

NEUMONÍA POR COVID-19 Y NO COVID-19, ESTUDIO COMPARATIVO

MELANI ZLOTOGORA¹, SANTIAGO T. M. REYNA¹, MARÍA A. CORREA BAROVERO¹, MILAGROS WENDEBOURG²,
HERNÁN BADARIOTTI³, VALENTINA CAVALLI¹, MATÍAS ROGGERO³, RICARDO VENENCIA³, GIULIANA TORINO⁴,
CONSTANZA CRAVERO³, NICOLE KAHN⁵, PAULA DE LEONARDI¹, SILVINA RODRÍGUEZ BONAZZI¹,
AYELEN TARDITI BARRA¹, AUGUSTO DOUTHAT BARRIONUEVO¹, SOFÍA VILLADA⁶,
PEHUÉN FERNÁNDEZ^{4,7}, RICARDO A. ALBERTINI^{1,7}, EMANUEL J. SAAD^{1,7}

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Hematología y Oncología, ³Servicio de Cardiología, ⁴Servicio de Nefrología,
⁵Servicio de Gastroenterología, ⁶Servicio de Infectología, Hospital Privado Universitario de Córdoba,
⁷Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Córdoba, Argentina

Dirección postal: Emanuel J. Saad, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Av. Naciones Unidas 346, Barrio Parque Vélez Sarsfield, 5000 Córdoba, Argentina

E-mail: emanuelsaad@hotmail.com

Recibido: 4-V-2025

Aceptado: 14-VII-2025

Resumen

Introducción: El abordaje clínico de las neumonías en pacientes hospitalizados representa un desafío médico constante, especialmente durante la pandemia por SARS-CoV-2, dada su presentación heterogénea y la necesidad de decisiones diagnósticas y terapéuticas oportunas. El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia y características clínicas de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) y por COVID-19 en pacientes hospitalizados, y evaluar el desempeño de distintos scores pronósticos.

Materiales y métodos: Estudio analítico retrospectivo en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Córdoba. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de NAC o neumonía por COVID-19 internados entre marzo de 2020 y octubre de 2021. Se excluyeron embarazadas.

Resultados: Se incluyeron 1176 pacientes con neumonía por COVID-19 y 124 con NAC. La neumonía por COVID-19 se presentó con mayor frecuencia en sexo masculino (748 [63.6%] vs. 66 [53.2%], $p=0.02$) y en pacientes más jóvenes (mediana=60; RIC=49–71 vs. mediana=70.5; RIC=52–80; $p<0.001$). Las formas graves fueron más frecuentes en COVID-19 (723[61.5%] vs. 61[49.2%]; $p=0.003$), así como la progresión desde formas leves (103/529, 19.5% vs. 3/75, 4%; $p<0.001$). Al ingreso, CURB-65

y qSOFA identificaron bajo riesgo en la mayoría de los casos, pero el 4C mortality score y el CALL score mostraron mejor rendimiento para predecir complicaciones. La mortalidad intrahospitalaria fue similar (143/1176, 12.2% vs. 14/124, 11.3%; $p=0.78$).

Discusión: Las neumonías hospitalizadas, tanto por COVID-19 como no COVID, afectaron mayoritariamente a pacientes con comorbilidades. La estratificación pronóstica con 4C mortality score y CALL score mostró mejor desempeño para predecir evolución desfavorable.

Palabras clave: neumonía, COVID-19, neumonía adquirida en la comunidad, hospitalización

Abstract

COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia, a comparative study

Introduction: The clinical management of pneumonia in hospitalized patients remains a constant medical challenge, particularly during the SARS-CoV-2 pandemic, due to its heterogeneous presentation and the need for timely diagnostic and therapeutic decisions. The objective of this study was to describe the frequency and

clinical characteristics of community-acquired pneumonia (CAP) and COVID-19 pneumonia in hospitalized patients, and to evaluate the performance of various prognostic scores.

Materials and methods: This was a retrospective analytical study conducted at two tertiary care hospitals in Córdoba, Argentina. Patients aged over 18 years with a diagnosis of CAP or COVID-19 pneumonia who were hospitalized between March 2020 and October 2021 were included. Pregnant women were excluded.

Results: A total of 1176 patients with COVID-19 pneumonia and 124 with CAP were included. COVID-19 pneumonia occurred more frequently in males (748 [63.6%] vs. 66 [53.2%]; $p=0.02$) and in younger patients (median age=60; IQR= 49–71 vs. median=70.5; IQR= 52–80; $p<0.001$). Severe forms were more frequent in COVID-19 cases (723 [61.5%] vs. 61 [49.2%]; $p=0.003$), as was progression from mild to severe illness (103/529, 19.5% vs. 3/75, 4%; $p<0.001$). At admission, CURB-65 and qSOFA scores identified most cases as low risk; however, the 4C mortality and CALL scores showed better performance in predicting complications. In-hospital mortality was similar between groups (143/1176, 12.2% vs. 14/124, 11.3%; $p=0.78$).

Discussion: Hospitalized pneumonia cases, whether COVID-related or not, predominantly affected patients with comorbidities. Prognostic stratification using the 4C mortality and CALL scores demonstrated better predictive performance for unfavorable outcomes.

Key words: pneumonia, COVID-19, community-acquired pneumonia, hospitalization

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y la neumonía por SARS-CoV-2 comparten manifestaciones clínicas, pero difieren en evolución, complicaciones y mortalidad. Los scores clínicos clásicos han demostrado limitaciones en predecir riesgo en el contexto de NAC y neumonía por COVID-19.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Durante el período analizado, la neumonía por SARS-CoV-2 fue casi diez veces más

frecuente que la NAC en la población estudiada. Presentó más complicaciones (síndrome de distrés respiratorio agudo, necesidad de asistencia respiratoria mecánica y falla multiorgánica). CURB-65 clasificó mejor en NAC, mientras que PSI-PORT, CALL y 4C *mortality scores* rindieron mejor en neumonía por COVID-19, aunque todos mostraron limitaciones en predecir mortalidad.

A finales del año 2019 fue identificada por primera vez en Wuhan, China un cuadro de enfermedad respiratoria aguda causada por un nuevo coronavirus: el SARS-CoV-2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que posteriormente se extendió a nivel mundial, siendo declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. Su infección ha generado marcada heterogeneidad en su curso clínico, variando desde formas asintomáticas hasta potencialmente letales como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o falla multiorgánica¹⁻³. El primer caso reportado en Córdoba, Argentina, fue el 3 de marzo de 2020⁴.

Por otro lado, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) siempre ha representado un importante problema sanitario siendo responsable de múltiples consultas e internaciones a nivel mundial, estando asociadas a significativa morbilidad⁵. Durante los primeros años de la pandemia por COVID-19, se pudo evidenciar que si bien tanto la NAC como la neumonía por SARS-CoV-2, se podían presentar con características clínicas similares como fiebre, tos, dolor torácico y disnea, su evolución clínica solía diferir en gran medida generando distintas complicaciones y diferente grado de morbilidad. Con el objetivo de tratar de predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones por estas infecciones respiratorias, se han desarrollado herramientas de predicción de riesgo (*scores*), mostrando resultados diferentes al aplicarse en ambos escenarios⁶. Surge la incógnita de la utilidad de *scores* tradicionalmente empleados para NAC, como es el caso de CURB-65, qSOFA

o PSI-PORT, para su uso en neumonía por COVID-19⁷⁻⁹. Por otro lado, se han desarrollado algunos scores pronósticos que han sido validados en neumonía por COVID-19, como es el caso de CALL score y 4C mortality score^{10,11}.

Otro aspecto relevante por tener en cuenta es que, durante el desarrollo de los primeros años de la pandemia, las medidas de distanciamiento social y aumento de medidas de protección respiratorias instauradas en la población, hayan producido menor circulación de agentes causales frecuentes de NAC, conduciendo a una probable disminución de los casos de dicha enfermedad respecto a las de neumonía por COVID-19². Surge el interrogante de conocer la evolución y características clínicas de los episodios de NAC respecto a aquellos causados por COVID-19 durante el período de mayor circulación de SARS-CoV-2 en Argentina.

El objetivo principal fue conocer la frecuencia de NAC y neumonía por COVID-19 en pacientes hospitalizados y en el periodo comprendido entre el 21 de marzo de 2020 y el 30 de junio de 2021 en dos hospitales de tercer nivel de Córdoba, Argentina. Los objetivos secundarios fue determinar las características clínicas y complicaciones de pacientes con NAC y neumonía por COVID-19 hospitalizados y comparar la eficacia de los scores tradicionales para neumonía en pacientes con NAC no COVID-19 y neumonía por COVID-19.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19 y neumonía adquirida en la comunidad (NAC) no causada por COVID-19 en dos hospitales de tercer nivel de la Ciudad de Córdoba, el Hospital Privado Universitario de Córdoba y el Hospital Raúl Ángel Ferreyra. A partir de las bases de datos de los hospitales, se identificaron todos los episodios de pacientes hospitalizados por NAC o neumonía por COVID-19, durante un lapso mayor a 24 horas, en el periodo comprendido entre el 20 de marzo de 2020 y 30 de junio de 2021. Se incluyeron todos los episodios de pacientes hospitalizados de 18 años o más, con diagnóstico de NAC o neumonía por COVID-19. Se excluyeron los episodios en pacientes embarazadas, episodios de neumonía intra-

hospitalaria y aquellos en los cuales no se haya podido valorar la evolución del cuadro (por ejemplo, debido a derivación a otros centros hospitalarios de internación).

Se definió NAC como la aparición en pacientes ambulatorios o en las primeras 48 horas en hospitalizados de nuevos infiltrados en radiografía o tomografía computarizada de tórax (TC), junto con tres de los siguientes signos: temperatura mayor a 38°C o menor a 36.5°C, disnea, aparición de tos con o sin expectoración, ruidos respiratorios agregados a la auscultación, y/o leucocitosis o leucopenia ($>10\,000$ células o <3000 células/mL)⁵. Se definió neumonía por COVID-19 al cuadro con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 por alguno de los métodos disponibles (rT-PCR, antígeno o serología para SARS-CoV-2) asociado a la presencia de infiltrados pulmonares compatibles en radiografía de tórax o TC de tórax.

Se revisaron los registros de las historias clínicas de cada episodio incluido, identificando datos demográficos, comorbilidades, características clínicas, estudios complementarios, tratamiento recibido y evolución clínica. Cada episodio fue seguido durante 30 días desde el inicio del seguimiento; en los casos con internación prolongada, se registró además si se produjo óbito durante el resto de la internación.

Se la clasificó en neumonía sin hipoxemia, con hipoxemia (saturación $\leq 93\%$) y crítica (presencia de insuficiencia respiratoria, falla multiorgánica, necesidad de asistencia respiratoria mecánica [ARM] y/o shock)¹. Neumonía por COVID-19 severa se definió como la presencia de al menos una de las siguientes condiciones: frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) < 70 mmHg o saturación periférica de oxígeno $\leq 93\%$ en aire ambiente, PaO₂/fracción inspirada de oxígeno (PAFI) ≤ 300 mmHg o requerimiento de ARM. Se consideró progresión a por COVID-19 grave si el paciente desarrollaba alguna de las características anteriormente mencionadas o empeoramiento del compromiso pulmonar $> 50\%$ durante la internación¹¹.

Para cada episodio de neumonía se calcularon los siguientes scores pronósticos:

- CURB-65: Evalúa riesgo de mortalidad a 30 días. Según el puntaje obtenido, el riesgo predicho es: bajo (0 y 1 punto), moderado (2 puntos) o alto (3-5 puntos)⁹.

- PSI/PORT (Pneumonia Severity Index/Patient Outcomes Research Team): Evalúa riesgo de mortalidad a 30 días. Se estratifica el riesgo de mortalidad en: bajo (clase I, II o III), intermedio (clase IV) y alto (clase V)⁸.

- qSOFA: Estima el riesgo de mortalidad en bajo (puntaje entre 0 y 1) y alto (puntaje ≥ 2)⁷.

- CALL score: Se ha propuesto para evaluar el riesgo de progresión a neumonía por COVID-19 severa. Clasifica a los pacientes en 3 niveles de riesgo: bajo (4-6 puntos), intermedio (7-9 puntos) y alto (10-13 puntos)¹¹.

- 4C mortality score: Evalúa la mortalidad durante la internación. Clasifica el riesgo de los pacientes en: bajo (0-3 puntos), intermedio (4-8 puntos), alto (9-14) y muy alto (>14 puntos)¹⁰.

Se consideró como inmunocomprometidos a aquellos pacientes con antecedente de trasplante de órgano sólido o de médula ósea, los que recibían fármacos inmunosupresores o corticoides a dosis equivalentes o superiores a 20 mg/día de prednisona durante al menos 3 semanas en el último año, los que tenían neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos <1000 células/ μ L, hipogammaglobulinemia, asplenia, infección por HIV, enfermedad neoplásica activa con tratamiento de quimioterapia o radioterapia en el momento del análisis o en los últimos seis meses, enfermedades autoinmunes o inflamatorias (como por ejemplo lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, artritis reumatoidea).

Las variables continuas fueron expresadas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil 25-75% (RIC) y su comparación se realizó con test-t de Student o Mann-Whitney según su homogeneidad. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje y fueron comparadas con test chi-cuadrado o exacto de Fisher según las frecuencias esperadas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 24.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) y la elaboración de gráficos se realizaron utilizando el lenguaje de programación Python (versión 3.10) en el entorno Google Colaboratory, mediante las bibliotecas *pandas*, *matplotlib* y *seaborn*.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Privado Universitario de Córdoba, de la ciudad de Córdoba, Argentina.

Resultados

Se analizaron 1300 episodios de neumonía, de los cuales 1176 (90.5%) correspondieron a neumonía por COVID-19 y 124 (9.5%) a NAC no causada por COVID-19. Al comparar las características entre ambas infecciones, se observó que las

neumonías por COVID-19 que se hospitalizaron ocurrieron más frecuentemente en personas de sexo masculino (748 [63.6%] vs. 66 [53.2], $p=0.02$) y con menor edad, presentando una mediana= 60; RIC= 49-71 años respecto a neumonía por COVID-19 con mediana=70.5; RIC= 52-80 años ($p < 0.001$).

Los factores de riesgo o comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (580 [49.3%] vs. 58 [46.8%], $p=0.59$), obesidad (386 [32.8%] vs. 25 [20.2%], $p=0.004$), diabetes mellitus (291 [24.7%] vs. 29 [23.4%], $p=0.74$) y tabaquismo (83 [7.1%] vs. 20 [16.1%], $p < 0.001$). La mayoría de los casos fueron graves, siendo aquellos por neumonía por COVID-19 más frecuentes que las NAC (723 [61.5%] vs. 61 [49.2%], $p < 0.003$). Cabe destacar que, al evaluar los episodios no graves, inicialmente fueron más frecuentes en NAC no provocadas por COVID-19 (75 [60.5%] vs. 529 [45%], $p < 0.001$), de los cuales 3 (4%) progresaron a formas severas según CALL score respecto a los 103 (19.5%) de neumonía por COVID-19.

Al evaluar las analíticas de laboratorio, se evidenció que las neumonías por COVID-19 presentaban menor recuento de leucocitos con una mediana de 7400; RIC= 5400-10 400/ μ L vs. 9659; 7125-13 475/ μ L ($p < 0.001$) y proteína C reactiva con una mediana= 8.08; RIC= 4.20-13.35mg/dL vs. mediana= 16.38; RIC=7.4-27.89 mg/dL ($p < 0.001$), y la relación neutrófilos/linfocitos así mismo era menor al ingreso con una mediana=5.86; RIC=3.50-10.63 vs. mediana=8.2; RIC= 4.80-12.57 ($p < 0.001$). El resto de las características clínicas y analíticas de estas enfermedades al ingreso se detalla en la Tabla 1.

Al analizar los scores pronósticos al ingreso, el CURB-65 clasificó como de bajo riesgo a 894 (76%) de las neumonías por COVID-19 y a 98 (79.1%) de las NAC. El qSOFA identificó bajo riesgo a 1106 (94.1%) vs. 117 (94.4%) respectivamente. El PSI/PORT clasificó en clases I a III a 882 (75%) de las neumonías por COVID-19 y a 91 (73.4%) de las NAC. En cambio, el 4C mortality Score identificó bajo riesgo en solo a 113 (9.6%) de las neumonías por COVID-19 y a 14 (11.3%) de las NAC (Tabla 2). En cuanto a la gravedad, se observaron neumo-

Tabla 1 | Comparación entre características clínicas y analíticas de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y neumonía por COVID-19

Características clínicas	NAC no COVID-19 N = 124	Neumonía por COVID-19 N = 1176	p
Hospital Privado, n (%)	60 (48.4)	638 (54.3)	0.21
Hospital Raúl. A. Ferreyra, n (%)	64 (51.6)	538 (45.7)	0.21
Edad, m:RIC	70.5: 52-80	60: 49-71	<0.001
Sexo masculino, n (%)	66 (53.2)	748 (63.6)	0.02
Dependiente ABVD, n (%)	27 (21.8)	117 (9.9)	<0.001
Viven en institución de cuidados crónicos, n (%)	7 (5.6)	28 (2.4)	0.042
Orden de No reanimación, n (%)	12 (9.7)	75 (6.4)	1.62
Días desde inicio síntomas hasta internación(en días), m:RIC	4:3-7	9: 6-11	<0.001
Comorbilidades			
Hipertensión arterial, n (%)	58 (46.8)	580 (49.3)	0.59
Obesidad, n (%)	25 (20.2)	386 (32.8)	0.004
Diabetes mellitus, n (%)	29 (23.4)	291 (24.7)	0.74
Tabaquismo, n (%)	20 (16.1)	83 (7.1)	<0.001
Deterioro cognitivo, n (%)	17 (13.5)	75 (6.4)	0.002
EPOC, n (%)	15 (12.1)	56 (4.8)	0.001
Insuficiencia cardíaca, n (%)	15 (12.1)	58 (4.9)	<0.001
Neoplasia activa, n (%)	11 (8.9)	55 (4.7)	0.043
Enfermedad renal crónica, n (%)	9 (7.3)	109 (9.3)	0.46
Inmunocompromiso, n (%)	9 (7.3)	88 (7.5)	0.93
Cardiopatía isquémica, n (%)	8 (6.5)	102 (8.7)	0.40
Anticoagulación previa, n (%)	8 (6.5)	33 (2.8)	0.050
Asma, n (%)	8 (6.5)	70 (6)	0.82
Categorización del cuadro al ingreso			
Moderado, n (%)	46 (37.1)	273 (23.2)	0.003
Grave, n (%)	61 (49.2)	723 (61.5)	0.003
Crítico, n (%)	17 (13.7)	180 (15.3)	0.003
Neumonía grave inicial, n (%)	49 (39.5)	647 (55)	0.001
Neumonía no grave inicial, n (%)			
Clase A según CALL score	17 (22.6)	137 (25.9)	0.271
Clase B según CALL score	34 (45.3)	217 (41)	0.478
Clase C según CALL score	24 (34.7)	175 (33.1)	0.785
Progresión a neumonía grave, n (%):	3 (4)	103 (19.5)	0.001
Laboratorios			
Leucocitos (conteo/ μ L), m:RIC	9659: 7125-13475	7400: 5400-10 400	<0.001
Neutrófilos (conteo/ μ L), m:RIC	7860: 5400-11429	8000: 7100-7800	<0.001
Linfocitos totales(conteo/ μ L), m:RIC	980: 636-1422	936: 640-1344	0.771
Relación neutrófilos/linfocitos, m:RIC	8.2: 4.80-12.57	5.86: 3.50-10.63	<0.001
Lactato deshidrogenasa (UI/L), m:RIC	410: 330-530	450: 329-602	0.104
Creatinina inicial (en mg/dL), m:RIC	1.06: 0.8-1.26	0.95: 0.78-1.18	0.082
Proteína C reactiva al ingreso (en mg/dL), m:RIC	16.38: 7.4-27.89	8.08: 4.20-13.35	<0.001
Ferritina inicial (en ng/dL)	645: 236-1751 (en 61 muestras)	1267: 654-2104 (en 1147 muestras)	<0.001
Dímero d (μ g/mL)	1.01: 0.65-2.47 (en 43 muestras)	0.59: 0.35-1.14 (en 1053 muestras)	<0.001

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ABVD: actividades básicas de la vida diaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; m:RIC: mediana: Rango intercuartil 25-75%

CALL score: Evalúa progresión a COVID-19 grave, que se definió por al menos uno de los siguientes: frecuencia respiratoria de 30 respiraciones o más por minuto, saturación de oxígeno en reposo del 93% o menos, presión arterial parcial de oxígeno (PaO₂)/concentración de oxígeno (FiO₂) de 300 mmHg o menos, o requerimiento de ventilación mecánica. La progresión a COVID-19 grave fue el desarrollo de uno o más de los anteriores o el empeoramiento de los hallazgos de la tomografía computarizada

Tabla 2 | Comparación de scores de predicción de riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y neumonía por COVID-19

Score	Mortalidad predicha por score (%)	NAC no COVID-19 N = 124		Neumonía COVID-19 N =1176		p
		Frecuencia N (%)	Mortalidad* N (%)	Frecuencia N (%)	Mortalidad* N (%)	
CURB-65						
0, n (%)	1.5	56 (45.2)	7 (12.5)	514 (43.7)	18 (3.5)	0.756
1, n (%)	1.5	42 (33.9)	5 (11.9)	380 (32.3)	50 (13.2)	0.725
2, n (%)	9.2	21 (16.9)	1 (4.8)	205 (17.4)	54 (26.3)	0.890
3, n (%)	22	4 (3.2)	0 (0)	61 (5.2)	29 (47.5)	0.341
4, n (%)	22	1 (0.8)	0 (0)	16 (1.4)	9 (56.3)	1
PSI/PORT FINE						
Bajo, n (%)	1.2	91 (73.4)	2 (6.9)	882 (75)	41 (15)	0.694
Intermedio, n (%)	9	26 (21)	3 (11.5)	229 (19.5)	70 (30.6)	0.690
Alto, n (%)	27.1	7 (5.6)	0 (0)	65 (5.5)	29 (44.6)	0.956
qSOFA						
0, n (%)	3	81 (65.3)	10 (12.3)	696 (59.2)	63 (9.1)	0.185
1, n (%)	3	37 (29.8)	3 (8.1)	410 (34.9)	70 (17.1)	0.252
2, n (%)	24	5 (4)	0 (0)	65 (5.5)	25 (38.5)	0.483
3, n (%)	24	1 (0.8)	0 (0)	5 (0.4)	2 (40)	0.453
4-C Score						
Bajo riesgo, n (%)	1.2-1.7	14 (11.3)	0 (0)	113 (9.6)	0 (0)	0.549
Intermedio riesgo, n (%)	9.1-9.99	47 (37.9)	8 (17)	517 (44)	15 (2.9)	0.195
Alto riesgo, n (%)	31.4-34.9	59 (47.6)	6 (10.2)	499 (42.4)	103 (20.6)	0.271
Muy Alto riesgo, n (%)	61.5-66.2	4 (3.2)	0 (0)	47 (4)	25 (53.2)	1

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

CURB-65: Evalúa riesgo de mortalidad a 30 días. Según el puntaje obtenido, el riesgo predicho es: bajo (0 y 1 punto), moderado (2 puntos) o alto (3-5 puntos); PSI/PORT: Score de Pneumonia Severity Index/ Pneumonia Outcomes Research Team, evalúa riesgo de mortalidad a 30 días. Se estratifica el riesgo de mortalidad en: bajo (clase I, II o III), intermedio (clase IV) y alto (clase V); qSOFA: Estima el riesgo de mortalidad en bajo (puntaje entre 0 y 1) y alto (puntaje ≥ 2); 4C mortality score: Evalúa la mortalidad durante la internación. Clasifica el riesgo de los pacientes en: bajo (0-3 puntos), intermedio (4-8 puntos), alto (9-14) y muy alto (>14 puntos)

*Mortalidad observada dentro de cada categoría de score

nías sin hipoxemia en 273 (23.2%) de los casos por COVID-19 vs. 46 (37.1%) de las NAC, neumonías con hipoxemia en 723 (61.5%) vs. 61 (49.2%) respectivamente, y neumonías críticas en 180 (15.3%) vs. 49 (39.5%).

Las complicaciones fueron significativamente más frecuentes en las neumonías por COVID-19. Se destacó la necesidad de internación en cuidados intensivos (349 [29.7%] vs. 18 [14.5%]; $p<0.001$), oxigenoterapia con alto flujo (133 [11.3%] vs. 2 [1.6%]; $p=0.001$) y ventilación mecánica invasiva (182 [15.5%] vs. 7 [5.6%]; $p=0.003$). También fueron más comunes la so-

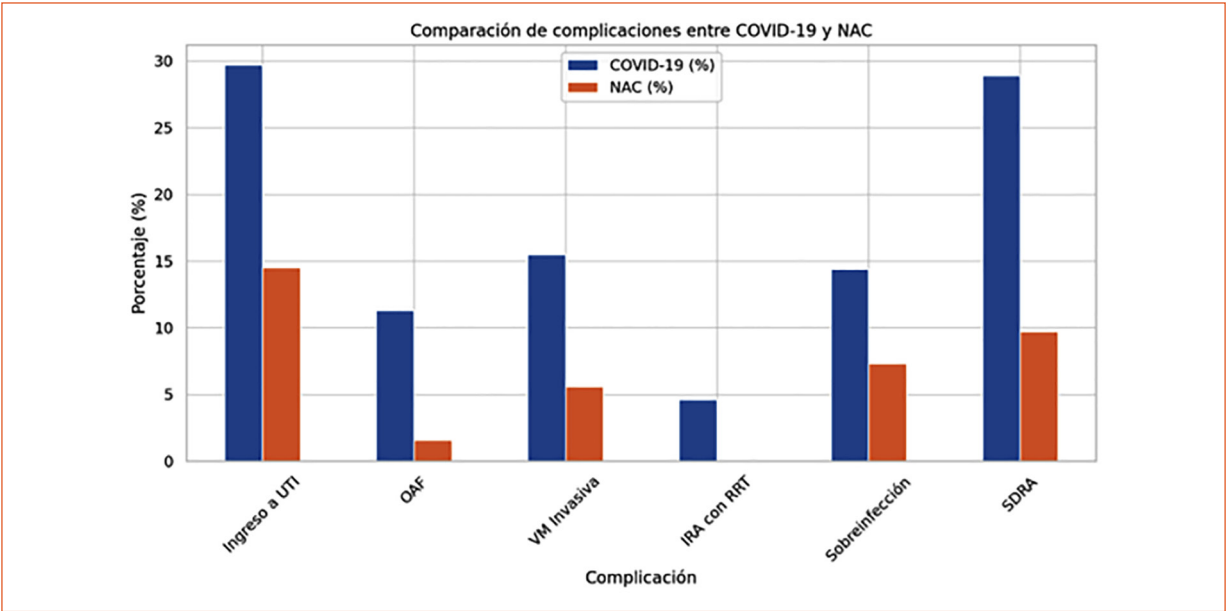
breinfección bacteriana (166 [14.4%] vs. 9 [7.3%]; $p=0.028$), el deterioro de la función renal (208 [17.7%] vs. 10 [8.1%]; $p=0.006$), y la necesidad de terapia de reemplazo renal (54 [4.6%] vs. 0 [0%]; $p=0.015$). No se observaron diferencias significativas en encefalopatía, enfermedad tromboembólica o cardiopatía isquémica (Tabla 3 y Fig. 1).

En los episodios ocurridos en pacientes inmunocomprometidos, fueron más frecuentes el antecedente de tabaquismo, neoplasias y enfermedad renal crónica, respecto a los episodios en pacientes inmunocompetentes (Tabla 4).

Tabla 3 | Complicaciones observadas en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y neumonía por COVID-19

Características clínicas	NAC no COVID-19 N = 124	Neumonía por COVID-19 N = 1176	p
Necesidad de internación en Unidad de Cuidados Críticos, n (%)	18 (14.5)	349 (29.7)	<0.001
Síndrome de distrés respiratorio, n (%)	12 (9.7)	340 (28.9)	<0.001
Deterioro de la función renal, n (%)	10 (8.1)	208 (17.7)	0.006
Necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, n (%)	7 (5.6)	182 (15.5)	0.003
Sobreinfección bacteriana, n (%)	9 (7.3)	169 (14.4)	0.028
Oxígeno de alto flujo, n (%)	2 (1.6)	133 (11.3)	0.001
Shock séptico, n (%)	6 (4.8)	114 (9.7)	0.076
Fallo multiorgánico, n (%)	4 (3.2)	91 (7.7)	0.066
Cultivo de secreciones respiratorias positivo, n (%)	2 (1.6)	73 (6.2)	0.04
Hemocultivos positivos, n (%)	5 (4)	55 (4.7)	0.75
Necesidad de terapia de reemplazo renal, n (%)	0 (0)	54 (4.6)	0.015
Encefalopatía, n (%)	5 (4)	34 (2.9)	0.411
Enfermedad tromboembólica, n (%)	1 (0.8)	25 (2.1)	0.54
Cardiopatía isquémica, n (%)	0 (0)	7 (0.6)	1
Necesidad de antibioticoterapia, n (%)	124 (100)	0 (0)	<0.001
Muerte dentro de los 30 días de seguimiento, n (%)	13 (10.5)	178 (15.1)	0.164
Mortalidad durante internación, n (%)	14 (11.3)	143 (12.2)	0.78
Mortalidad a 30 días, n (%)	13 (10.5)	160 (13.6)	0.33

Figura 1 | Complicaciones clínicas de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y neumonía por COVID-19



Se muestra una mayor frecuencia de ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI), necesidad de oxígeno de alto flujo (OAF) y ventilación mecánica (VM) invasiva, insuficiencia renal aguda (IRA) con necesidad de terapia de reemplazo renal (RRT), sobreinfección bacteriana y síndrome de distrés respiratorio (SDRA) en pacientes con neumonía por COVID-19 y neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Tabla 4 | Características de pacientes inmunocomprometidos con casos de neumonía adquirida en la comunidad y neumonía por COVID-19

Características	NAC no COVID-19 en inmunocomprometidos N = 9	Neumonía por COVID-19 en inmunocomprometidos N = 88	p
Hospital Privado, n (%)	5 (55.6)	47 (53.4)	1
Hospital Ferreyra, n (%)	4 (44.4)	41 (46.6)	1
Sexo masculino, n (%)	3 (33.3)	44 (50)	0.488
Dependiente ABVD, n (%)	2 (22.1)	7 (8)	0.195
Comorbilidades			
Hipertensión arterial, n (%)	6 (66.7)	42 (47.7)	0.317
Neoplasia activa, n (%)	3 (33.3)	28 (31.8)	1
Enfermedad renal crónica, n (%)	0 (0)	26 (29.5)	0.107
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0)	20 (22.7)	0.197
Tabaquismo, n (%)	1 (11.1)	14 (15.9)	1
Insuficiencia cardíaca, n (%)	0 (0)	7 (8)	1
Cardiopatía isquémica, n (%)	0 (0)	6 (6.8)	1
Obesidad, n (%)	1 (11.1)	13 (14.8)	1
EPOC, n (%)	1 (11.1)	8 (9.1)	1
Asma, n (%)	0 (0)	5 (5.7)	1
Hepatopatía, n (%)	0 (0)	5 (5.7)	1
Categorización inicial del cuadro:			
Neumonía grave según CALL score, n (%)	3 (33.3)	49 (55.7)	0.295
Progresión a neumonía grave según CALL score, n (%)	1 (11.1)	29 (33)	0.267
Complicaciones:			
Enfermedad tromboembólica, n (%)	1 (11.1)	3 (3.4)	0.327
Encefalopatía, n (%)	0 (0)	4 (4.5)	1
Deterioro de la función renal, n (%)	1 (11.1)	29 (33)	0.006
Necesidad de terapia de reemplazo renal, n (%)	0 (0)	10 (11.4)	0.591
Shock séptico, n (%)	0 (0)	17 (19.3)	0.353
Síndrome de distrés respiratorio, n (%)	1 (11.1)	32 (36.4)	0.160
Oxigenoterapia a alto flujo, n (%)	0 (0)	14 (15.9)	0.349
Asistencia respiratoria mecánica, n (%)	0 (0)	20 (22.7)	0.197
Fallo multiorgánico, n (%)	0 (0)	15 (17)	0.347
Necesidad de internación en Unidad de Cuidados Críticos, n (%)	2 (22.2)	34 (38.6)	0.477
Requerimiento de oxigenoterapia al alta, n (%)	1 (11.1)	3 (3.4)	0.327
Mortalidad a 30 días, n (%)	1 (11.1)	21 (23.9)	0.679

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ABVD: actividades básicas de la vida diaria;

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ABVD: actividades básicas de la vida diaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; m:RIC: mediana; Rango intercuartil 25-75%

CALL score: Evalúa progresión a COVID-19 grave, que se definió por al menos uno de los siguientes: frecuencia respiratoria de 30 respiraciones o más por minuto, saturación de oxígeno en reposo del 93% o menos, presión arterial parcial de oxígeno (PaO₂)/concentración de oxígeno (FiO₂) de 300 mmHg o menos, o requerimiento de ventilación mecánica. La progresión a COVID-19 grave fue el desarrollo de uno o más de los anteriores o el empeoramiento de los hallazgos de la tomografía computarizada

Al evaluar la mortalidad a 30 días, se observó que 160 (13.6%) pacientes murieron por neumonía por COVID-19, mientras que 13 (10.5%) fallecieron por NAC ($p=0.33$). La mortalidad durante la internación fue de (143 [12.2%] vs. 14 [11.3], $p=0.78$). El resto de las características de los pacientes que murieron en los primeros 30 días por NAC y neumonía por COVID-19 se detallan en la Tabla 5.

Discusión

Este estudio fue realizado durante el período comprendido entre marzo de 2020 y junio de 2021, abarcando la primera y segunda ola de por COVID-19 en Argentina. La primera ola (marzo 2020 - febrero 2021) se caracterizó por la circulación predominante de la cepa original de Wuhan, mientras que la segunda (marzo - septiembre 2021) estuvo marcada por las variantes Gamma y Lambda, que se asociaron con mayor transmisibilidad y carga clínica^{1,13}. En el presente estudio no se incluyó la tercer ola que sucedió entre diciembre/2021 y marzo/2022, que fue ocasionada principalmente por la variante Ómicron, que si bien provocó un pico epidemiológico muy alto en contagios, generó menor tasa de hospitalizaciones¹⁴. Durante este período, observamos un claro predominio de neumonías por COVID-19 sobre las NAC no relacionadas con SARS-CoV-2, probablemente debido al impacto de las medidas sanitarias (aislamiento, uso de mascarillas) sobre los agentes típicos de NAC, tal como se ha documentado en otros estudios poblacionales recientes¹⁵.

En este período se observaron diferencias relevantes entre los casos de NAC no provocadas por COVID-19 y neumonía por SARS-CoV-2, tanto en cuanto a frecuencia como a características clínicas, evolución y mortalidad. La mayoría de los pacientes internados presentaban comorbilidades. La neumonía por COVID-19 fue más frecuente, representando el 90% de los casos, lo que refleja el impacto de la pandemia sobre el sistema sanitario y, posiblemente, la menor circulación de patógenos bacterianos habituales de NAC debido a las medidas de aislamiento social y protección individual¹.

En cuanto a las características clínicas, se observó que la neumonía por COVID-19, en comparación con la NAC, afectó a pacientes más jóvenes (mediana 60 años vs. 70.5 años; $p<0.001$) y con mayor frecuencia al sexo masculino (63.6% vs. 53.2%; $p=0.02$), lo cual ha sido reportado previamente como patrón epidemiológico característico del SARS-CoV-2³. La obesidad fue más frecuente en neumonía por COVID-19 (32.8% vs. 20.2%; $p=0.004$), mientras que el tabaquismo (16.1% vs. 7.1%; $p<0.001$), EPOC (12.1% vs. 4.8%; $p=0.001$) e insuficiencia cardíaca (12.1% vs. 4.9%; $p<0.001$) fueron más prevalentes en NAC, hallazgos consistentes con series nacionales e internacionales^{5,16}. Asimismo, los pacientes con NAC no causadas por COVID-19 presentaban un mayor número de comorbilidades, mayor deterioro del estado funcional previo a la internación y una proporción más alta de institucionalización en centros de cuidados crónicos, en comparación con aquellos con neumonía por COVID-19; factores todos ellos reconocidos como determinantes de mayor gravedad⁵.

Desde el punto de vista analítico, los pacientes con neumonía por COVID-19 presentaron niveles significativamente menores de leucocitos y PCR, y un cociente neutrófilos/linfocitos más bajo que los pacientes con NAC. El índice neutrófilo-linfocito (INL), que en este estudio sus medianas fueron de 5.86 (RIC= 3.5-10.86) vs. 8.2 (RIC= 4.80-12.57), $p<0.001$, presentando valores mayores entre los pacientes con NAC. Se ha descrito que los pacientes con $\text{INL} \geq 3$, mostraron Odds Ratio 8 veces mayor de desarrollar un cuadro grave por COVID-19 que aquellos con $\text{INL} < 3$ ¹⁷. Este patrón inflamatorio diferente podría estar reflejando mecanismos fisiopatológicos distintos en cada entidad, tal como se ha sugerido en estudios inmunopatológicos¹³.

Los scores pronósticos mostraron comportamientos divergentes según el tipo de neumonía. En NAC, los scores tradicionales (PSI, CURB-65, qSOFA) mostraron una razonable correlación entre la estratificación inicial y la mortalidad observada, en línea con lo previamente descrito^{5,8}. Sin embargo, CURB-65 tendió a subestimar el riesgo en los pacientes más graves,

Tabla 5 | Evaluación de las características de los pacientes que murieron en los primeros 30 días de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y neumonía por COVID-19

Características	Mortalidad en NAC no COVID-19 N=13	Mortalidad neumonía por COVID-19 N=160	p
Características clínicas			
Hospital Privado, n (%)	7 (53.8)	91 (56.9)	0.83
Hospital Ferreyra, n (%)	6 (46.2)	69 (43.1)	0.83
Dependiente ABVD, n (%)	9 (69.2)	42 (26.3)	0.001
Viven en institución de cuidados crónicos, n (%)	8 (61.5)	100 (62.5)	1
Comorbilidades			
Tabaquismo, n (%)	2 (15.4)	17 (10.6)	0.638
Enfermedad renal crónica, n (%)	1 (7.7)	27 (16.9)	0.696
Hipertensión arterial, n (%)	8 (61.5)	103 (64.4)	1
Insuficiencia cardíaca, n (%)	5 (38.5)	15 (9.4)	0.009
Cardiopatía isquémica, n (%)	0 (0)	21 (13.1)	0.372
Diabetes mellitus, n (%)	1 (7.7)	49 (30.6)	0.112
Inmunocompromiso, n (%)	1 (7.7)	21 (13.1)	1
Neoplasia activa, n (%)	1 (7.7)	16 (10)	1
Obesidad, n (%)	1 (7.7)	46 (28.8)	0.190
Anticoagulación crónica previa, n (%)	3 (23.1)	8 (5)	0.039
Deterioro cognitivo, n (%)	6 (46.2)	29 (18.1)	0.026
EPOC, n (%)	3 (23.1)	11 (6.9)	0.074
Categorización inicial del cuadro:			
Neumonía severa según CALL, n (%)	11 (84.6)	127 (79.4)	1
Progresión a neumonía grave según CALL, n (%)	11 (84.6)	98 (61.3)	0.136
Complicaciones:			
Enfermedad tromboembólica, n (%)	0 (0)	6 (3.8)	1
Cardiopatía isquémica, n (%)	0 (0)	3 (1.9)	1
Encefalopatía, n (%)	2 (15.4)	14 (8.8)	0.343
Deterioro de la función renal, n (%)	2 (15.4)	89 (55.6)	0.005
Necesidad de terapia de reemplazo renal, n (%)	0 (0)	34 (21.3)	0.074
Shock séptico, n (%)	2 (15.4)	69 (43.1)	0.051
Síndrome de distrés respiratorio, n (%)	9 (69.2)	142 (88.8)	0.065
Fallo multiorgánico, n (%)	3 (23.1)	71 (44.4)	0.136
Necesidad de internación en Unidad de Cuidados Críticos, n (%)	7 (53.8)	121 (75.6)	0.103
Oxigenoterapia a alto flujo, n (%)	1 (7.7)	53 (33.1)	0.066
Asistencia respiratoria mecánica, n (%)	4 (30.8)	93 (58.1)	0.056
Scores de predicción de riesgo			
CURB-65			
Bajo riesgo, n (%)	12 (92.3)	68 (42.5)	0.064
Moderado riesgo, n (%)	1 (7.7)	54 (33.8)	1
Alto riesgo, n (%)	0 (0)	38 (23.8)	0.074
PSI-PORT/FINE			
Bajo riesgo, n (%)	10 (76.9)	61 (38.1)	0.006
Moderado riesgo, n (%)	3 (23.1)	70 (43.8)	0.147
Alto riesgo, n (%)	0 (0)	29 (18.1)	0.129
qSOFA			
1, n (%)	3 (23.1)	70 (43.8)	0.147
2, n (%)	0 (0)	25 (15.6)	0.219
3, n (%)	0 (0)	2 (1.3)	1
CALL score			
A, n (%)	1 (50)	0 (0)	0.057
B, n (%)	0 (0)	9 (27.3)	1
C, n (%)	1 (50)	24 (72.7)	0.496
4C mortality score			
Riesgo intermedio, n (%)	8 (61.5)	22 (13.8)	<0.001
Riesgo alto, n (%)	5 (38.5)	113 (70.6)	0.027
Riesgo muy alto, n (%)	0 (0)	25 (15.6)	0.219

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ABVD: actividades básicas de la vida diaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

CURB-65: Evalúa riesgo de mortalidad a 30 días. Según el puntaje obtenido, el riesgo predicho es: bajo (0 y 1 punto), moderado (2 puntos) o alto (3-5 puntos); PSI/PORT: Score de Pneumonia Severity Index/ *Pneumonia Outcomes Research Team*, evalúa riesgo de mortalidad a 30 días. Se estratifica el riesgo de mortalidad en: bajo (clase I, II o III), intermedio (clase IV) y alto (clase V); qSOFA: Estima el riesgo de mortalidad en bajo (puntaje entre 0 y 1) y alto (puntaje ≥2); 4C mortality score: Evalúa la mortalidad durante la internación. Clasifica el riesgo de los pacientes en: bajo (0-3 puntos), intermedio (4-8 puntos), alto (9-14) y muy alto (>14 puntos)

fenómeno ya informado en poblaciones con comorbilidades¹⁸. Por el contrario, en neumonía por COVID-19, tanto CURB-65 como PSI y qSOFA presentaron una menor capacidad discriminativa, con una importante subestimación de la mortalidad observada en cada categoría, lo cual ha sido consistentemente señalado en la literatura^{10,11}.

En este contexto, los scores específicos para neumonía por COVID-19 como el 4C mortality score y el CALL score mostraron mejor desempeño pronóstico. El 4C mortality score, que integra variables clínicas, demográficas y de laboratorio, logró una adecuada correlación entre los estratos de riesgo y la mortalidad observada, resultado concordante con el estudio original de validación del score en Reino Unido y con series latinoamericanas^{10,14,19}. Por su parte, el CALL score también mostró buena correlación entre riesgo y progresión a formas severas, siendo una herramienta útil para estratificar a pacientes con neumonía por COVID-19 no grave al ingreso²⁰.

En relación con las complicaciones, las neumonías por COVID-19 se asociaron con mayor requerimiento de internación en unidad de cuidados intensivos (29.7% vs. 14.5%; $p < 0.001$), uso de oxigenoterapia de alto flujo (11.3% vs. 1.6%; $p = 0.001$), ventilación mecánica invasiva (15.5% vs. 5.6%; $p = 0.003$) y síndrome de distrés respiratorio agudo (28.9% vs. 9.7%; $p < 0.001$). Estos resultados coinciden con lo reportado por otros autores, que señalan una elevada tasa de complicaciones respiratorias graves en neumonía por COVID-19, asociadas a inflamación pulmonar difusa y daño endotelial^{1,14}.

En pacientes inmunocomprometidos, la progresión a formas severas fue más frecuente en neumonía por COVID-19, aunque sin alcanzar significación estadística. En esta población, tanto la disfunción renal (33% vs. 11.1%; $p = 0.006$) como el requerimiento de UCI (38.6% vs. 22.2%; $p = 0.47$) fueron más frecuentes en COVID-19. Estos hallazgos coinciden con reportes que describen mayor morbilidad de COVID-19 en inmunodeprimidos, aunque con alta variabilidad dependiendo del tipo de inmunosupresión²¹.

En cuanto a la mortalidad, fue similar entre ambas enfermedades (COVID-19: 13.6% vs. NAC: 10.5%; $p = 0.33$), aunque con diferencias relevantes en las características de los pacientes fallecidos. Entre quienes fallecieron por NAC, se destacaron la dependencia para actividades básicas de la vida diaria (69.2% vs. 26.3%; $p = 0.001$), el deterioro cognitivo (46.2% vs. 18.1%; $p = 0.026$) y la insuficiencia cardíaca (38.5% vs. 9.4%; $p = 0.009$), lo que sugiere que los factores basales funcionales y cardíacos fueron más determinantes en la evolución de NAC. La mortalidad en pacientes categorizados como bajo riesgo por CURB-65 y PSI fue mayor a la esperada, especialmente en los casos por COVID-19, lo que refuerza la limitada utilidad de estos scores en esta población y subraya la necesidad de herramientas específicas^{10,11}. Por último, se destaca que 4C mortality score fue el único score que logró una correlación estadísticamente significativa entre la estratificación de alto riesgo y la mortalidad observada en neumonía por COVID-19 (70,6% en categoría “alto riesgo”; $p = 0.027$). Esto refuerza su utilidad clínica como herramienta de estratificación pronóstica validada internacionalmente¹⁰.

Este estudio presenta como fortaleza principal el análisis comparativo de un número considerable de pacientes hospitalizados por neumonía durante el período crítico de la pandemia en dos hospitales de alta complejidad, con aplicación sistemática de múltiples scores pronósticos. Sin embargo, se trata de un estudio retrospectivo, lo que implica posibles sesgos de selección y registros incompletos. Además, la no inclusión de datos microbiológicos para NAC limita la caracterización etiológica. Finalmente, los resultados pueden no ser extrapolables a otros contextos geográficos o a olas posteriores como la causada por la variante Ómicron, pero constituyen un relato acerca de lo ocurrido durante el período de estudio.

Durante las primeras dos olas de COVID-19 en Argentina, la neumonía por SARS-CoV-2 fue más frecuente que la NAC en pacientes hospitalizados y se presentó en pacientes más jóvenes, con mayor necesidad de soporte respiratorio y

mayor carga inflamatoria. Si bien la mortalidad fue similar entre ambas, los factores clínicos asociados y la utilidad de los scores pronósticos difirieron. En neumonías por COVID-19, el 4C mortality score y el CALL score mostraron mejor desempeño predictivo, mientras que en NAC los scores tradicionales como PSI y qSOFA fueron más adecuados. El uso racional y con-

textualizado de estas herramientas puede contribuir a una mejor toma de decisiones clínicas.

Agradecimientos: A Celeste Heredia, Federico Marucco y Virginia Rodríguez por aportes realizados en recolección de información.

Conflictos de interés: Ninguno por declarar

Bibliografía

- Melendi SE, Perez MM, Salas CE, et al. COVID-19 with and without pneumonia: clinical outcomes in the internal medicine ward. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 6:56-64.
- Tian J, Xu Q, Liu S, Mao L, Wang M, Hou X. Comparison of clinical characteristics between coronavirus disease 2019 pneumonia and community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2020; 36:1747-52.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
- Milanesio M, Escudero D, Caeiro JP. Enfermedad covid-19. Reporte del primer caso confirmado en Córdoba (Argentina) y revisión de la literatura. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2020; 77:110-2.
- Lopardo G, Basombrio A, Clara L, et al. Neumonía adquirida de la comunidad en adultos. Recomendaciones sobre su atención. *Medicina (B Aires)* 2015; 75:245-57.
- Bradley P, Frost F, Tharmaratnam K, Wootton DG, Research NWCoFR. Utility of established prognostic scores in COVID-19 hospital admissions: multicentre prospective evaluation of CURB-65, NEWS2 and qSOFA. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7:e-000729.
- Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients with Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA* 2017; 317:301-8.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
- 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.
- Knight SR, Ho A, Pius R, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020; 370:m3339.
- Ji D, Zhang D, Xu J, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis* 2020; 71:1393-9.
- 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.
- Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature* 2021; 590:635-41.
- Olivero NB, Zappia VE, Gargantini P, et al. Genomic evolution of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Córdoba, Argentina (2021-2022): analysis of uncommon and prevalent spike mutations. *Viruses* 2024; 16:1877.
- Hyams C, Challen R, Begier E, et al. Incidence of community acquired lower respiratory tract disease in Bristol, UK during the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 21:100473.
- Christensen D, Luna CM, Martinez J, et al. Cumplimiento con las guías nacionales en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad: Resultados del estudio capo en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:709-13.

17. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2020; 80:31-6.
18. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:151-7.
19. Saad EJ, Correa Barovero MA, Marucco FA, et al. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en dos hospitales en Córdoba. *Infecção por SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2021; 78:303-12.
20. 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.
21. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of infections in the immunocompromised host. *Microbiol Spectr* 2016; 4: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016.