independientes de mortalidad ($p < 0.001$, 0.007 y 0.002 respectivamente) en el análisis multivariado.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, registro de pacientes, comorbilidades, factores de riesgo

Abstract *Descriptive analysis of 4776 patients admitted to medical clinic services for COVID-19. Results of the Argentine Multi-Center Registry - REMA-COVID-19.* A multicenter registry that included adults hospitalized for COVID-19 was carried out in various provinces of Argentina, from March to October 2020. The objectives were to describe the epidemiological characteristics, clinical manifestations, treatments, complications and risk factors, need for admission to critical care units and mortality. The registry included information on 4776 patients in 37 health centers in Argentina. Of them, 70.2% came from the city of Buenos Aires and from Buenos Aires Province; 52.3% were men. The mean age was 56 years (SD 20.3). Of them, 13.1% stated that they were health personnel. The median time of symptoms at the time of hospitalization was 3 days (CI 1-6). The most frequent comorbidities were hypertension in 32.4% and diabetes mellitus in 15.8%. The most frequent symptoms were: cough 58%, odynophagia 23.3%, myalgia 20.5% and fever / low-grade fever 19.9%. The hospital stay had a median of 8 days (CI 4-15). A 14.8% of the patients required critical care, while 3.2% who also required it, were not transferred to a closed unit due to adequacy of the therapeutic effort. The most frequent complications in critical care were: cardiovascular events (54.1%), septic shock (33.3%), renal failure (9.7%) and pneumonia associated with mechanical ventilation (12.5%). Overall mortality was 12.3%. Old age, dementia and COPD behaved as independent predictors of mortality ($p < 0.001$, 0.007 and 0.002 respectively) in the multivariate analysis.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, patient registry, comorbidities, risk factors

PUNTOS CLAVE

En los pacientes internados en Argentina por COVID-19 entre marzo y octubre 2020:

- Se presentaron con más frecuencia las manifestaciones respiratorias y con menos la fiebre/febrícula.
- Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, obesidad y diabetes.
- La mortalidad hospitalaria fue del 12%, en el 25% de la misma fue por adecuación del esfuerzo terapéutico. La mortalidad en UTI fue del 54%.
- Los factores asociados a mortalidad fueron: edad, EPOC y demencia.

A partir de los primeros casos de COVID-19 en China en diciembre del 2019¹, la enfermedad se extendió en todo el mundo rápidamente y en marzo de 2020 se identificó el primer caso en Argentina². Desde el inicio de la pandemia hubo mucha preocupación sobre el potencial impacto en países de mediano y bajos ingresos, con condiciones socio-económicas deficitarias, marcada inequidad y coincidentemente con sistemas de salud fragmentados, frágiles y con desigualdad de acceso^{3, 4}.

La pandemia de COVID-19 demostró el valor de las herramientas de recolección rápida de información

clínica y epidemiológica en un contexto de emergencia sanitaria; la información epidemiológica y los resultados de los cuidados hospitalarios de países latinoamericanos (si bien progresivamente creciente) es escasa. Mucha de la información está basada en datos gubernamentales, o de los pacientes más críticamente enfermos^{5,6}. Durante el año 2020, la generación de información científica en forma masiva llevó a un incremento en la dificultad de la obtención de información de calidad y con dimensión geográfica. Una forma de solucionar este problema es la generación de registros de pacientes que padecen una determinada enfermedad. Esto se puede llevar a cabo de manera completamente virtual, y con información de distintos puntos geográficos, a través de Internet. Esta aproximación fue implementada en otras enfermedades como fractura de cadera⁷, o amiloidosis⁸ en algunos registros institucionales, con buenos resultados. En este estudio se busca disponer de información clínica, epidemiológica, del curso clínico y pronóstico y de las variables asociadas al COVID-19, en una amplia población de hospitalizados inicialmente en las salas de cuidados generales de Argentina, por medio de un registro multicéntrico patrocinado y coordinado por la Sociedad Argentina de Medicina (SAM).

Durante la pandemia de COVID-19, se generaron registros similares con objetivos diversos como estudiar manifestaciones dermatológicas de la enfermedad⁹, o bien su curso en pacientes con enfermedades reumáticas¹⁰. Se generaron registros internacionales como el *Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 infected Patients* (LEOSS)¹¹, que incluía a varios países de Europa y se centró en la recopilación de información clínica y epidemiológica de pacientes con COVID-19 de manera activa. En nuestro país se han publicado descripciones de cohortes de pacientes internados por COVID-19 de diferentes centros de salud, con un número reducido de casos, desde el inicio de la pandemia¹² cuando la mayoría de los casos provenían del exterior, y luego otras publicaciones a lo largo del año 2020, lo que permitía observar cómo paulatinamente la enfermedad iba progresando hacia otros grupos demográficos¹³⁻¹⁵. El propósito de este trabajo fue generar un registro multicéntrico de pacientes internados con COVID-19 en la Argentina, que fuera inclusivo y adaptable, y pudiera producir información útil de manera rápida para combatir el SARS-CoV-2. Los objetivos de este trabajo son describir características epidemiológicas, manifestaciones clínicas, tratamientos, complicaciones y factores de riesgo, necesidad de admisión a unidades de cuidados críticos y mortalidad de infectados con COVID-19.

Materiales y métodos

Se efectuó un estudio prospectivo, multicéntrico con una cohorte observacional de pacientes con confirmación de infección por COVID-19, admitidos a centros hospitalarios durante el período del 1 de marzo al 31 de octubre de 2020. Los centros que participaron del registro cuentan con servicio de internación para personas con COVID-19. Se contactó a los centros de manera individual, en base a los registros distritales de la Sociedad Argentina de Medicina. Los criterios de inclusión fueron: 1) personas de 18 años o más, 2) con diagnóstico de COVID-19 confirmado por técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) u otro método que detecte ARN viral para SARS-CoV-2, 3) internados en cualquier servicio de internación general de un centro participante incluyendo salas específicas de cuidados respiratorios pero que no incluyeran primariamente asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVM) y 4) COVID-19 como diagnóstico principal. Se excluyeron aquellos que fueran ingresados directamente desde domicilio, desde la Emergencia o desde otro hospital, a Unidades de Terapia Intensiva (UTI). A fin de recopilar la información de los pacientes, se creó una plataforma online *ad hoc* dentro de la cual cada centro podía ingresar con un usuario propio e introducir la información correspondiente a cada caso individual. La carga de pacientes fue llevada a cabo por los médicos de cada centro a cargo de la atención de aquellos con COVID-19. Los datos fueron anonimizados asignándoles códigos numéricos. Cada centro participante recibió aprobación del estudio por su Comité de Ética o Comité de Docencia e Investigación.

Los centros ingresaron la información obtenida de cada individuo durante sus cuidados habituales en la institución, registrada en la historia clínica. Los mismos fueron seguidos hasta la muerte intrahospitalaria o el egreso hospitalario.

Debido a la naturaleza descriptiva del estudio y su función de "registro vivo" de pacientes con COVID-19, no se realizó un cálculo de tamaño muestral. Se definieron por consenso de los autores las variables que se recolectaron para el estudio, teniendo en cuenta la diversidad en complejidad de los centros participantes. Las variables que se recopilaban fueron divididas en 8 módulos que abarcaban distintas partes del cuidado clínico de cada caso: Módulo 1: datos demográficos, índice de masa corporal y de condiciones socio-económicas; Módulo 2: comorbilidades; Módulo 3: signos y síntomas al ingreso y tiempo de inicio de síntomas al ingreso a la hospitalización; Módulo 4: estudios complementarios; Módulo 5: terapéutica específica para la infección por COVID-19, uso de antibióticos dentro de la primer semana y utilización de medicamentos anticoagulantes; Módulo 6: necesidad de admisión a cuidados críticos, necesidad de ventilación mecánica; soporte vasoactivo y requerimiento de hemodiálisis; Módulo 7: complicaciones; Módulo 8: egreso o muerte hospitalaria. Para los pacientes con requerimiento, a juicio de los médicos tratantes de admisión a Cuidados Críticos, se consignó el no traslado por decisiones de limitaciones de esfuerzos terapéuticos o por ausencia de camas disponibles.

Esta información fue posteriormente unificada en una única base de datos, procediéndose luego a la validación de la información. Se realizó un análisis descriptivo de todos los datos. Se describieron medias con sus desvíos estándar y medianas con sus intervalos intercuantiles, según distribución de la variable, y los intervalos de confianza (IC). Se analizó la diferencia entre ambos grupos (sobrevivientes y fallecidos) mediante chi cuadrado o test de Fisher para casos en los que la frecuencia esperada fuera menor a 5 casos.

Se realizó un análisis multivariado para determinar factores independientes de mortalidad, para ello se realizó regresión logística múltiple. En el modelo se incluyeron aquellas variables que los investigadores consideraron clínicamente relevantes. Se consideró estadísticamente significativo al valor de $p < 0.05$, se informaron los estimadores con su intervalo de confianza del 95%. Los datos del estudio fueron analizados con el *software* STATA® v14.

El estudio no contiene ninguna intervención o procedimiento. La información recopilada en el mismo viene de los registros clínicos de todos los pacientes incluidos. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital Italiano de Buenos Aires (n° de aprobación 5602) y enviado a todos los centros participantes para su aprobación individual por sus respectivos comités de ética. Además, fue registrado en el sistema PRIISA (N° 1575).

La confección del registro fue elaborada respetando la protección de la identidad y los datos del paciente acorde a la normativa legal vigente, ley nacional de protección de datos personales 25.326 (*Habeas Data*), en concordancia con la normativa internacional sobre registro de enfermedades y protección de datos personales y privados, de acuerdo con 18th *World Medical Assembly* de Helsinki (1964).

Resultados

Desde marzo hasta octubre del 2020, se incorporaron al registro 4776 pacientes de 37 centros de la Argentina (Fig. 1), a lo largo de los 8 meses de extensión del estudio. En cuanto a la distribución geográfica de los centros, el 32.4% (doce centros) correspondió al Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), y el 37.8% (catorce centros) al resto de la provincia de Buenos Aires; en Río Negro cuatro centros (10.8%); en Entre Ríos dos centros (5.4%);

y en cada una de las siguientes provincias, Córdoba, La Pampa, Corrientes, Chubut y Misiones, un centro (2.7%). El pico de admisiones se registró en julio 2020 con 1417 pacientes (Fig. 1).

La Tabla 1 muestra las características de los pacientes de este estudio. La prevalencia de embarazo fue del 3.6% (n = 122). En este grupo, el 1.6% (n = 2) falleció y 4.8% (n = 6) fué ingresado a una unidad de cuidados críticos.

La presencia de comorbilidades presentó alta prevalencia, encontrándose que aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos tenían al menos una. En la Tabla 2 se detalla la prevalencia de comorbilidades.

Respecto de los mecanismos de contagio, casi la totalidad de los mismos fue debido a circulación comunitaria o a un contacto estrecho con caso activo, en proporciones similares.

Respecto al consumo de medicación prolongada, se halló que el 2.1% (n = 100) consumía regularmente corticoides, el 3.5% (n = 165) antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), 13.7% (n = 647) recibía inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y 7.8% (n = 368) antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA-2).

La mediana de tiempo de síntomas, desde el inicio hasta hospitalización, fue de 3 días (IC 1-6). En la Tabla 3 se presentan los síntomas al ingreso.

De los parámetros de laboratorio a la admisión hospitalaria se destacaron como alteraciones la linfopenia, el aumento de la proteína C reactiva y de la ferritina; LDH en 45% (n=1220), dímero D en 57.5% (n = 1187) de las mediciones efectuadas (Tabla 4). La procalcitonina fue evaluada en 473 pacientes, estando la mediana por

debajo de 0.5 ug/ml. Los parámetros generales de los exámenes complementarios al ingreso se encuentran resumidos en la Tabla 4.

El 82.6% (n = 3944) de los pacientes presentaron al menos un estudio con imagen pulmonar alterada (en radiografía o tomografía de tórax).

Respecto al tratamiento recibido, lo más frecuente fue el suplemento de oxígeno, en el 36.7% (n = 1755), y la administración de corticoides y antibióticos en el 29.7% (n = 1389) y 27.9% (n = 1336) de los pacientes, respectivamente. En la Tabla 5 se presenta un análisis descriptivo de toda la información recopilada sobre tratamientos. La utilización de cánulas de oxígeno de alto flujo (CAFO₂) o métodos de ventilación no invasiva (VNI), solo fue aplicada en 0.5% (n = 25) y 0.3% (n = 14) respectivamente.

El 14.8% (n = 706) se trasladó a cuidados críticos, en tanto que el 3.2%, aun requiriéndolo, no fue trasladado a unidad cerrada por limitación del esfuerzo terapéutico. Las características basales de estos últimos pacientes: eran más añosos (60.9 años vs. 69.9 años, p < 0.001) y mayor prevalencia de comorbilidades como cáncer (4.6% vs. 9.1%, p = 0.04) o demencia (5.3% vs. 21.0%, p < 0.001). No se registraron casos de necesidad de área cerrada rechazada por falta de camas. De los pacientes con suplemento de O₂, el 25.5% (n = 448) requirió admisión a UTI y, de estos, 170 (45.7%) recibieron asistencia ventilatoria mecánica. La mediana de edad de los ingresados a unidades de cuidados críticos fue de 62 años (IC 50-71). La mediana de días de internación en este sector fue de 9 días (IC 4-18). Requirieron asistencia ventilatoria mecánica (AVM) el 72.2% (n = 510) con una

Fig. 1.– Cantidad de pacientes incluidos en el registro en función del tiempo del año 2020 en que ingresaron al registro (n = 4776)

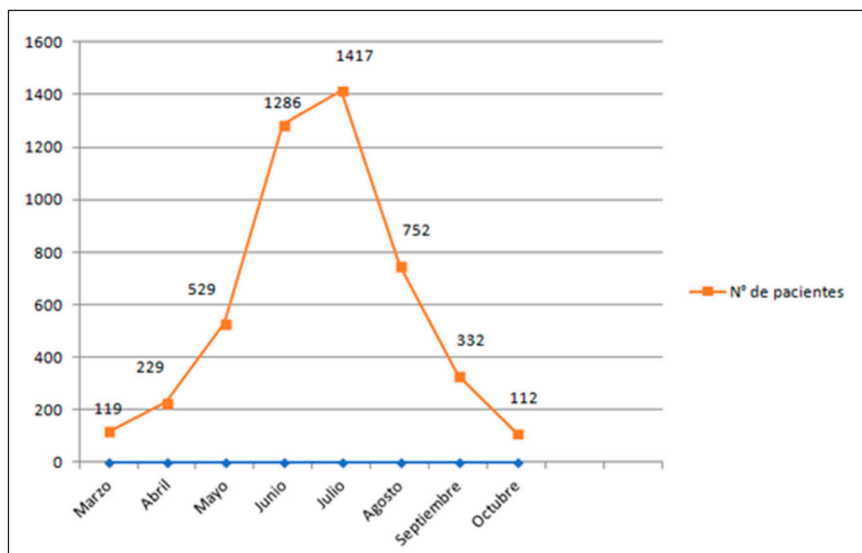


TABLA 1.– Características basales de pacientes internados por COVID-19 (n = 4776)

Características basales	n (%)
Hombres*	2501 (52.3)
Edad (años) [§]	56.9 (20.2)
Embarazo*	122/3354 (3.6)
Institucionalización*	600 (14)
Personal de salud*	627(13.1)
Tipo de contacto*	
Importado	77 (2.2)
Contacto estrecho	1566 (45.1)
Circulación comunitaria	1681 (48.5)
En estudio	141 (4.2)
Nivel socioeconómico*	
Ingresos le permiten ahorrar	
Ingresos le permiten cubrir consumos básicos	335 (20.5)
Ingresos no le alcanza para cubrir consumos básicos	1067 (65.5)
Máximo nivel educativo*	226 (13.8)
Sin escolaridad	
Primaria incompleta	21 (2.7)
Primaria completa	49 (6.5)
Secundaria incompleta	136 (18)
Secundaria completa	107 (14.2)
Universitaria/terciaria incompleta	188 (24.9)
Universitaria/terciaria completa	26 (3.4)
Nacionalidad*	226 (30)
Argentina	
Paraguay	3,378 (90.8)
Bolivia	71 (1.9)
Chile	79 (2.1)
Brasil	11 (0.3)
Perú	2 (0.05)
Uruguay	39 (1)
Otro	1 (0.03)
BCG*	138 (3.7)

*Frecuencias absolutas (Fr relativas), [§]Media (DS)

mediana de estadía en ARM de 13 días (IC 6-22). En un 39.9% (n = 281) de los pacientes se recurrió al decúbito prono como estrategia terapéutica. Las complicaciones más frecuentes en cuidados críticos fueron: eventos cardiovasculares (54.1%), *shock* séptico (33.3%), insuficiencia renal (9.7%) y neumonía asociada al ventilador (12.5%). La estadía hospitalaria global tuvo una mediana de internación de 8 días (IC 4-15). De los que sobrevivieron (87.6%, n = 4217), el destino al alta fue: 81.7% (n = 3445) egresó hacia el domicilio, 7.2% (n = 302) a un hotel, 6.3% (n = 265) fue derivado a otro centro de agudos, 4.6% (n = 194) fue derivado a un tercer nivel, y 0.2% (n = 11) se fugó.

La mortalidad hospitalaria global fue del 12.3% (n = 559), observándose que era más alta en los grupos

de mayor edad (Fig. 2) y aumentando en forma significativa según cada década de vida analizada.

Al comparar en forma cruda los pacientes según hayan sobrevivido o no, en el grupo de fallecidos se pudo observar que los pacientes eran mayores, presentaban mayor frecuencia de comorbilidades y recibían AINES, IECA/ARA2 y corticoides crónicos. En la Tabla 6 se resumen el análisis crudo y multivariado de mortalidad con las diferentes características. En el análisis crudo se observan como predictores de mortalidad: mayor edad, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía, enfermedad renal, EPOC y demencia (con tendencia para nivel socioeconómico y nivel educativo bajos). En el análisis multivariado, mantienen la significancia estadística la edad, EPOC y demencia.

TABLA 2.— Comorbilidades de los pacientes internados por COVID-19 (n = 4776)

Comorbilidades	n (%)
Diabetes	749 (15.8)
Hipertensión arterial	1531 (32.4)
Obesidad	877 (20.6)
Insuficiencia renal crónica	
No	4453 (94.8)
Leve	176 (3.7)
Moderada a grave (creatinina > 3 mg/dl)	25 (0.5)
Diálisis	39 (0.8)
Asma	216 (4.5)
EPOC	257 (5.4)
Tabaquista	
Activo	456 (9.9)
Extabaquista	647 (14.1)
Tumor onco-hematológico	62 (1.3)
Tumor sólido	214 (4.5)
HIV	45 (0.9)
Hepatopatía	
Sin cirrosis	65 (1.3)
Con cirrosis	15 (0.3)
Insuficiencia cardiaca congestiva	255 (5.3)
Enfermedad coronaria	260 (5.5)
Enfermedad vascular periférica	105 (2.2)
Enfermedad tejido conectivo	
Lupus	26 (0.5)
Artritis reumatoidea	23 (0.4)
Otras	21 (0.4)
Demencia	380 (8)
Trasplante previo	24 (0.5)

Se realizó un análisis de frecuencias dividiendo el estudio en cuartiles (periodos de dos meses) y se observó cómo las frecuencias de internación de personal de salud fueron disminuyendo (Q1 = 17.4%; Q2 = 16.3%; Q3 = 10% y Q4 = 11.5%). En cuanto a la terapéutica, luego de la mitad del estudio, el uso de corticoides fue aumentando, inversamente a lo sucedido con el uso de antibiótico-terapia (Fig. 3). Se observó además que el uso de oxigenoterapia fue aumentando con el correr del año 2020 (Fig. 4). La evaluación de la mortalidad en el tiempo evidenció dos picos de tasa de mortalidad, en los primeros dos meses del registro (marzo-abril) y en los meses de julio-agosto (Fig. 5).

Discusión

En este estudio se aporta información de las características clínicas y pronósticas de la infección por COVID-19

en Argentina por medio de un registro multicéntrico con 4776 pacientes que fueron primariamente admitidos en salas de cuidados generales.

Los mecanismos de contagio más frecuentes reportados por los participantes fueron: circulación comunitaria (48.5%) y contacto estrecho (45.1%). Estos valores fueron similares a los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina¹⁶ notificados al Sistema Nacional de Vigilancia, que mostraron que el 51.2% fueron casos comunitarios, 32.3% contactos y 0.9% importados.

La mediana de edad fue de 62 años y el 37.1% (n = 1776) tenían 70 o más años; se ha comunicado que aproximadamente el 80% de los internados tenía más de 50 años^{17, 18}.

Con la finalidad de dimensionar en alguna medida el impacto sobre la población socio-económica más vulnerable, se consignaron datos de las condiciones económicas y educativas, hallándose 14% de población vulnerable que no cubría necesidades básicas con sus

TABLA 3.– Signos y síntomas al ingreso de pacientes con COVID19 (n = 4776)

Signos y síntomas	n (%)
Tos	
Seca	2434 (51.8)
Productiva	284 (6)
Disnea	1574 (33.5)
Fiebre	643 (13.8)
Febrícula	285 (6.1)
Disgeusia	567 (12.1)
Anosmia	666 (14.3)
Rinitis/congestión	445 (9.5)
Artralgias	345 (7.3)
Diarrea	431 (9.1)
Confusión	183 (4.9)
Odinofagia	1089 (23.3)
Cefalea	915 (19.6)
Mialgias	961 (20.5)
Náuseas/vómitos	214 (4.5)
Dolor abdominal	249 (5.3)

ingresos, y 27.3% que declaró no tener escolaridad o solo escolaridad primaria completa o incompleta. A diferencia de lo mencionado en otros estudios, en el análisis multivariado estas condiciones de vulnerabilidad socio-económico-cultural no se asociaron a mayor impacto en mortalidad¹⁹. Una probable hipótesis para explicar estas diferencias, es que Argentina cuenta con un sistema público de hospitales distribuido a lo largo del país que dio respuesta a la pandemia, nunca se saturó y todos los internados tuvieron acceso a los tratamientos y cuidados en todos los niveles de atención. Como condiciones basales especiales, 122 pacientes estaban embarazadas y 600 provenían de instituciones de cuidados crónicos, esencialmente geriátricos, con una mortalidad hospitalaria en este grupo de 29.7% (n = 170). Es importante destacar que el 13.3% de los hospitalizados lo constituyó el personal de salud con una tasa de requerimiento de ingreso a UTI de 5.7% (n = 28) y mortalidad de 7.1%. La tasa de infección del personal de salud afectada por COVID-19 en Europa varió entre 6 y 44%, dependiendo de múltiples factores tales como la región, grado de exposición y la disponibilidad de elementos de protección personal²⁰. Del estudio de los primeros 116 974 casos¹⁶, el 7.6% fueron trabajadores de salud. La mediana de edad fue 37 años (rango intercuartílico: 26-51).

Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, obesidad y diabetes. En un estudio similar realizado en Brasil se hallaron resultados similares, aunque con una mayor prevalencia de hipertensión y diabetes (53% y 29%

TABLA 4.– Laboratorio de los pacientes con COVID19 al ingreso (n = 4776)

Parámetros	Medidas de resumen
Hemoglobina g/dl*	13.6 (12.3-14.9)
Leucocitos /mm ³ *	6000 (4516-8300)
Linfocitos/mm ³ *	1188 (760-1700)
Neutrófilos/mm ³ *	3800 (2402-5945)
Plaquetas/mm ³ *	201 600 (158 000-256 000)
LDH (n 2711)	
Disminuido	42 (1.5%)
Normal	1449 (53.4%)
Aumentado	1220 (45%)
TGO(n 3222)	
Disminuido	47 (1.4%)
Normal	2403 (74.5%)
Aumentado	772 (23.9%)
TGP(n 3243)	
Disminuido	65 (2%)
Normal	2383 (73.4%)
Aumentado	795 (24.5%)
Urea mg/dl*	31 (24-43)
Creatinina mg/dl*	0.81 (0.69-1.01)
ERS mm*	34 (15-60)
PCR mg/l*	8.51 (1.47-48)
Ferritina ng/ml*	478.75 (209.58 - 1011)
Dímero D ng/ml*	376 (0.97 - 876)
Procalcitonina ng/ml*	0.1 (0.05 - 0.32)

*Mediana (Intervalo Intercuartil- IIQ)

respectivamente)²¹. Se publicó una extensa revisión de 207 079 pacientes basada en el Sistema Informatizado de Información Sanitaria Argentina (SISA)⁵, esa población es diferente a la aquí descripta. La mediana de edad fue más baja (42 años) y solo el 3.5% tenía neumonía. En dicho estudio, la hipertensión arterial coincidió en ser la comorbilidad más frecuente (19.2%) y la diabetes fue 9%, comparada con el 32.4% y 15% para la presente investigación. En ese estudio, no presentó comorbilidades el 5.2% de los fallecidos de 60 o más años y el 15.1% de los de menores de 60 años. En el estudio de los primeros 116 974 casos en Argentina, la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente en confirmados (15.8%) y en fallecidos de 60 o más años (58.7%). En fallecidos de menos de 60 años, la más frecuente fue diabetes (29.9%)¹⁶.

El reporte de co-infecciones bacterianas fue bajo. A pesar de ello, se observó en la presente investigación un uso elevado de antibioticoterapia en el primer mes de la pandemia, con un descenso progresivo que alcanzó un 17%; esta disminución probablemente haya estado vinculada a mejor confianza en el diagnóstico de la

TABLA 5.– *Terapéuticas recibida por los pacientes internados por COVID19 (n = 4776)*

Terapéuticas	n (%)
Oxigenoterapia	
Sin requerimiento	2865 (62)
Cánula nasal de bajo flujo	1268 (27.4)
Máscara Venturi	25 (0.5)
Máscara con reservorio	437 (9.4)
Cánula nasal de alto flujo	25 (0.5)
VNI/CPAP	14 (0.3)
Antibiótico	1336 (41.7)
Corticoides	1389 (29.7)
Tocilizumab	3 (0.1)
Antipalúdicos	62 (2.6)
Antivirales	
LPV/r	186 (3.9)
DRV/r	94 (2)
Oseltamivir	1 (0.02)
Remdesivir	4 (0.09)
Estatinas	93 (4.1)
Gammaglobulina	2 (0.09)
Anticoagulación	359 (9.8)
AAS	169 (4.9)
Ivermectina	17 (0.7)
Plasma convaleciente	191 (8.6)
Ingreso a cuidados críticos	706 (14.8)

LPV/r: lopinavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; VNI/CPAP: ventilación no invasiva/ presión positiva continua de las vías respiratorias; AAS: ácido acetilsalicílico

infección viral y en la comprensión del no requerimiento de antibióticos en la mayoría de las circunstancias, al momento de la hospitalización.

Las manifestaciones clínicas principales y de laboratorio están en línea con lo comunicado en distintas series, pero como diferencia se observó baja prevalencia de fiebre, disgeusia y anosmia, en 20%, 13% y 14% respectivamente. Del estudio de los primeros 116 974 casos¹⁶, el 67% reportó signos o síntomas; de ellos, 59% tuvo fiebre y el 78.5% afección respiratoria, en tanto que el 23.9% presentó anosmia y el 18.3%, disgeusia.

Entre los resultados de laboratorio prevaleció la linfopenia, y la elevación de biomarcadores inflamatorios tales como PCR, ferritina y del dímero D.

Respecto a los tratamientos, la tasa de drogas con acción definida o potencial antiviral fue baja (menor al 6%), posiblemente basado en el hecho que el mayor ingreso de pacientes al hospital ocurrió cuando ya estaba definida la ineficacia de muchas de estas drogas. Algunos fármacos potencialmente efectivos, como el remdesivir, no estaban disponibles en el país, o marginalmente, solo dentro del marco de una investigación clínica. Por su parte, en Argentina se llevaron a cabo numerosos programas de evaluación del plasma de convaleciente^{22, 23}, lo que puede explicar una tasa de utilización en esta serie, de aproximadamente 9%. La tasa de utilización de corticoides (29.7%) en términos globales puede ser inferior a la esperada para una población con requerimientos de oxígeno (38%). Esto tiene dos explicaciones plausibles, la primera es que la indicación de corticoides se transformó en evidencia robusta a partir de la comunicación del es-

Fig. 2.– Mortalidad relacionada con la edad en décadas, en 4776 pacientes con COVID 19 internados en hospitales de Argentina (marzo-octubre 2020)

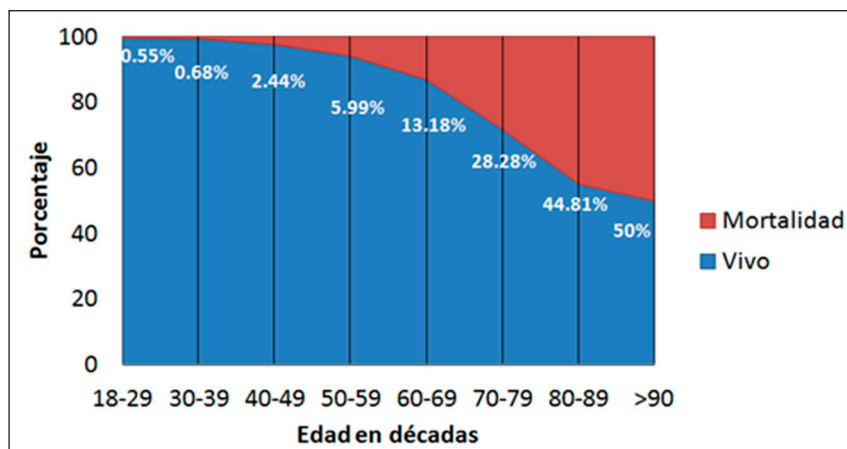


TABLA 6.– Análisis crudo y ajustado de la mortalidad en relación con diferentes características de 4776 pacientes internados por COVID-19

	OR crudo	IC95%	p	OR ajustado	IC95%	p
Edad	1.05	1.04-1.05	< 0.001	1.03	1.02-1.05	<0.001
Hombre	0.99	0.93-1.05	0.848	1.02	0.95-1.08	0.613
Nivel socioeconómico bajos recursos+	1.43	0.98-2.07	0.061	0.96	0.50-1.84	0.910
Nivel educativo inicial*	1.57	0.99-2.49	0.052	0.89	0.51-1.56	0.692
Tabaquista	1.01	1.00-1.01	0.003	0.96	0.90-1.03	0.290
Obesidad	1.20	0.93-1.53	0.147	1.28	0.73-2.24	0.377
Diabetes	1.03	1.02-1.04	< 0.001	1.17	0.70-1.96	0.530
Hipertensión Arterial	1.03	1.02-1.03	< 0.001	0.86	0.52-1.44	0.589
Enfermedad cardiovascular%	2.61	2.09-3.23	0.001	1.43	0.63-3.22	0.383
Falla renal	1.02	1.01-1.02	< 0.001	1.37	0.89-2.10	0.143
EPOC	1.03	1.02-1.03	< 0.001	3.80	1.58-9.10	0.003
Demencia	1.03	1.03-1.04	< 0.001	3.31	1.35-8.16	0.009

*Nivel educativo hasta primaria completa; +Nivel socioeconómico agrupando las categorías "ingresos le permiten cubrir consumos básicos" con "Ingresos no le alcanza para cubrir consumos básicos", % enfermedad cardiovascular = insuficiencia cardiaca y/o enfermedad coronaria

Fig. 3.– Incidencia de indicación de antibióticos y tratamiento con corticoides en 4776 pacientes internados con COVID-19, Argentina (marzo-octubre 2020)

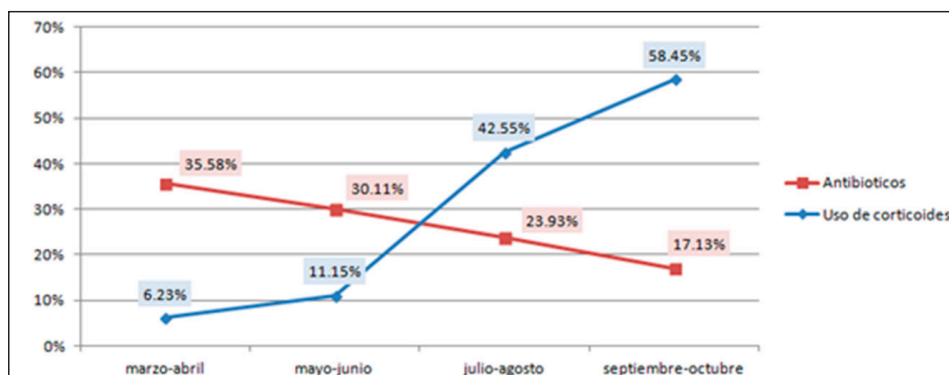


Fig. 4.– Uso de oxigenoterapia en 4776 pacientes internados con COVID-19, Argentina (marzo-octubre 2020)

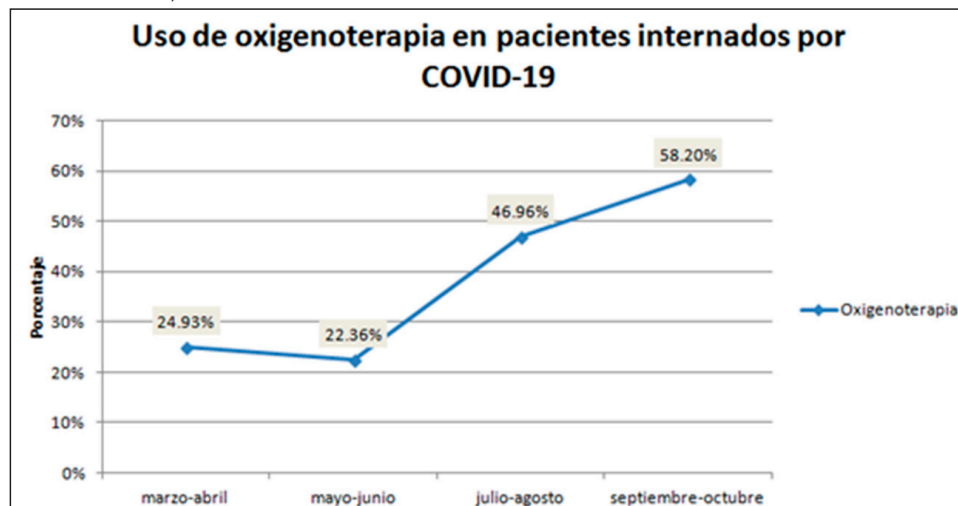
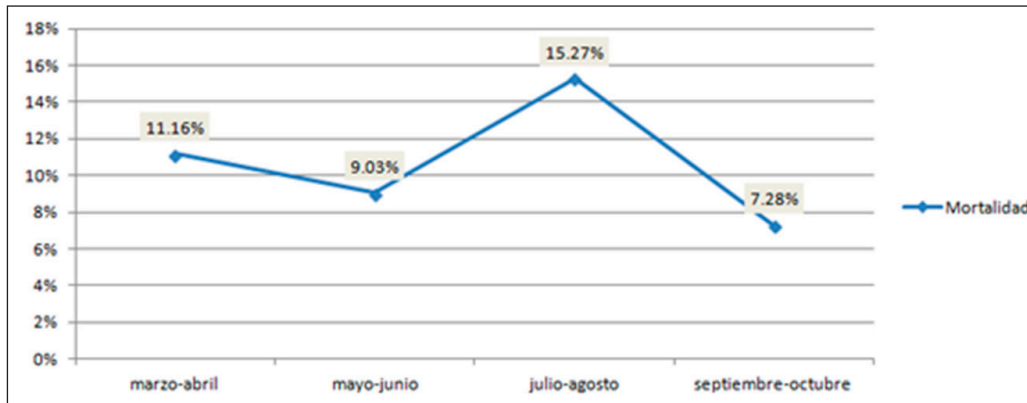


Fig. 5.– Mortalidad global en 4776 pacientes internados con COVID-19, Argentina (marzo-octubre 2020)



tudio RECOVERY, lo que coincide con el aumento de la indicación a partir del mes de julio de 2020. En segundo lugar, un número importante de la población hospitalizada, fue admitida para instrumentación de aislamiento y para monitoreo basado en sus condiciones de riesgo basales, pero no llegaban a requerir oxígeno, condición establecida como necesaria para esta indicación farmacológica. No obstante, para los períodos de setiembre-octubre 2020, el uso de corticoides y de oxígeno fue de 58% para ambos.

El 38% de los pacientes requirió oxigenoterapia. En una extensa revisión publicada en *JAMA*, se halló que más del 75% de los casos de COVID-19 hospitalizados utilizó oxígeno en algún momento de la internación²⁴.

La tasa de admisión de UTI fue de 14.8% y de ellos, el 72% requirieron asistencia ventilatoria mecánica (AVM). Entre los que fueron admitidos a UTI, la mortalidad fue de un 54%. En una serie retrospectiva de 191 casos de Wuhan²⁵, el 26% pasaron a UTI; en otra de 2634 hospitalizados en Nueva York, esta cifra fue del 14.2%, y de ellos, recibieron tratamiento con AVM el 85.7%²⁶. Se ha comunicado que entre el 17% y el 35% de los hospitalizados con COVID-19 requieren ser tratados en UTI y entre ellos, la necesidad de AVM es muy variada y oscila entre el 29% y el 91%²⁴, en tanto que, en una revisión sistemática en 20 centros, la necesidad de AVM en internados en UTI tuvo un rango de 56% a 100% (mediana 100%)²⁷. La diferencia podría inferirse como debida a que, en varias UTI, los pacientes son ingresados para soporte respiratorio con CAFO₂ o ventilación no invasiva o monitoreo de pacientes de alto riesgo, al no contar en las salas generales con áreas para cuidados respiratorios más avanzados. La baja utilización de sistemas de ventilación no invasiva (VNI) y de CAFO₂, probablemente se deba a que al menos en los meses iniciales de la pandemia hubo consideraciones de mayor riesgo de diseminación de infección entre el personal con la aplicación de estos métodos terapéuticos. Particularmente con las CAFO₂,

la evidencia actual indica que en un ambiente seguro que implica entre otros la utilización permanente en el personal de mascarillas de alta eficiencia, puede utilizarse en forma segura y contribuiría a mejorar la insuficiencia respiratoria previniendo en algunos casos la necesidad de intubación²⁸.

En el presente trabajo, se ha registrado la frecuencia de las decisiones de limitación de esfuerzos terapéuticos, que ocurrió en 706 casos (3.2% de los ingresos). Este dato transparenta el proceso de decisiones bioéticas ante pacientes en el fin de la vida y que deben recibir atención paliativa²⁹. Respecto a la falta de pase a unidades cerradas por falta de camas disponibles, no se han registrado en el presente trabajo. Tampoco en Argentina en líneas generales se llegó a observar, dado que en las etapas muy iniciales de la pandemia a través de un confinamiento de la población se logró contención en el número de infectados, utilizándose ese espacio de tiempo para adecuar los recursos hospitalarios, aumentando el número de camas de cuidados críticos y sus equipamientos.

Uno de los datos a considerar es la evolución de la mortalidad en el tiempo, pudiéndose observar una mayor mortalidad en los primeros dos meses del registro coincidentes con el inicio de la pandemia en el país, y un segundo pico mayor aún en los meses de julio-agosto coincidentes con mayor cantidad de pacientes hospitalizados. Las circunstancias vinculadas a este comportamiento temporal podrían corresponder a un menor conocimiento inicial del comportamiento de la enfermedad y del sostén necesario en los casos más graves; en el segundo pico a una sobredemanda de ingresos hospitalarios que pudo haber afectado la calidad del cuidado ofrecido, o también a que los hospitalizados luego de los meses iniciales eran más graves, habiéndose optado según las recomendaciones de las autoridades sanitarias, por el aislamiento domiciliario o en centros de tercer nivel en lugar de los

hospitales para los casos más leves. Esta relación temporal de las cifras de mortalidad ha sido observada por distintas razones en otros estudios.

De las complicaciones extrapulmonares, la prevalencia de insuficiencia renal aguda en la presente serie fue similar (9%) a la informada en una revisión de EE.UU., pero la tasa de *shock* séptico fue mucho mayor en este estudio (33%) que el 8% hallado por Wiersinga y col.²⁴. Es posible que la insuficiencia renal de la presente investigación sea debida a las complicaciones del *shock* séptico y no inducida por el virus.

La mortalidad general en este registro fue del 12.3%, más baja que el 28.2% de Wuhan²⁵, el 22% en el estudio de Brasil²¹ y el 21% de la serie de Richardson en Nueva York²⁶. Posibles explicaciones en la variación de las tasas de mortalidad con otros reportes pueden deberse a diferencias poblacionales (edad, comorbilidades) así como del momento de la pandemia. La mortalidad global de la serie depende de la cantidad de pacientes graves y críticos. Entre los pacientes estudiados, solo el 38% requirió oxigenoterapia, lo que los clasifica como graves.

En el estudio de los primeros 116 974 casos¹⁶, hubo 2134 fallecidos, con 81.6% de 60 o más años. La tasa de mortalidad fue de 4.7 fallecidos cada 100 000 habitantes.

La mortalidad por COVID-19 disminuyó por lo menos un 25% en EE.UU. a través del año 2020, como se demostró en una cohorte de 38 517 adultos de 955 hospitales, comparando el período enero-abril y mayo-junio, llegando a ser menor del 10% en algunos centros de dicho país³⁰. Las causas probables analizadas son la incorporación de la dexametasona, uso de asistencia ventilatoria no invasiva y otras terapéuticas menos validadas³¹. En el presente registro, se pudo observar de manera similar, que la mortalidad descendió del 15.3% en el período julio-agosto al 7.2% en el período septiembre-octubre. El uso de corticoides es considerado uno de los pilares del tratamiento en pacientes internados con neumonía grave o síndrome de distrés respiratorio por SARS-CoV-2 con requerimientos de oxigenoterapia, luego de la publicación preliminar de los resultados de la rama dexametasona del estudio RECOVERY en julio 2020³² y su publicación definitiva en *New England Journal of Medicine* en febrero 2021³³. En el presente estudio el uso de corticoides fue de un 11% hasta el mes de junio 2020. Los meses siguientes se observó un progresivo incremento del uso llegando a un 58% en septiembre-octubre de 2020.

Hubo amplia participación de diversos centros en la Argentina, y en regiones geográficas muy diferentes. Al día de la fecha, el presente registro es el único en constituir un esfuerzo colaborativo entre centros de internación de la Argentina por fuera de los registros nacionales de casos de la enfermedad, además de incluir mayor información respecto de variables relacionadas a internación. La participación en el trabajo fue abierta a cualquier centro del país que realizara atención a personas internadas

con COVID-19. Además, se realizaron reuniones regulares con los investigadores para evaluar y direccionar el progreso del estudio. La construcción de trabajos multicéntricos que únicamente puedan ser llevados a cabo en centros de alta complejidad subestiman el valor clínico y epidemiológico de la información que otros centros más pequeños pueden llegar a aportar a un registro de pacientes. El impacto de este tipo de trabajos además puede constituir un estímulo para la investigación en aquellos centros del país que se hallan en ubicaciones remotas y donde erróneamente prima la idea de que no cuentan con las herramientas para llevar a cabo trabajos científicos de interés.

Concluyendo, se presentan datos de un registro prospectivo, multicéntrico, con una amplia población de 4776 pacientes hospitalizados, y que refleja las características de la pandemia por COVID-19 en un país de Latinoamérica de mediano-bajos ingresos. Como datos para resaltar y distintivos de esta serie, se puede mencionar el escaso reporte de fiebre como manifestación clínica de la enfermedad, la identificación de una población hospitalizada económicamente vulnerable en al menos 20% de las hospitalizaciones, de un número significativo de embarazadas (n = 122) y de pacientes admitidos desde instituciones geriátricas (n = 600). La mortalidad hospitalaria global no fue elevada (12%) probablemente vinculada a hospitalizaciones de pacientes con formas leves en los estadios iniciales de la pandemia. Sin embargo, la mortalidad de aquellos con requerimiento de admisión a UTI fue elevada, del 54% con 62.1% en AVM.

Los factores asociados a mortalidad en análisis multivariado fueron: edad, EPOC y demencia como comorbilidades. La vulnerabilidad económica no se asoció a peor desenlace, así como tampoco la presencia de obesidad. La tasa de mortalidad tuvo variaciones a lo largo del tiempo.

Agradecimientos: Al Hospital del Centenario-Bicentenario Gualaguaychú y Hospital Masvernat de Entre Ríos por su participación en el registro.

A Laboratorio Roche por la donación de la plataforma *online* para la recolección de datos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
2. Salud confirma el primer caso de coronavirus en el país. Marzo 2020. En: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-confirma-el-primer-caso-de-coronavirus-en-el-pais>; consultado abril 2021.
3. The Lancet. COVID-19 in Latin America: a humanitarian crisis. *Lancet* 2020; 396:1463.
4. Acosta LD. Capacidad de respuesta frente a la pandemia

- de COVID-19 en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44: e109.
5. Schönfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernández H, Gozal D, Pérez-Chada D. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: Results of 207079 cases from a national database. *PLoS One* 2021;16: e0246793.
 6. Plotnikow GA, Matesa A, Nadur JM, et al. Characteristics and outcomes of patients infected with nCoV19 requiring invasive mechanical ventilation in Argentina. *Rev Bras Ter Intensiva* 2020; 32: 348-53.
 7. Benchimol J, Fiorentini F, Elizondo CM, et al. Institutional registry of elderly patients with hip fracture in a community-based tertiary care hospital in Argentina (RIAFC). *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2016; 7: 121-5.
 8. Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, et al. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Amyloid* 2016; 23: 184-7.
 9. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1118-29.
 10. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 859-66.
 11. Lean european open survey on SARS-CoV-2 infected patients (LEOSS). En: <https://leoss.net/>; consultado febrero 2021.
 12. Wainer P, Saavedra F, Tagliapietra V, et al. Experiencia COVID-19 en un sanatorio privado de Buenos Aires durante el primer mes de la pandemia: 26 casos. *Medicina (B Aires)* 2020; 80:193-6.
 13. Castro HM Canale HL Ferreyro BL. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en un centro de Argentina. Cohorte retrospectiva. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 6: 35-43.
 14. Ludueña MG, Labato M, Chiaradia V, Yamuni J, Finocchietto P, Pisarevsky AA. Análisis de los primeros 100 pacientes internados por COVID-19 en el Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 6: 48-55.
 15. Pulido L, Solís-Aramayo MA, Ibarrola M. Experiencia inicial en la atención de pacientes con COVID-19 en un hospital privado de alta complejidad de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 433-8.
 16. Rearte A, Baldini AEM, Barbena Barceira P, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Publica* 2020; 12 Supl COVID-19: e5.
 17. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 states, march 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 458-64.
 18. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985.
 19. Hawkins RB, Charles EJ, Mehaffey JH. Socio-economic status and COVID-19-related cases and fatalities. *Public Health* 2020;189: 129-34
 20. Kursumovic E, Lennane S, Cook TM. Deaths in health-care workers due to COVID-19: the need for robust data and analysis. *Anaesthesia* 2020; 75: 989-92.
 21. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 Registry. *Int J Infect Dis* 2021. doi:10.1016/j.ijid.2021.01.019.
 22. Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384: 619-29.
 23. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe covid-19 in older adults. *N Engl J Med* 2021; 384: 610-8.
 24. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 324: 782-93.
 25. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
 26. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323: 2052-9.
 27. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care* 2021; 25:115.
 28. Vega ML, Montiel G, Colaianni N, et al. Resultados preliminares de una unidad de soporte ventilatorio no invasivo en SARS-COV-2. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 6: 1-8.
 29. Maglio I, Valdez P, Cámara L, et al. Guías éticas para la atención durante la pandemia Covid-19. Recomendaciones multisocietarias para asignación de recursos. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 3: 45-64.
 30. Asch DA, Sheils NE, Islam MN, et al. Variation in us hospital mortality rates for patients admitted with COVID-19 during the first 6 months of the pandemic. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 471-8.
 31. Boudourakis L, Uppal A. Decreased COVID-19 mortality-a cause for optimism. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 478-9.
 32. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *medRxiv*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>.
 33. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.