

## ANÁLISIS DE LOS PRIMEROS 100 PACIENTES INTERNADOS POR COVID-19 EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

MARÍA GUILLERMINA LUDUEÑA, MARIANA LABATO, VERÓNICA CHIARADIA, JUAN YAMUNI,  
PAOLA FINOCCHIETTO, ANA A. PISAREVSKY

*Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** Se analiza, en un estudio descriptivo retrospectivo, las características clínicas y epidemiológicas, la evolución de la enfermedad y su asociación con los marcadores del laboratorio de mal pronóstico, en los primeros 100 pacientes internados en clínica médica con COVID-19 en el Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires. El 31% de los pacientes provenían de geriátricos, las manifestaciones clínicas más comunes fueron fiebre, tos y odinofagia. En relación a las comorbilidades, la obesidad fue la más frecuente y la hipertensión arterial la más prevalente en los pacientes con neumonía. La edad y la presencia de neumonía fueron los predictores más importantes de mortalidad. Los pacientes mayores de 70 años presentaron reactantes de fase aguda más elevados mostrando una respuesta inflamatoria exagerada. La mortalidad fue elevada (13%), en comparación con la mayoría de las comunicaciones (5%), probablemente como consecuencia de la edad avanzada de nuestra población y las condiciones clínicas desfavorables que presentaron a su ingreso.

**Palabras clave:** COVID-19, reactantes de fase aguda, neumonía

**Abstract** *Analysis of the first 100 patients with COVID-19 admitted to internal medicine wards at the Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires University.* This retrospective descriptive study analyzes the clinical and epidemiological characteristics, the disease evolution and its association with laboratory markers of poor prognosis of the first 100 patients with COVID-19 admitted to internal medicine wards at the *Hospital de Clínicas José de San Martín*, University of Buenos Aires. Thirty-one patients were nursing home residents, the most common clinical manifestations were fever, cough and odynophagia. Regarding comorbidities, obesity was the most frequent one and hypertension was the most prevalent in patients with pneumonia. The most important predictors of mortality were age and pneumonia. Patients older than 70 years had higher acute phase reactants showing an exaggerated inflammatory response. Mortality was high (13%), compared to most reports (5%), probably because of the advanced age of our population and the unfavorable clinical conditions they presented at admission.

**Key words:** COVID-19, acute phase reactants, pneumonia

### PUNTOS CLAVE

- La comorbilidad más frecuente en pacientes internados con COVID-19 fue la obesidad, seguida de hipertensión arterial, diabetes y accidente cerebrovascular.
- Edad y neumonía fueron los predictores más importantes de mortalidad.
- Nuestra población tenía un porcentaje importante de adultos mayores ya que el 31% de los pacientes provenían de geriátricos. La comparación de los reactantes de fase aguda entre los  $\geq$  y  $<$  70 años de edad, independientemente de la neumonía, mostró diferencias significativas con valores más elevados de VSG, proteína C reactiva, ferritina y descenso de la albúmina en los  $\geq$  70 años. Estos hallazgos sugieren la presencia de una respuesta inflamatoria exagerada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó sobre la aparición de casos de neumonía de etiología desconocida en la Ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei, China, el 31 de diciembre de 2019. Un nuevo coronavirus fue identificado por secuenciación genómica, se denominó SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19<sup>1,2</sup>.

Los coronavirus (CoV) forman una gran familia de virus ARN que afectan a humanos (HCoV) y animales (murciélagos, cerdos, pollos y otras aves) clasificados en 4 géneros y 20 especies (alfa, beta, gamma y delta). Los HCoV más frecuentes provocan el 15% de los cuadros de resfrío común. En la historia de los CoV hay antecedentes de dos grandes brotes que fueron causa de infecciones respiratorias graves, SARS-CoV y MERS-CoV, en los años 2002 y 2012 respectivamente<sup>3</sup>. El SARS-CoV-2, al igual que el resto de los coronavirus, presenta espículas proteicas que envuelven al ARN viral como una corona y que al unirse a un receptor

Recibido: 3-VIII-2020

Aceptado: 24-IX-2020

**Dirección postal:** María Guillermina Ludueña, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1121 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: guilleludu@hotmail.com

de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) ingresan a las células<sup>4</sup>.

La transmisión es de persona a persona por gotas nasales o bucales de individuos infectados y por contacto con superficies u objetos contaminados. El virus ingresa a través de las mucosas de las vías respiratorias, luego se inicia la viremia y alcanza órganos que expresan receptores ACE2 (pulmones, corazón, riñones y tracto gastrointestinal). El período de incubación es de 5-8 días. Se especula que la respuesta inflamatoria ocurre a los 7 y 14 días del inicio, siendo el período de mayor riesgo de agravamiento de los síntomas<sup>5</sup>.

La enfermedad cursa en tres fases: viremia, síntomas agudos de compromiso orgánico, siendo prevalente la neumonía, y recuperación. Si bien aún no se han establecido con claridad los mecanismos subyacentes que llevan a la resolución de la infección, éstos se asocian a la producción de anticuerpos neutralizantes, en forma similar a lo observado con otros virus respiratorios<sup>6</sup>. La respuesta inflamatoria que terminará con la resolución de la infección en la mayoría de los casos, puede evolucionar a una forma exagerada con liberación de numerosas citoquinas, responsable del desenlace fatal que presenta una baja proporción de pacientes<sup>7</sup>.

El análisis de la evolución natural de la infección muestra una marcada heterogeneidad en relación a su curso clínico. El espectro de gravedad de la enfermedad varía desde pacientes asintomáticos o con síntomas leves (aproximadamente el 80% de los casos), formas graves que cursan con hipoxemia, desaturación de la hemoglobina, infiltrados progresivos en la placa de tórax (14% de los casos) y formas críticas (5% de los casos) que se manifiestan como un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y/o falla multiorgánica<sup>8</sup>. Los que evolucionan a las formas graves, son en su mayoría, personas mayores de 65 años con comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia renal crónica<sup>9</sup>. Este grupo presenta en el laboratorio linfopenia y marcadores de inflamación como reactantes de fase aguda (elevación de la proteína C reactiva (PCR), de la ferritina y descenso de la albúmina), elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), del dímero D y de los niveles plasmáticos de interleuquinas proinflamatorias. Esta situación puede correlacionarse con la tormenta de citoquinas proinflamatorias, que no es más que la punta del *iceberg* de un estado de hiperinflamación<sup>10</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo fue describir las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas, evolución de la enfermedad y marcadores del laboratorio de mal pronóstico de los primeros 100 pacientes internados con COVID-19 en el Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires Buenos Aires, durante los meses de marzo, abril, mayo y junio del 2020.

## Materiales y métodos

La información de cada caso fue obtenida en forma retrospectiva a través de la revisión de historias clínicas, manteniendo la confidencialidad de los datos.

Se analizaron los primeros 100 pacientes con diagnóstico de COVID-19 internados en las salas de Clínica Médica del Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires, a partir del 15/03/2020, cuando se internó el primer caso. El diagnóstico se estableció mediante retrotranscripción y posteriormente amplificación por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-PCR) de un fragmento del gen N y otro del gen E específicos del virus SARS-CoV-2 provenientes de muestras de hisopado nasofaríngeo. Los datos recolectados fueron: edad, género, contacto epidemiológico, antecedentes personales, signos y síntomas de presentación, determinaciones de laboratorio de rutina y parámetros de inflamación como ferritina, velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR) y dímero D. Asimismo, se registraron los estudios por imágenes realizados y los tratamientos instaurados. Por otro lado, se calculó el "índice de techo terapéutico" (IT) que contemplaba el estado de dependencia y comorbilidades del paciente con el objeto de adecuar el esfuerzo terapéutico<sup>11</sup>. De acuerdo a la puntuación obtenida (adaptada de la escala utilizada en el protocolo "*Maneig i tractament dels pacients infectats Per SARS-Cov-2*", Hospital de Sant Celoni, Cataluña) se clasificaron los pacientes al ingreso en tres estadios. En el estadio 1 eran tributarios de todas las medidas de soporte vital, en el estadio 2 el techo terapéutico fue la oxigenoterapia de alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva y en el estadio 3 no estuvieron indicadas las medidas invasivas, ni de terapia antiviral específica o protocolos con drogas en experimentación.

Las complicaciones consignadas fueron neumonía, injuria renal aguda, injuria cardíaca, rabdomiólisis y trastornos de coagulación, además del pase a unidad cerrada y muerte.

En el grupo de pacientes con neumonía se calculó el CURB 65, escala de predicción de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida de la comunidad, que evalúa las siguientes variables: C (confusión), U (uremia > 43 mg/dl o BUN > 19 mg/dl), R (respiraciones por minuto  $\geq$  30), B (*blood pressure*) presión arterial sistólica < 90 mmHg o diastólica  $\leq$  60 mmHg y 65 años o más de edad. A cada una se le otorga un punto y de acuerdo al puntaje total obtenido se determina el riesgo: 0-1 bajo, 2 intermedio y de 3-5 alto<sup>12</sup>.

Se realizó un análisis descriptivo con porcentajes para variables cualitativas y con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas (media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (IQR), según corresponda). Para comparar datos cualitativos se usó el test de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher y para comparar datos continuos se utilizó el test t de Student o el de Mann Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó con el *software* Stata v 14.2.

## Resultados

De los 100 pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19, el 31% provenía de geriátricos, el 20% eran contactos estrechos de casos confirmados, el 7% eran viajeros de zonas con circulación comunitaria, 12% fueron trabajadores de la salud y en el resto no se pudo establecer el nexo epidemiológico.

La mediana de la edad fue de 52.5 años (IQR 36-75.5), siendo el caso más joven de 18 años y el más añoso de 94 años. La proporción de mujeres fue levemente superior a la de los hombres, 53%. Los antecedentes personales más frecuentes fueron obesidad (23%), hipertensión arterial (20%) y diabetes (11%). Considerando el número de comorbilidades: 46 pacientes no presentaban ninguna, 29 solamente una, y dos o más el resto. Uno presentó enfermedad oncológica activa, pero ninguno hepatopatía crónica, HIV o embarazo (Tabla 1).

La mediana del tiempo de inicio de los síntomas hasta la internación fue de 3 días (IQR 2-5). Los síntomas más prevalentes en orden decreciente fueron fiebre (53%), tos (52%), odinofagia (26%), mialgias (24%), disnea (22%), cefalea (16%), anosmia (14%), disgeusia (12%), diarrea (12%), y dolor torácico (7%). Veintiún pacientes ingresaron taquipneicos, 26 con semiología respiratoria y 4 con desaturación.

El laboratorio mostró leucopenia en 15 enfermos, linfopenia en 25, neutropenia en 8, plaquetopenia en 18 y alteraciones del hepatograma con aumento de las transaminasas en 37. Se observó aumento de la LDH en el 22% y de la creatininfosfoquinasa (CPK) en el 18% de los casos. Se estudiaron los parámetros de inflamación

resultando la velocidad de sedimentación globular (VSG) con una mediana 32 mm 1ª hora (IQR 11-54.5), la PCR mayor a 0.5 mg/l en el 69% de los pacientes y valores de albúmina menores a 4 mg/dl en el 45%. Además de las pruebas de coagulación habituales se determinaron niveles de dímero D y fibrinógeno encontrándose elevados en el 41% y en el 52% de los casos, respectivamente (Tabla 2).

La radiografía de tórax mostró infiltrados parenquimatosos en el 37 % de los casos. De las 28 tomografías de tórax realizadas, en 25 se observaban opacidades tipo vidrio esmerilado y en 23 el compromiso era bilateral.

Los pacientes se clasificaron en asintomáticos/leves (55%) y con diagnóstico de neumonía (45%). Entre los últimos, se calculó el CURB 65 dando: 0 en 21 (46.7%), 1 en 10 (22.2%), 2 en 13 (28.9%) y 3 en 1 (2.2%). Se detectaron dos coinfecciones: dengue en un caso leve y antígeno urinario para neumococo en una neumonía grave que requirió cuidados críticos.

El tratamiento instaurado se adecuó a las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación de ese momento. De los 45 pacientes con diagnóstico de neumonía, 80% recibió ceftriaxona 2g/día, azitromicina 500 mg/d y oseltamivir 150 mg/d; 32.5% lopinavir/rito-

TABLA 1.- Características generales de la población

	Total n = 100	Asintomático/ leve n = 55	Neumonía n = 45	p
Edad (años) Mediana (IQR)	52.5 (36-75.5)	41 (32-64)	69 (42-78)	*0.003
Género femenino n (%)	53 (53)	37 (67.3)	16 (35.6)	*0.002
Antecedentes n (%)				
Hipertensión	20 (20)	5 (9.2)	15 (33.3)	*0.003
Diabetes	11 (11)	3 (5.5)	8 (17.8)	0.061
Enfermedad coronaria	2 (2)	0	2 (4.4)	0.20
Insuficiencia cardíaca	2 (2)	1 (1.8)	1 (2.2)	1
Accidente cerebrovascular	9 (9)	1 (1.8)	8 (17.8)	*0.01
EPOC	3 (3)	1 (1.8)	2 (4.4)	0.587
Asma	7 (7)	3 (5.5)	4 (8.9)	0.698
Tabaquismo actual	6 (6)	3 (5.5)	3 (6.7)	1
Enfermedad renal crónica	4 (4)	0	4 (8.9)	*0.038
Neoplasia activa	1 (1)	0	1 (2.2)	0.450
Obesidad (IMC ≥ 30)	23 (23)	11 (20.4)	12 (26.7)	0.46
IMC Media (SD) (n = 76)	27.7 (5.7)	27.1 (4.8)	28.7 (6.7)	0.45
Número de comorbilidades n (%)				*0.002
0	46 (46)	33 (60)	13 (28.9)	
1	29 (29)	14 (25.5)	15 (33.3)	
2	14 (14)	7 (12.7)	7 (15.6)	
3	8 (8)	1 (1.8)	7 (15.6)	
4	3 (3)	0	3 (6.7)	

IQR: rango intercuartil; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal; SD: desvío estándar  
\*p < 0.05

TABLA 2.– Manifestaciones clínicas y laboratorio

Síntomas y signos, n (%)	Total n = 100	Asintomático/leve n = 55	Neumonía n = 45	p
Días hasta la internación	3 (2-5)	3 (1-4)	4 (2-7)	*0.031
Fiebre	53 (53)	24 (43.6)	29 (64.4)	*0.038
Temperatura al ingreso °C	36.3 (36-36.9)	36.2 (36-36.7)	36.7 (36-37.2)	0.07
Odinofagia	26 (26)	17 (30.9)	9 (20)	0.216
Rinitis	16 (16)	10 (18.2)	6 (13.3)	0.511
Tos	52 (52)	25 (45.5)	27 (60)	0.148
Astenia	13 (13)	7 (12.7)	6 (13.3)	0.929
Mialgias	24 (24)	17 (30.9)	7 (15.6)	0.074
Cefalea	16 (16)	12 (21.8)	4 (8.9)	0.079
Disnea	22 (22)	8 (14.5)	14 (31.1)	*0.047
Dolor torácico	7 (7)	7 (12.7)	0	*0.016
Diarrea	12 (12)	4 (7.3)	8 (17.8)	0.108
Anosmia	14 (14)	10 (18.2)	4 (8.9)	0.376
Disgeusia	12 (12)	12 (21.8)	0	*0.001
Conjuntivitis	1 (1)	0	1 (2.2)	0.450
<b>Laboratorio</b>				
Hemoglobina mg/dl	13.4 (1.9)	13.5 (1.7)	13.3 (2.3)	0.66
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	5620 (4390-6910)	4955 (4215-6125)	6400 (4945-8295)	*0.004
Neutrófilos/mm <sup>3</sup>	2910 (2350-4930)	2570 (2057-3580)	4280 (2540-6355)	*0.0002
Linfocitos/mm <sup>3</sup>	1518 (683)	1730 (680)	1263 (760)	*0.0002
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	210 000 (161 000-243 000)	221 500 (188 500-244 250)	187 000 (149 500-231 500)	*0.04
Glucemia mg/dl	94 (85-117)	90 (82-105.5)	99 (89.5-124.5)	*0.0067
Urea mg/dl	29 (22-38)	28 (21-35)	31 (24.5-46)	0.127
Creatinina mg/dl	0.8 (0.6-1)	0.78 (0.7-1)	0.88 (0.7-1.1)	0.12
GOT UI/l	27 (21-43)	25 (19-33)	35 (26-49)	*0.03
GPT UI/l	25 (16-46)	24 (14-41)	30 (16.5-50.5)	0.248
LDH UI/l	364 (307-472)	318 (283-381)	429 (379-535)	*< 0.0001
CPK UI/l	77 (48-141.5)	69.5 (42-105)	86 (52-209)	0.064
TP %	93 (85-100)	93 (87-100)	91 (82.5-99.5)	0.228
KPTT seg	40.4 (8.1)	37.95 (7.5)	43.2 (8.2)	*0.001
Dímero D	0.48 (0.3-1.2)	0.34 (0.3-0.5)	0.77 (0.4-1.5)	*0.0017
Fibrinógeno mg/dl	452 (363-601)	367 (320-439)	601 (465.8-690.8)	*< 0.0001
VSG mm 1 <sup>o</sup> h	32 (11-54.5)	15 (8-32)	48 (34-78.5)	*< 0.0001
PCR mg/dl	1.28 (0.5-7.2)	0.53 (0.2-1.3)	6.83 (1.8-12.7)	*< 0.0001
Ferritina ng/ml	363.5 (146-747)	278.5 (92.5-458.8)	583 (229.3-157.8)	*0.001
Albúmina g/dl	3.89 (0.61)	4.3 (0.5)	3.6 (0.6)	*< 0.0001

GOT: transaminasa glutámico oxalacética, GPT: transaminasa glutamicopirúvica, LDH: lactatodeshidrogenasa, CPK: creatininfosfoquinasa, TP: tiempo de protrombina, KPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada con Kaolín, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, \*p < 0.05

Los valores continuos están expresados en media (DE) o mediana (IQR) según corresponda

navir (400/100 mg cada 12 h) e hidroxiquina (800 mg cada 12 h en las primeras 24 h y luego 400 mg cada 12 h) durante 10 días y en 8 (17.8%) plasma de convalecientes. Además, se indicaron corticoides en 17 (37.8%) y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular en 5 (11.1%). Algunos pacientes recibieron más de un tratamiento.

La mediana del tiempo de internación fue de 11 días (IQR 8-19). Las complicaciones fueron: rabdomiólisis (6%), injuria renal (7%), injuria cardíaca (37%) y síndrome de distrés respiratorio del adulto con requerimientos de vasoactivos (8%). Trece pacientes murieron y 10 de ellos tenían diagnóstico de neumonía (Tabla 3). La mediana de edad de los fallecidos fue de 76 años (IQR

TABLA 3.– Complicaciones y evolución clínica

	Total n = 100	Asintomático/ leve n = 55	Neumonía n = 45	p
Complicaciones, n (%)				
Shock séptico	8 (8)	0	8 (17.8)	*0.001
Injuria renal aguda	7 (7)	3 (5.5)	4 (8.9)	0.7
Rabdomiólisis	6 (6)	1 (2.3)	5 (11.9)	0.106
Injuria cardíaca	3 (3)	0	3 (6.67)	0.090
Tratamiento, n (%)				
Oxígeno	28 (28)	1 (1.8)	27 (60)	*0.001
Ventilación mecánica invasiva	8 (8)	0	8 (17.8)	*0.001
Inotrópicos	8 (8)	0	8 (17.8)	*0.001
Evolución, n (%)				
Días de internación	11 (8-19)	9 (6-18)	14 (9-22)	*0.04
Ingreso a UTI	10 (10)	1 (1.8)	9 (20)	*0.005
Muerte	13 (13)	3 (5.5)	10 (22.2)	*0.017

Para datos cualitativos se usó el test de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher y para comparar datos continuos se utilizó el test de Mann Whitney

\* $p < 0.05$

68.5-84.5), 7 eran mujeres (53.8%) y 11 presentaban una o más comorbilidades, además de ser residentes de geriátricos.

Mediante un análisis univariado evaluamos el comportamiento de las variables clínicas, los resultados de laboratorio, las complicaciones y la evolución de ambos grupos (Tablas 1, 2 y 3). Observamos que la edad avanzada, el género masculino, el antecedente de hipertensión arterial, de accidente cerebrovascular, de enfermedad renal crónica y el número de comorbilidades se asociaron de manera significativa con el desarrollo de neumonía. Aunque la diabetes fue mayor en el grupo con neumonía no alcanzó significancia estadística. La fiebre, la mayor duración de la enfermedad y la disnea se asociaron con neumonía, en cambio la disgeusia solo se observó en casos leves. Con respecto a las determinaciones del hemograma: la neutrofilia, la linfopenia y la plaquetopenia se vincularon con neumonía de forma estadísticamente significativa, así como lo hicieron los valores aumentados de LDH. Si bien todos los parámetros de inflamación estuvieron más elevados en los casos de neumonía, se destacó de forma muy marcada la PCR.

En el análisis del sub-grupo con neumonía, las siguientes variables se asociaron con mortalidad: edad avanzada ( $p = 0.015$ ), IMC  $< 25$  ( $p = 0.007$ ), neutrofilia ( $p = 0.037$ ), linfopenia ( $p = 0.004$ ), elevación de la PCR ( $p = 0.05$ ), aumento del dímero D al ingreso ( $p = 0.004$ ), injuria renal aguda ( $p = 0.03$ ) y rabdomiólisis ( $p = 0.008$ ).

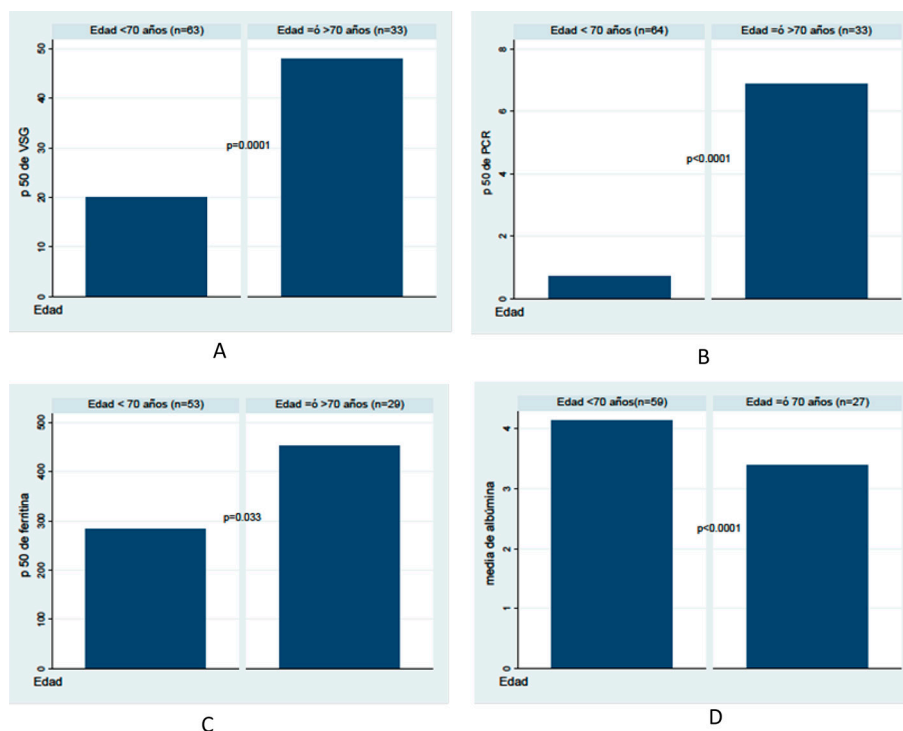
Además, relacionamos la edad con los parámetros de inflamación por lo cual categorizamos a la población en menores y mayores de 70 años observando valores aumentados de VSG, PCR y ferritina, y disminución de albúmina en los ancianos, independientemente de la presencia de neumonía (Fig. 1).

## Discusión

La edad y la presencia de comorbilidades son los factores de riesgo asociados a formas de presentación más graves y a una mayor mortalidad<sup>13</sup>. En nuestro estudio, el 54% de la población presentó comorbilidades, siendo la obesidad la más frecuente seguida por la hipertensión arterial, la diabetes y el accidente cerebrovascular. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente en los pacientes con neumonía. Según la literatura, la hipertensión aumenta de 2 a 3 veces el riesgo de neumonía, formas graves y mortalidad asociada a infección COVID-19<sup>14</sup>. Una hipótesis es que las enfermedades crónicas comparten características inflamatorias con las enfermedades infecciosas<sup>15, 16</sup>.

Los catorce pacientes que fueron asintomáticos provenían de instituciones geriátricas y eran contactos estrechos de casos confirmados. En los sintomáticos, la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la consulta fue de 3 días (IQC 2-5) en concordancia con lo comunicado previamente<sup>8</sup>. La fiebre fue el hallazgo más informado, pero solo estuvo presente en el 53% de los casos, siguieron en frecuencia tos, odinofagia y

Fig. 1.– A: Comparación entre  $\geq$  y  $<$  70 años de edad, en la velocidad de sedimentación globular (VSG), B: proteína C reactiva (PCR), C: la ferritina, D: la albúmina



mialgias, con una prevalencia menor si lo comparamos con la bibliografía general<sup>17, 18</sup>. Los estudios radiológicos, nos permitieron llegar al diagnóstico de neumonía en 20 pacientes y los signos clínicos más relevantes en estos casos fueron taquicardia, taquipnea y requerimiento de oxígeno suplementario. Si bien están descritos síntomas gastrointestinales como anorexia, vómitos y diarrea, en nuestra población solo se observó diarrea en 12 pacientes, proporción similar a la descrita en otras series<sup>19</sup>.

Al comparar el grupo asintomático y leve con el que presentó neumonía encontramos diferencias estadísticamente significativas en algunos de los parámetros del laboratorio caracterizadas por, en este último grupo, mayor linfopenia y neutrofilia y marcado aumento de los reactantes de fase aguda. Estas alteraciones no difieren de las publicadas en las diferentes series internacionales<sup>20, 21</sup>.

La edad ha sido informada como uno de los predictores más importantes de mortalidad tanto en el SARS como el MERS<sup>22</sup>. El aumento de la mortalidad con la edad es un patrón que se repite en el COVID-19 y nuestro estudio no escapa a esta afirmación. Las causas no se encuentran aclaradas. Un estudio publicado luego del brote por SARS, mostró que los macacos añosos infectados por SARS-CoV desarrollaban enfermedad más grave y prolongada que los adultos jóvenes, a pesar que los niveles de replicación

viral eran similares. La evaluación de los diferentes determinantes inmunes llevó a la especulación que los animales ancianos presentaban una respuesta innata mayor y una disminución de la respuesta adaptativa. Los niveles de ARNm de interferón-beta (IF B) tipo I se encontraban marcadamente más bajos y los niveles de la interleuquina 8 (IL-8) significativamente más elevados en los macacos ancianos infectados. El IF B tipo I tiene conocidos efectos antivirales y la IL 8 es un potente quimiotáctico fundamental en respuesta inflamatoria aguda<sup>23</sup>. Otro ensayo en sepsis ha demostrado que con el avance de la edad existen defectos inmunes dependientes de los linfocitos T y B y un aumento de las citoquinas proinflamatorias sin un adecuado control antiinflamatorio. Esta desregulación inmune se acompaña de eventos trombóticos. La consecuencia de estas alteraciones puede llevar a un deficiente control en la replicación viral y una respuesta inflamatoria exagerada<sup>24</sup>.

El análisis de los parámetros de inflamación en mayores de 70 años independientemente de la presencia de neumonía con valores más elevados de VSG, proteína C reactiva, ferritina y descenso de la albúmina expresarían esta respuesta inflamatoria exagerada.

La mortalidad de nuestra población es más elevada en comparación con la mayoría de los reportes (13% vs. el 5%)<sup>5</sup>. Nuestro hospital posee una cápita muy importante

de PAMI (obra social de jubilados y pensionados, de personas mayores de 70 años sin jubilación y de excombatientes de Malvinas) y con el cierre de geriátricos por el contagio masivo del SARS-CoV2 en estas instituciones, muchos de estos pacientes llegaron a nuestro nosocomio. La mayoría de ellos tenían un IT de 3 por lo que no se realizaron maniobras invasivas como la asistencia respiratoria mecánica, terapéutica de sostén muy importante en el COVID-19. La mortalidad en el grupo que presentó neumonía fue del 22% con una edad promedio de 75 años y un IT de 3.

Concluimos que la edad avanzada y las condiciones clínicas, expresadas en el IT de ingreso, son las causas de la alta mortalidad de esta cohorte.

**Agradecimientos:** A la dirección del hospital y especialmente a todos los médicos del Departamento de Medicina Interna que forman parte de los equipos de trabajo de las salas COVID-19. Médicos residentes: Martina Rodrigo, Ana Rosso, Julian Ingold, Nahuel López, Dante Scalona, Guadalupe López, Eugenia Arce, Valentina Ponzio, Christian Traveset, Victoria Cabrera, Gonzalo Barros, Santiago Martín, Nicolás Mola, Agustina Ghillione, Natalia Tamashiro, Laura Arguello, Bruno Petrini, María José Woeffray, Rocío Espósito, Bárbara Nazionale, Heber Ivanoff, Liliana Altamirano, Agustín Bari, Matías Ferreira, Florencia Molfeso, Vanesa Toneguzzo, Evelin Soto, Julieta Rolandelli, Agustín Brest, Sol Linares, Diego Carranza, Germán Rojas, Nerina Rodríguez, Janeth Barahona, Pablo Juri, Jennifer Rodríguez, Fiorella Rigoni, Eliana Aguilar, Carolina Baroni, León Reddy, Stephanie Best, Natalia Deligiannis, Ailin Vallejos, Natalia Perrota, Laura Gervassoni, Pia Perez Peña, Francisco Zapata, María García, Paula Barrios, Marina Mansilla, Guido Merlo, María Perin, Franca Vera, Nadia Benitez, Andrea Nakama, Barrego Candela, Anabella Smulever, Pablo Pepa, Mauro Lavorato, Daniel Nuñez, Silvio Pardo, Natalia Pioli, Leydi Guerrero, Sofía Elgani, Mariana Prieto, Alejandro Oxilia, Vanina Cortese, Celina Barrios, Juan Cordonnier, Fabio Morales, Elizabeth Coronello, Matías Carpio, Carolina Siracusa, Danielle Barrio, Andrea Cautivo, Santiago Cutillier, Juan Montero, Sergio Albacete, Fernando Rainieri.

**Médicos de planta:** Julia Aparicio, Leonardo Fata, Damián Contardo, Patricia Vega, Agustín Izaguirre, Diego Carroza, Ricardo Barcia, José Stringa, Octavio Mazzochi, Mariana Gold, Mariano Mazzei, Cristina Myburg, Hernán Chavin, Sebastián Grinspon, Luisina Aballay, Diego Scalise, Agustín Izaguirre, Pablo Schuarzberg, Matías Abuchanab, María Marta Piskorz, Facundo Nogueira, Javier Brea Folco, Hernán Ianella, Marina Carrasco, Ana Berón, María José López Meiller. **Jefes de Residentes:** Pedro Manzella, Matías Dettorre, Sebastián Lamari.

**Jefe del Departamento de Medicina:** Profesor Dr. Francisco Azzato. **Jefes de Clínica:** Profesora adjunta Dra. Cecilia Arévalo, Profesora adjunta Dra. Sofía Fernández, Dr. Jorge Risso, Profesor adjunto Dr. Horacio Di Fonzo. **Jefe de la División Infectología:** Dr. Daniel Stecher. **Jefa del Departamento de Bioquímica:** Profesora Dra. Lina Famiglietti. **Jefe del laboratorio de Inmunología y virología clínica:** Profesor Dr. Marcelo Rodríguez Fermepin

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. World Health Organization. Disease outbreak news (DONs), Geneva: WHO, 2020. En: <https://www.who.int/csr/don/en/>; consultado mayo 2020.
2. Comisión de enfermedades emergentes y enfermedades endémicas. Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Brote del novel coronavirus (2019 n-Cov en Wuhan, China) 2020. En: <https://www.sadi.org.ar/institucional/comisiones-de-trabajo/comision-de-emergentes-y-enfermedades-endemicas/item/898-brote-de-novel-coronavirus-2019-ncov-enWuhan-China>; consultado mayo 2020.
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74.
4. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382: 760-2.
5. 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.
6. Fan Wu, Aojie Wang, Mei Liu, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered 1 patient cohort and their implications. *medRxiv* 2020. En: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365doi>; consultado mayo 2020.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
9. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38: 337-42.
10. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 727-32.
11. Adequació de l'esforç terapèutic. Avaluació del protocol institucional al cap d'un any. En: <https://lessessionsde-lauci.wordpress.com/2019/03/16/adequacio-de-lesfor-terapeutica-avaluacio-del-protocol-institucional-al-cap-dun-any/>; consultado mayo 2020.
12. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
13. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323:1775-6.
14. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res* 2020; 21:74.
15. 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.
16. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2:

- a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91-5.
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
  18. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1025-103.
  19. Paranjpe I, Russak A, De Freitas JK, et al. Clinical characteristics of hospitalized covid-19 patients in New York City. Preprint. *medRxiv* 2020; doi:10.1101/2020.04.19.20062117.
  20. 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.
  21. Carboni Bisso I, Huespe I, Lockhart C, et al. COVID-19 in the intensive care unit. Analysis of the experience during the first month of pandemic. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 25-30.
  22. Hong KH, Choi JP, Hong SH, et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax* 2018; 73: 286-9.
  23. Smits SL, de Lang A, van den Brand JM, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog* 2010; 6:e1000756.
  24. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 7: 504-12.

-----

*Tizard\*, as I said, interviewed me before my name went forward as a Fellow by special election. "How many papers have you written" he asked me. "About ten or fifteen, I suppose", I replied, somewhat injudiciously, "That's much too many, Medawar", he snapped at me, but enquiries must have satisfied him that I was a bona fide research worker and my election went through without trouble. [...]*

Tizard, como dije, me entrevistó antes de que mi nombre se propusiera como Fellow por elección especial. "¿Cuántos artículos escribiste?" me preguntó. "Alrededor de diez o quince, supongo", repliqué poco juicioso, "Eso es demasiado, Medawar", me espetó, pero sus averiguaciones deben haberlo satisfecho de que yo era un investigador de buena fé y mi elección siguió adelante sin problemas. [...]

Peter B. Medawar\*\* (1915-1987)

Memoirs of a thinking radish. Oxford; Oxford UP, 1986. Early research; p 88

\*Henry T. Tizard, químico e inventor británico. President, Magdalen College, Oxford (1942-46). \*\*Peter B. Medawar. Fellow, "by special election" (1946-47). Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1960, compartido con Frank Macfarlane Burnet (1899-1985): "por sus descubrimientos sobre la tolerancia inmunológica adquirida".