

RECIBIDO:
6 marzo 2024
ACEPTADO
26 abril 2024

Mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 durante la primera ola en una institución de tercer nivel de Neuquén

Mortality in Patients Hospitalized for COVID-19 during the First Wave in a Tertiary Care Institution in Neuquén

Gustavo Zabert^{1,2}, Ignacio Veltri^{1,2}, Ignacio Zabert^{1,2}, Lucio Espinosa¹, Fabián Mariluan^{1,2}, Nelson Fernández¹ por el Equipo COVID-19 de la Clínica Pasteur*

Gustavo Zabert
<https://orcid.org/0000-0001-9937-4464>
Ignacio Veltri
<https://orcid.org/0000-0003-4409-1576>
Ignacio Zabert
<https://orcid.org/0000-0002-8693-5901>
Lucio Espinosa
<https://orcid.org/0000-0002-9596-6320>
Fabián Mariluan
<https://orcid.org/0000-0002-2662-9523>
Nelson Fernández
<https://orcid.org/0000-0002-7676-1776>

1. Clínica Pasteur SA, Neuquén, Argentina
2. Universidad Nacional del Comahue, Facultad de Ciencias Médicas, Neuquén, Argentina

* Equipo COVID-19 de la Clínica Pasteur: Alonso Marcelo, Goya Facundo, Calanni Liliana Santini Marcela, Bullo Rosario, Villa Josefina, Pincheira Carolina, Campos Paula, Gallegos Lorena, Canzonieri Romina, Figueroa Fernanda, Carbajal Silvina, Vaca Narvaja Ramiro, Hernández Maricel y Peláez Juan.

AUTOR CORRESPONSAL:

Gustavo E Zabert gzabert@gmail.com

Resumen

Introducción: En diciembre de 2019, se detectó un brote de enfermedad por un nuevo coronavirus que evolucionó en pandemia con severa morbilidad respiratoria y mortalidad. Los sistemas sanitarios debieron enfrentar una cantidad inesperada de pacientes con insuficiencia respiratoria. En Argentina, las medidas de cuarentena y control sanitario retrasaron el primer pico de la pandemia y ofrecieron tiempo para preparar el sistema de salud con infraestructura, personal y protocolos basados en la mejor evidencia disponible en el momento. En una institución de tercer nivel de Neuquén, Argentina, se desarrolló un protocolo de atención para enfrentar la pandemia adaptado con la evolución de la mejor evidencia y evaluaciones periódicas de la mortalidad hospitalaria.

Métodos: Estudio de cohorte observacional para evaluar la evolución de pacientes con COVID-19 con los protocolos asistenciales por la mortalidad hospitalaria global y al día 28 en la Clínica Pasteur de Neuquén en 2020.

Resultados: Este informe describe los 501 pacientes diagnosticados hasta el 31 de diciembre de 2020. La mortalidad general fue del 16,6% (83/501) y del 12,2% (61/501) al día 28 de admisión. En los 139 (27,7%) pacientes con ventilación mecánica, la mortalidad general y a los 28 días fue de 37,4% (52/139) y 28,1% (38/139) fallecieron, respectivamente. Los factores de riesgo identificados fueron edad, comorbilidades y altos requerimientos de oxígeno al ingreso.

Conclusión: La mortalidad observada en los pacientes hospitalizados en nuestra institución en la primera ola de la pandemia COVID-19 fue similar a los informes internacionales y menor que la publicada en Argentina para el mismo período.

Palabras clave: COVID-19, neumonía, insuficiencia respiratoria, terapia de inhalación de oxígeno, ventilación mecánica, mortalidad.

Abstract

Introduction: In December 2019, an outbreak of disease due to a new coronavirus was detected that evolved into a pandemic with severe respiratory morbidity and mortality. Health systems had to face an unexpected number of patients with respiratory failure. In Argentina, quarantine and health control measures delayed the first peak of the pandemic and offered time to prepare the health system with infrastructure, personnel and protocols based on the best evidence available at the time. In a third level institution of Neuquén, Argentina, a care protocol was developed to confront the pandemic adapted by evolving best evidence and periodic evaluations of hospital mortality.

Methods: Observational cohort study to evaluate the evolution of patients hospitalized for COVID-19 with care protocols in terms of overall hospital mortality and at day 28 at the Pasteur Clinic in Neuquén in 2020.

Results: This report describes the 501 patients diagnosed until December 31, 2020. Mortality was 16.6% (83/501) and 12.2% (61/501) on day 28 of admission. Among the 139 (27.7%) patients with mechanical ventilation, overall mortality and at 28 days it was 37.4% (52/139) and 28.1% (38/139), respectively. The risk factors identified were age, comorbidities and high oxygen requirements on admission.

Conclusion: The mortality observed in patients hospitalized in our institution during the first wave of COVID-19 pandemic was similar to international reports and lower than other publications in Argentina for the same period.

Key words: COVID-19, pneumonia, respiratory insufficiency, oxygen inhalation therapy, mechanical ventilation, mortality.

Introducción

En diciembre de 2019, se detectó un brote de neumonía grave causado por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en Wuhan, China.¹ Este virus, que resultó altamente contagioso y con mortalidad, se propagó inicialmente por Asia y Europa, pero rápidamente afectó a toda la población mundial.²⁻⁶ El 4 de marzo se confirmó el primer caso de COVID-19 en Argentina y una semana después la OMS declaró formalmente la pandemia con 118.000 casos en 114 países y más de 4.000 muertes.⁷

La evolución de los casos reportados en las naciones asiáticas y europeas pronosticaba un escenario complejo para nuestra región.^{8,9} Se describían muchos casos de neumonía grave con insuficiencia respiratoria, con alto requerimiento de oxigenoterapia y soporte ventilatorio, que saturaban las camas de cuidados críticos de países desarrollados y con sistemas de salud bien organizados.^{3,5,10} El escenario de catástrofe sanitaria, pocas veces vista en la historia de la medicina moderna, representó un enorme desafío a los gobiernos y a los sistemas de salud para ofrecer atención a los pacientes con COVID-19.¹¹ Con ese contexto, las predicciones vaticinaban que los sistemas de salud de nuestro país se verían rápidamente superados en su capacidad instalada para asistir a los pacientes y con consecuencias sanitarias dramáticas.⁹ El 20 de marzo, con 128 casos de COVID-19, se dispuso el "Aislamiento Social, Preventivo y Obligatorio" (Decreto 297/20) suspendiendo las actividades educativas, deportivas y culturales del país. Esta medida retrasó el pico pandémico en el país y ofreció una ventana de oportunidad para preparar a los sistemas sanitarios.¹² El directorio de la Clínica Pasteur, institución de tercer nivel de referencia de la ciudad de Neuquén, constituyó un comité de crisis con el fin de elaborar e implementar un plan de contingencia para adaptar sus recursos edilicios e infraestructura y de personal, implementar programas de capacitación, adecuar los procedimientos administrativos y de atención con el fin de optimizar de manera segura la atención del paciente COVID-19.^{13,14} Con este objetivo, se estableció realizar evaluaciones y análisis periódicos de los resultados de los pacientes para ajustar el plan de contingencia desarrollado. En este artículo, se presenta la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID-19 durante la primera ola pandémica.

Métodos

Estudio de cohorte observacional de los pacientes internados por COVID-19 en la Clínica Pasteur. El período de análisis que se presenta incluye hasta el último paciente diagnosticado el 31 de diciembre de 2020. Los pacientes elegibles fueron mayores de 18 años con COVID-19 graves o críticos definidos por los criterios del NIH.¹⁵ La infección aguda por SARS-CoV-2 se confirmó por métodos directos por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCRrt) y/o detección de antígeno viral de muestras respiratorias o imágenes clínicas, radiológicas; y/o, retrospectivamente, por anticuerpos IgM y/o IgG específicos de SARS-CoV-2 después del día 14 del inicio de los síntomas o por clínica y epidemiología compatibles con COVID-19.¹⁶

Los criterios de exclusión fueron casos leves o moderados ($SpO_2 > 94\%$), pacientes hospitalizados por menos de 24 horas, pacientes remitidos para diagnóstico y/o evaluación de gravedad o complicaciones, y pacientes convalecientes de infección por SARS-CoV-2 sin evidencia de un nuevo evento de infección.

Las variables de resultado primarias fueron la muerte por cualquier causa durante toda la hospitalización y al día 28 de ingreso. Los criterios de valoración secundarios explorados en este análisis intermedio fueron los factores de riesgo asociados con la mortalidad, como comorbilidades, obesidad ($IMC > 30$), requerimiento de oxígeno, soporte ventilatorio mecánico y extensión del compromiso de las lesiones pulmonares en la tomografía computada al ingreso.

Todos los pacientes fueron tratados bajo el protocolo institucional que consideró acciones diagnósticas, de aislamiento, de asignación oportuna de recursos y de manejo clínico según los requerimientos de cada paciente y la mejor evidencia disponible al momento de la hospitalización.¹⁴ El protocolo consideró capacitación obligatoria para todo el personal, vigilancia epidemiológica, integración de todos los servicios de salud en equipos asistenciales interdisciplinarios, y la interacción diaria y obligatoria para destinar los recursos a los pacientes en función de sus necesidades en forma oportuna.¹³ El objetivo principal fue el reconocimiento de la severidad y la intervención temprana para cada caso de COVID-19.^{13,14} No se consideró ninguna intervención o procedimiento con fines de investigación de manera que cada paciente recibió atención de acuerdo a los criterios estandarizados en la institución.

El reclutamiento corresponde a todos los pacientes graves o críticos referidos a internación desde el servicio de emergencia, por el médico tratante o por el Ministerio de Salud de la Provincia de Neuquén (MinSal). La institución se incorporó a la red COVID-19 de la Provincia de Neuquén de Argentina. El Centro Coordinador de Camas (CCC) de la red definía la distribución diaria de enfermos en función de las necesidades y la disponibilidad de recursos, pero cada institución definía sus estándares de atención.

Las normativas asistenciales de la institución fueron definidas por el comité de crisis con los servicios y ajustados periódicamente en base a la evidencia publicada.¹⁷ Además de los criterios asistenciales, el Comité de Ética de Clínica Pasteur definió los lineamientos para la asignación de recursos basados y adaptados del documento "Aspectos éticos en la atención de las personas durante la pandemia por coronavirus" del MinSal. Los principios rectores fueron el criterio de "beneficio neto" basados en equidad, justicia y no discriminación, y respeto a la voluntad de los pacientes.^{18-20,21}

Los datos fueron registrados sincrónicamente en tres bases de datos (RedCap, DataTech y Excel) para diferentes objetivos, los cuales fueron integrados, revisados y consolidados en un registro único para su análisis.

Las variables cuantitativas se expresaron según su distribución, como media con desviación estándar o mediana con rango intercuartílico. Variables categóricas como valores porcentuales. Se aplicó la prueba de Mann-Whitney para variables continuas según la distribución y χ^2 para variables categóricas. Para los resultados primarios, se aplicó la regresión logística multivariada. Para el análisis estadístico, se utilizó el software STATA 15.1 (StataCorp LLC, Texas, EE. UU.).

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación de Clí-

nica Pasteur y por la Comisión Asesora de Investigación Biomédica en Seres Humanos (CAIBSH) de la Provincia de Neuquén (DI-2021-2641-E-NEU -SSLD#MS). El estudio fue registrado en Clinicaltrials.gov (NCT05087394) y en el Registro Provincial de Investigaciones en Salud de la Provincia de Neuquén (RIS N°31.00.21). Ningún paciente o investigador recibió compensación económica o incentivo por su participación.

Los pacientes que requirieron ventilación mecánica se integraron en la base de datos de un estudio multicéntrico latinoamericano sobre factores de riesgo de distrés respiratorio del adulto por COVID-19 y mortalidad.

Resultados

En el período de estudio, fueron atendidos en Clínica Pasteur 924 pacientes con COVID-19, de los cuales 501 calificaron como graves o críticos y fueron internados (Figura 1). Entre los 477 pacientes moderados (48%) que fueron seguidos por telemedicina en forma ambulatoria, 54 de ellos (11,3%) requirieron ingreso hospitalario y los 423 restantes fueron dados de alta. 489 (97,6%) de los 501 pacientes internados fueron confirmados RT-PCRrt, test rápido de antígenos o serología. Solamente en 12 casos (2,4%), el diagnóstico se aceptó por criterios clínico-epidemiológicos.

Figura 1. COVID-19 pacientes asistidos en la Clínica Pasteur, Neuquén, Argentina en 202 (n=978)

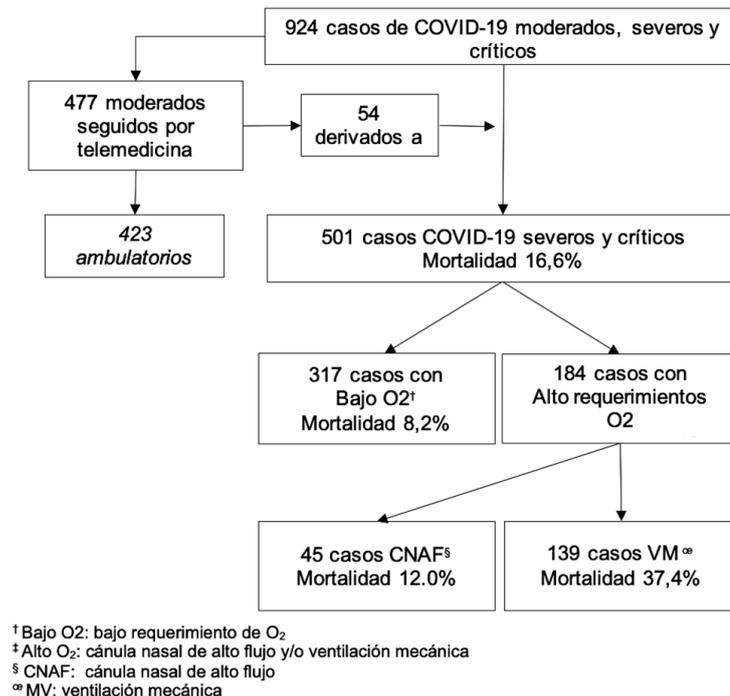


Tabla 1

Características demográficas y clínicas de los casos hospitalizados por COVID-19 entre el 23 de marzo de 2020 y el 9 de enero de 2021, atendidos en Clínica Pasteur, Neuquén, Argentina (n = 501)

	n	%
Género masculino	301	60,1%
Edad media (IC 95%)	57,4 (56,1-58,8)	
Score de Charlson		
Sin riesgo	309	61,7%
Bajo riesgo	162	32,3%
Moderado riesgo	14	2,8%
Alto riesgo	16	3,2%
Comorbilidades	394	78,6%
Hipertensión	182	36,3%
Obesidad	149	29,9%
Fumador activo	66	13,2%
Diabetes	108	8,5%
Hipotiroidismo	29	5,9%
Demencia	27	5,4%
Enfermedad CV	27	5,4%
Asma	22	4,3%
ACV	21	4,2%
Cáncer	17	3,4%
COPD	15	3,0%
AT* n (%)	18	3,6%
Pulmón >50% † (n TAC= 382)	119	31,1%
Alto O ₂ ‡ n (%)	184	36,7%
CNAF §	100	20,0%
MV ¶	139	27,7%

* AT: adecuación terapéutica

† Pulmón >50%: compromiso pulmonar >50% por TAC al ingreso

‡ Alto O₂: cánula nasal de alto flujo y/o ventilación mecánica

§ CNAF: cánula nasal de alto flujo

¶ MV: ventilación mecánica

Las características demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1; 60,1% (301/501) fueron hombres y 78,6% (394/501) padecían comorbilidades. La mediana de edad fue de 58 años (rango intercuartílico 45-70 años) y la media de 57,4 años (DE 16,06 años). Al ingreso, las comorbilidades reportadas fueron hipertensión arterial (36,3%), obesidad (29,9%) y tabaquismo (13,2%), diabetes (8,5%), hipotiroidismo (5,9%), enfermedad cardiovascular (5,4%), demencia (5,4%), asma (4,2%), antecedentes de ictus (4,2%), cáncer (3,4%) y EPOC (3,6%). Según la puntuación de Charlson, el 61,7% (309/501) de los casos se clasificaron como sin riesgo o bajo riesgo y el 6% (30/501) como de riesgo moderado o alto. 18 (3,6%) pacientes ingresados firmaron una adecuación terapéutica (AT) y 1 de ellos la revocó durante la hospitalización.

El suministro de oxígeno con sistema de bajo flujo, Venturi o bolsa reservorio fue suficiente para el 63,3% de los pacientes hospitalizados, y el 36,7% restante requirió cánula nasal de alto flujo (CNAF) y/o ventilación mecánica (VM). El 20% (n: 100) de los pacientes requirieron CNAF de los cuales 55 progresaron a VM y el resto fueron dados de alta sin requerir soporte ventilatorio adicional. Solo en 2 pacientes se indicó VM no invasiva, ambos con AT que finalmente fallecieron. La posición prona para pacientes hipoxémicos y despiertos se prescribió sistemáticamente según el protocolo (datos no mostrados). En este periodo, 2 pacientes que estaban con VM requirieron oxigenación por membrana extracorpórea.

La mortalidad hospitalaria global y la mortalidad al día 28 fue del 16,6% (83/501) y del 12,2% (61/501), respectivamente. El 94,4% (473/501) de los casos ingresaron después del 1 de junio y el 49% (246/501) entre octubre y noviembre. La mayor mortalidad se observó en noviembre con el 24,1% (20/83) del número total de muertes, pero no observamos diferencias significativas en la mortalidad por fecha de ingreso (datos no mostrados).

Entre los pacientes que requirieron altos requerimientos de oxígeno (CNAF y/o VM), la mortalidad fue significativamente mayor que los pacientes que necesitaron bajo flujo de O₂ (30,9% vs 8,2% OR 5,02 (IC95% 3,02-8,35). Durante la internación fallecieron 52 de los 139 en VM (37,4% OR 6,02 IC 95% 3,41-10,63) y 27 de los 100 que recibieron CNAF (27% OR 2,27 IC 95% 1,34-3,84) (Tabla 2). No se observaron diferencias entre los que realizaron CNAF previo a VM y los pacientes que ingresaron directamente para VM (39% vs 37% p NS) ni tampoco entre los pacientes tratados solo con CNAF y los que recibieron O₂ de bajo flujo (11,1% vs 8,2% p NS).

De los 501 pacientes, todos recibieron anticoagulantes, ya sea a dosis profiláctica o terapéutica. Los antibióticos se prescribieron siguiendo las pautas institucionales de neumonía comunitaria. Solo 20 pacientes no recibieron corticoides sistémicos, todos ellos hospitalizados antes del 22 de junio de 2020 (datos no mostrados).

Siguiendo las normas sanitarias provinciales, se aceptó tratamiento compasivo según las preferencias de los pacientes. 78 pacientes recibieron plasma convaleciente sin efecto observado sobre la mortalidad hospitalaria ni a los 28 días de internación o requerimientos de VM (datos no mostrados). La prescripción de hidroxyclorequina y lopinavir/ritonavir fue poco frecuente (<5%), todas ellas en abril y mayo. Ningún paciente en esta serie había recibido vacunas contra SARS-CoV-2 antes del ingreso.

La mortalidad hospitalaria (Tabla 2) y a los 28 días (Tabla 3) se asoció con la edad (p<0,0001), la presencia de comorbilidades (OR 8,82 IC95% 2,73-28,56 y OR 19,04 IC95% 2,60-139,06), el score de Charlson (p< 0,0001), el alto requerimiento de oxígeno (OR 5,02 IC95% 3,02-8,35 y OR 4,63 IC95% 2,60-8,26) y el compromiso de la superficie pulmonar >50% por TAC (OR 2,10 IC95% 1,10-4,01 y OR 2,26 IC95% 1,12-4,57). Al analizar el alto requerimiento de oxígeno, en pacientes que requirieron CNAF (OR 2,27 IC 95% 1,35-3,84 y OR 2,00 IC 95% 1,10-3,62) y VM (OR 6,38 IC95% 3,85-10,59 y OR 6,02 IC95% 3,41-10,64), ambas condiciones fueron identificadas como factores de riesgo de desenlace fatal durante la hospitalización y al día 28. En esta serie, la edad fue la variable con mayor riesgo para VM (61,3 años IC 95% 59,2-63,4 vs 56,1 años IC 95% 54,3-57,8 p= 0,001), para muerte hospitalaria global (70,5 años IC 95% 68,3-73,0 vs 54,9 años IC 95% 53,5-56,5 p<0,0001) y a los 28 días (71,1 años IC 95% 68,1-74,2 vs 55,6 años IC 95% 54,2-57,1 p<0,0001).

Tabla 2.

Mortalidad de los casos hospitalizados por COVID-19 entre el 23 de marzo de 2020 y el 9 de enero de 2021, atendidos en Clínica Pasteur, Neuquén, Argentina (n = 501)

	Total	Fallecidos	Egresos	p
Total, n (%)	501 (100%)	83 (16,6%)	418 (83,4%)	
Género				
Masculino n (%)	301 (60,1%)	57 (18,9%)	244 (81,1%)	p NS
Femenino n (%)	200 (39,9%)	26 (13,0%)	174 (87,0%)	
Edad media (CI 95%)	57,4 (16,0)	70,6 (11,4)	54,8 (15,5)	p<0,0001
Score de Charlson	0,69 (1,33)	1,40 (1,80)	0,56 (1,20)	p<0,0001
Comorbilidades n (%)	394 (78,9%)	80 (96,4%)	314 (75,2%)	p<0,0001
Hipertensión n (%)	182 (36,3%)	47 (53,6%)	13 (32,3%)	p<0,0001
Obesidad n (%)	149 (29,9%)	23 (27,7%)	126 (30,1%)	p NS
Diabetes n (%)	108 (13,2%)	30 (36,1%)	78 (18,7%)	p<0,0001
Fumador activo n (%)	66 (8,5%)	17 (20,5%)	49 (11,7%)	p = 0,03
Hipotiroidismo n (%)	29 (5,9%)	9 (10,8%)	20 (4,8%)	p = 0,03
Demencia n (%)	27 (5,4%)	9 (10,8%)	18 (4,3%)	p = 0,02
Enfermedad CV n (%)	27(5,4%)	8 (9,6%)	19 (4,6%)	p NS
Asma n (%)	22 (4,3%)	2 (2,4%)	20 (4,8%)	p NS
ACV n (%)	21 (4,2%)	9 (10,9%)	12 (2,9%)	p = 0,01
Cáncer n (%)	17 (3,4%)	7 (8,4%)	10 (2,4%)	p = 0,005
EPOC n (%)	15 (3,0%)	7 (8,4%)	8 (1,9%)	p = 0,004
AT* n (%)	18 (3,6%)	17 (20,5%)	1 (0,2%)	p<0,0001
Pulmón >50% (n TAC= 382) n (%)	119 (31,1%)	20 (46,5%)	99 (29,2%)	p<0,021
Alto O ₂ † n (%)	184 (36,7%)	57 (68,7%)	127 (30,4%)	p<0,0001
CNAF §	100 (20,0%)	27 (32,5%)	73 (17,5%)	p<0,002
MV œ	139 (27,7%)	52 (62,6%)	87 (20,8%)	p<0,0001

* AT: adecuación terapéutica

† Pulmón >50%: compromiso pulmonar >50% por TAC al ingreso

‡ Alto O₂: cánula nasal de alto flujo y/o ventilación mecánica

§ CNAF: cánula nasal de alto flujo

œ MV: ventilación mecánica

Tabla 3.

Mortalidad al día 28 en los casos hospitalizados por COVID-19 entre el 23 de marzo de 2020 y el 9 de enero de 2021, atendidos en Clínica Pasteur, Neuquén, Argentina (n = 501)

	Total	Fallecidos	Egresos	p
Total, n (%)	501 (100%)	61 (12,8%)	440 (87,8%)	
Género				
Masculino n (%)	301 (60,1%)	39 (13,0%)	262 (87,0%)	p NS
Femenino n (%)	200 (39,9%)	22 (11,0%)	178 (89,0%)	
Edad media (CI 95%)	57,4 (16,0)	70,6 (11,4)	55,5 (15,6)	p<0,0001
Escore de Charlson	0,69 (1,33)	1,31 (1,52)	0,61 (1,29)	p<0,0001
Comorbilidades n (%)	394 (78,9%)	60 (98,4%)	334 (75,9%)	p<0,0001
Hipertensión n (%)	182 (36,3%)	36 (59,0%)	146 (33,2%)	p<0,0001
Obesidad n (%)	149 (29,9%)	19 (31,3%)	130 (29,6%)	p NS
Diabetes n (%)	108 (13,2%)	22 (36,1%)	86 (19,5%)	p<0,003
Fumador activo n (%)	66 (8,5%)	12 (19,7%)	54 (12,3%)	p NS
Hipotiroidismo n (%)	29 (5,9%)	7 (11,5%)	22 (5,0%)	p =0,04
Demencia n (%)	27 (5,4%)	7 (11,5%)	20 (4,5%)	p =0,03
Enfermedad CV n (%)	27(5,4%)	7 (11,5%)	20 (4,5%)	p =0,03
Asma n (%)	22 (4,3%)	2 (3,3%)	20 (4,5%)	p NS
ACV n (%)	21 (4,2%)	4 (6,6%)	17 (3,9%)	p NS
Cáncer n (%)	17 (3,4%)	5 (8,2%)	12 (2,7%)	p = 0,03
EPOC n (%)	15 (3,0%)	7 (11,5%)	8 (1,8%)	p<0,0001
AT* n (%)	18 (3,6%)	11 (18,0%)	7 (1,5%)	p<0,0001
Pulmón >50% (n TAC= 382) n (%)	119 (31,1%)	17 (48,6%)	102 (29,4%)	p=0,02
Alto O ₂ † n (%)	184 (36,7%)	42 (68,9%)	142 (32,3%)	p<0,0001
CNAF §	100 (20,0%)	19 (31,2%)	81 (18,4%)	p=0,02
MV œ	139 (27,7%)	39 (63,9%)	100 (22,7%)	p<0,0001

* AT: adecuación terapéutica

† Pulmón >50%: compromiso pulmonar >50% por TAC al ingreso

‡ Alto O₂: cánula nasal de alto flujo y/o ventilación mecánica

§ CNAF: cánula nasal de alto flujo

œ MV: ventilación mecánica

En el análisis univariado de las comorbilidades y el desenlace fatal, hipertensión (OR 2,73 IC95% 1,69-4,42 y OR 2,89 IC95% 1,67-5,01), diabetes (OR 2,46 IC95% 1,48-4,11 y OR 2,32 IC95% 1,30-4,11), cáncer (OR 3,75 IC95% 1,38-10,17 y OR 3,18 IC95% 1,08-9,37), EPOC (OR 4,72 IC95% 1,66-13,40 y OR 7,00 IC95% 2,44-20,06), demencia (OR 2,70 IC95% 1,16-6,24 y OR 2,72 IC95% 1,09-6,73) e hipotiroidismo (OR 2,42 IC95% 1,06-5,52 y OR 2,46 IC95% 1,00-6,03) se asociaron con la mortalidad hospitalaria y al día 28. Se observó una asociación significativa entre antecedentes de ictus (OR 4,11 IC 95% 1,67-10,11) y tabaquismo con mortalidad hospitalaria y enfermedad cardiovascular (OR 2,72 IC 95% 1,09-6,73) con muerte el día 28. La obesidad no se asoció con los desenlaces de mortalidad a ser analizada como variable dicotómica (29,9%) ni como variable continua (IMC).

En el análisis multivariado, la edad, las comorbilidades y los altos requerimientos de oxígeno al ingreso se asociaron con la mortalidad hospitalaria y al día 28 (Tabla 4).

Tabla 4

Regresión logística para mortalidad hospitalaria y al día 28

Mortalidad hospitalaria					
	Odds Ratio	Error Estándar	z	P>z	CI 95%
Edad	1,115177	0,0212302	5,73	0	1,074333- 1,157573
Género masculino	2,231992	0,9440152	1,9	0,058	0,9742693- 5,113357
Comorbidades	4,465914	3,564,849	1,87	0,061	0,9342251- 21,34859
Alto O ₂ †	4,787248	1,997,527	3,75	0	2,113069- 10,84572
Pulmón >50% †	1,369954	0,5422386	0,8	0,426	0,6306576- 2,975899
Mortalidad al día 28					
	Odds Ratio	Error Estándar	z	P>z	CI 95%
Edad	1,127706	0,0247797	5,47	0	1,08017- 1,17335
Género masculino	1,79466	0,8122656	1,29	0,196	0,7391407- 4,357498
Comorbidades	7,210737	7,767,837	1,83	0,067	0,8730004- 59,55896
Alto O ₂ †	5,070843	2,347,308	3,51	0	2,04671-12,5633
Pulmón >50% †	1,583071	0,6834612	1,06	0,287	0,6792194-3,689697

† Pulmón >50%: compromiso pulmonar >50% por TAC al ingreso

‡ Alto O₂: cánula nasal de alto flujo y/o ventilación mecánica

Discusión

En esta publicación, reportamos la tasa de mortalidad de pacientes con COVID-19 hospitalizados en un centro privado de tercer nivel en la ciudad de Neuquén en 2020. La primera ola de pandemia se observó entre las semanas epidemiológicas 33 y 51, coincidiendo con la evolución de la incidencia en Latinoamérica, mientras que en el hemisferio norte comenzó en la semanas 14 y 15.²² Las tasas de mortalidad en pacientes internados COVID-19 publicadas en las experiencias de Argentina fueron más elevadas que las reportadas en el hemisferio norte.

Roth G et al,³⁴ entre 20.736 casos registrados en la primera ola en EE.UU., declaran una mortalidad hospitalaria del 15,8% con una reducción significativa del 19,1% al 10,8%, entre marzo y noviembre de 2020. En su población, el 27% requirió oxigenoterapia, el 19,6% ingresó a VM y se observó un progresivo incremento de la prescripción de corticoides a lo largo del estudio del 22,1% hasta 68,4%. Los autores identificaron como factores de riesgo de mayor peso para morir en el hospital a la edad, al sexo masculino, al IMC > 45 y las comorbidades.

En la serie de Docherty A et al.³⁵, entre los 63.972 casos reclutados para el estudio ISARIC en el Reino Unido, evidenciaron una reducción significativa de las muertes al día 28 de internación de 32,3% a 16,4%, entre marzo y agosto de 2020. Los autores consideraron que la mejora de sus resultados podría explicarse por la combinación de casos y severidad, estrategias de soporte respiratorio, cuidados intensivos, prescripción de esteroides y por el acervo de conocimientos y experiencia, entre otros factores posibles como la capacidad hospitalaria, el comportamiento de la comunidad y diferencias en el inóculo viral.

En Argentina, identificamos cuatro reportes de mortalidad en la primera ola de COVID-19 de distintas poblaciones: Schönfeld et al.²⁶, Boietti et al.²⁷, Molini et al.²⁴ Estenssoro et al.²⁸

Schönfeld et al.²⁶ analizaron 207.079 de la base de datos del Sistema Integrado de Información en Salud Argentino (SIISA) de los casos diagnosticados por RT-PCR entre el 3 de mayo y el 2 de octubre de 2020. En los pacientes hospitalizados, la mortalidad osciló entre 23,0%, si se consideran los casos con datos completos (n=43.355), y 28,0% del total de casos hospitalizados (n= 72.159).

Boietti et al.²⁷ publicaron 4.776 pacientes internados en 37 hospitales de Argentina, mayormente de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y de la provincia de Buenos Aires, entre marzo y octubre de 2020. En esta serie, 62% no necesitaron oxigenoterapia, 27,4% recibieron oxígeno de bajo flujo y 10,6% requirieron ventilación mecánica. La mortalidad notificada fue 12,3% entre todos los casos y 54% de los asistidos en cuidados intensivos.

Molini et al.²⁴ describieron 299 pacientes atendidos en 3 hospitales públicos de la Provincia de Neuquén y asistidos con cánula nasal de alto flujo (CNAF). La media de edad fue 65 años, el 84,1% tenía comorbilidades y el 59,8% la progresó a VM. La mortalidad hospitalaria general fue 48,5%, 70,4% entre los pacientes que recibieron VM y solo 4,16% para los que solo necesitaron CNAF. De este análisis se excluyeron 47 pacientes con adecuación terapéutica.

Estenssoro et al.²⁸ publicaron su experiencia sobre 1.909 pacientes COVID-19 con requerimientos de VM en 63 UCI de Argentina entre marzo y octubre de 2020. La mortalidad hospitalaria y a los 28 días fue del 57,7% y 50,6%, respectivamente. La población se caracterizó por una edad media de 62 años, predominó el género masculino (67,8%) y alta prevalencia de comorbilidades, hipertensión arterial (46,9%), obesidad (44,4%) y diabetes (29,0%). Solo el 7,5% de los casos recibió CNAF o VNI previa a la VM, sin diferencia entre quienes sobrevivieron (7,2%) o fallecieron (7,8%).

La mortalidad de nuestra muestra fue menor a la publicada en las series de nuestro país para el mismo periodo. La mortalidad fue 37,4% en los pacientes que recibieron VM y 27% entre todos los que utilizaron CNAF. Los que recibieron CNAF previo a VM no tuvieron mayor mortalidad que los que requirieron VM inicialmente. Entre los pacientes asistidos con CNAF sin VM, la mortalidad fue del 11,1%, incluidos los pacientes con limitación terapéutica y sin diferencias con los que solo necesitaron oxígeno a bajo flujo (8,2%).

Muchos factores podrían haber influido en nuestra menor mortalidad como diferentes características de la población, prevalencia de las comorbilidades, gravedad de los casos y composición de la muestra, así como enfoque asistencial y protocolo de tratamiento institucional. Los factores mencionados podrían hacer que las poblaciones no sean comparables con los otros reportes.

Las comorbilidades de nuestra población son semejantes a las reportadas para la población general en la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) de 2018²⁵ y a las publicadas en los estudios de COVID-19 de Schönfeld,²⁶ Boietti,²⁷ Estenssoro,²⁸ Molini²⁴ (Tabla 5). Por otro lado, la edad avanzada, las comorbilidades y el requerimiento de VM también se describieron asociadas al desenlace fatal en la provincia de Neuquén.^{23,24} En nuestra cohorte, todos los casos presentaron baja oxigenación y recibieron oxigenoterapia,^{29,30} dexametasona³¹ y anticoagulantes.^{32,33} El 96% de los casos ingresaron luego de la publicación preliminar del estudio Recovery³¹ y pudiera haber sido un aspecto importante para beneficiar el pronóstico de nuestros pacientes.

Tabla 5.

Prevalencia de comorbilidades publicadas en ENFR 2018 y en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en Argentina durante la primera ola

	ENFR* 2018 ¹	Schönfeld et al. ²⁶	Boietti et al. ²⁷	Estenssoro et al. ²⁸	Zabert et al.
n	49.170	47.356	4.776	1.909	501
Hipertensión	34,70%	35,60%	32,40%	46,90%	36,30%
Diabetes	12,70%	18,40%	15,80%	29,00%	8,50%
Obesidad	36,30%	10,10%	20,60%	44,40%	29,90%
Fumador activo	22,20%	2,90%	9,90%	14,00%	13,20%

* ENFR Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018, INDEC

Tabla 6.

Mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19 durante la primera ola en Argentina

	Schönfeld et al. ²⁶	Boietti et al. ²⁷	Molini et al. ²⁴	Estenssoro et al. ²⁸	Zabert et al.
Características de pacientes incluidos	SIISA internados en Argentina	Internados en 37 hospitales de Buenos Aires	CNAF en 3 hospitales de la Provincial de Neuquén	En VM en 63 UCI de Argentina	Internados en Clínica Pasteur Neuquén
n	47.356	4.776	299	1.909	501
Mortalidad global	23-28%	12,30%	-	-	16,60%
Mortalidad global con requerimiento de VM	-	54%	70,40%	57,70%	37,40%
Mortalidad 28 días	-	-	-	-	12,20%
Mortalidad 28 días con requerimiento de VM	-	-	-	50,60%	13,20%
Mortalidad con requerimiento de CNAF	-	-	48,50%	-	27,70%
Mortalidad con requerimiento de CNAF sin VM	-	-	-	-	11,10%

CNAF: cánula nasal de alto flujo VM: ventilación mecánica

Entre las limitaciones del presente estudio, se puede considerar que los datos clínicos se obtuvieron del informe del propio paciente o de sus familiares, por lo que debemos reconocer un potencial sesgo de información. En segundo lugar, que pudiera haber inducido sesgo de subregistro por la alta carga de trabajo asistencial impuesta por la pandemia y la recolección de datos de manera sincrónica. Sin embargo, la integración de la base de datos de tres fuentes minimiza la posibilidad de pérdida de datos en el seguimiento. En tercer lugar, siendo una institución privada se podría postular un sesgo de selección por cobertura sanitaria, sin embargo, las hospitalizaciones fueron asignadas por CCC del Ministerio de Salud de la Provincia de Neuquén de acuerdo a la disponibilidad de camas y recursos, independientemente de la cobertura de salud del paciente. Finalmente, la mayoría de los pacientes ingresados fueron diagnosticados por métodos directos y/o serología considerando que la sensibilidad es del 85-95%, es posible que los pacientes con baja carga viral estén subrepresentados. Pero en el periodo analizado, a excepción de los pacientes quirúrgicos y cardiovasculares, casi la totalidad de los internados fueron por COVID-19.

El reclutamiento sistemático de todos los casos ingresados y la recolección prospectiva de datos mediante el formulario obligatorio de notificación de COVID-19 son dos de las principales fortalezas de este protocolo. Asimismo, la gestión y asignación de pacientes del CCC y el abordaje institucional, desde el diagnóstico, atención ambulatoria hasta el alta, minimizaron las pérdidas de seguimiento.

En conclusión, nuestra experiencia sugiere que los altos requerimientos de oxígeno, la edad y el reporte de comorbilidad al ingreso se asociaron con la muerte de pacientes no vacunados internados por COVID-19. La mortalidad hospitalaria y al día 28 de los pacientes COVID-19 durante la primera ola de la pandemia, internados en la Clínica Pasteur de Neuquén, fue similar a las publicaciones internacionales e inferior a los reportes en Argentina para el mismo período. La combinación de casos y la gravedad de la enfermedad, así como la implementación de normas y directrices basadas en la evidencia resultó en una mortalidad menor comparada con la observada en el país. Nuestra experiencia posiblemente evidenció la factibilidad de preparar una institución para responder a la pandemia de COVID-19 con resultados similares a los reportes internacionales.

La morbi-mortalidad por COVID-19, particularmente en los no vacunados, ha sido mayor que otras infecciones respiratorias de la comunidad por lo que debe continuar siendo objeto de estudio.

Puntos clave:

- La mortalidad por COVID-19 observada en una institución de Neuquén en la primera ola fue similar a las publicaciones internacionales y menor a las publicaciones nacionales.
- La preparación institucional en infraestructura, procesos y protocolos asistenciales pudiera haber influido en el pronóstico de los pacientes con COVID-19 durante 2020.

Agradecimientos: Los autores agradecen a todo el personal de Clínica Pasteur por su profesionalismo y compromiso en la atención de cada paciente durante la pandemia de COVID-19. Se agradece la ayuda del personal administrativo y personal sanitario para el ingreso de datos en las bases de datos. La institución agradece especialmente a Lucio Espinosa, Cristina Ambort, Miguel Ángel Vera, Bernardo Centeno, Marcela Santini, Paola Titanti, Pablo Pisk, Sor María Beatriz, Pablo Scigliano y Gustavo Zabert, participantes del Comité asesor de Ética de la Clínica Pasteur, por la elaboración del documento “Aspectos éticos en la Pandemia de COVID19 en el escenario de recursos escasos (25 de junio del 2020)” así como con Maricel Hernández y Natalia Villar, psicólogas institucionales, el Rev. Hugo Pérez, el Rev. Mario Pacher y el Obispo Fernando Croxatto de la “Pastoral de la Salud” por el compromiso y apoyo continuo a pacientes y familiares.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: GEZ (investigador principal): análisis de los datos, redacción del protocolo y del manuscrito. IV (co-investigador principal, mentor institucional): redacción del protocolo y del manuscrito. IZ (subinvestigador): coordinación del estudio, análisis de los datos, redacción del protocolo y del manuscrito. LE (subinvestigador): monitoreo de ingreso de datos, revisión del manuscrito. FM (subinvestigador): monitoreo de ingreso de datos, revisión del manuscrito. NF (subinvestigador): monitoreo de ingreso de datos, revisión del manuscrito.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Gao Q, Hu Y, Dai Z, Xiao F, Wang J, Wu J. The epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Jingmen, Hubei, China. *Med (United States)* 2020;99(23):113-122. Doi:10.1097/MD.00000000000020605
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;323(13):1239-1242. Doi:10.1001/jama.2020.2648
3. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020;323(16):1545-1546. Doi:10.1001/jama.2020.4031
4. Grasselli G, Greco M, Zanella A et al. Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020;180(10):1345-1355. Doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539
5. Redondo-Bravo L, Moros MJS, Sanchez EVM et al. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: Characterisation of cases and risk factors for sever. *Eurosurveillance* 2020;25(50):1-13.
6. Chhibber-Goel J, Malhotra S, Krishnan NMA, Sharma A. The profiles of first and second SARS-CoV-2 waves in the top ten COVID-19 affected countries. *J Glob Heal Reports* 2021;1-7. Doi:10.29392/001c.27143
7. World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19-11 March 2020. Geneva, Switzerland; 2020. [Internet]. [Consultado 3 feb 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
8. Argenzian MG, Bruc SL, Slate CL et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ* 2020;369. Doi:10.1136/bmj.m1996
9. Lamfre L, Caro P, Hasdeu S, Horne F. Modelo de Proyección de Casos Esperados COVID-19 en Argentina 2020. Neuquen; 2020. [Internet]. [Consultado 3 feb 2024]. Disponible en: https://1331c255-c873-472c-8edd-6738111a6c38.filesusr.com/ugd/d623b6_007bc0ad0898495882e61367e1d2644d.pdf.
10. Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. *JAMA Netw Open* 2021;4(4):e216556-e216556. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.6556
11. Oppenheim B, Gallivan M, Madhav NK et al. Assessing global preparedness for the next pandemic: Development and application of an Epidemic Preparedness Index. *BMJ Glob Heal* 2019;4(1). Doi:10.1136/bmjgh-2018-001157
12. Presidencia de la Nación. Decreto 297/20 Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio. Argentina, 2020. [Internet]. [Consultado 3 feb 2024]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>.
13. Veltri I, Zabert G, Pelaez J et al. Plan Institucional COVID19. Clínica Pasteur. Neuquén; 2020. [Internet]. [Consultado 3 feb 2024]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1K0QxPOTZXiIslqwf6Hr5_RI0e3UGEp-s/view

14. Zabert G, Veltri I, Goya F et al. Protocolo Tratamiento COVID19 Clínica Pasteur v 1.1. Neuquén; 2020. [Internet]. [Consultado 3 feb 2024]. <https://drive.google.com/file/d/1VjxTosouB2WGfLX2rdV-ryHko2Hk0N7t/view>
15. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020. [Internet]. [Consultado 21 may 2020]. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
16. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020. [Internet]. [Consultado 25 may 2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
17. Zabert G, Veltri I, Goya F et al. Protocolo Tratamiento COVID19 Clínica Pasteur v 2. Neuquén; 2021. [Internet]. [Consultado 3 feb 2024]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1YBR98Sjgu2GzSeqfQNoKjEwjYjDLXr2/view>
18. Espinosa L, Ambort C, Vera M et al. Documento de Comité Asesor de Ética de La Clínica Pasteur Para La Implementación Del Documento de Aspectos Éticos En La Pandemia de COVID19 En El Escenario de Recursos Escasos. Neuquén, 2020. [Internet]. [Consultado 10 may 2021]. Disponible en: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1BK1rSlpCR2KzydRxRp6KKUsqLezIKsAi>
19. Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy — Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line. *N Engl J Med* 2020;1-3. Doi:10.1056/nejmp2005492
20. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;1-7. Doi:10.1056/nejmsb2005114
21. MSal Neuquén. Aspectos éticos en la atención de las personas durante la pandemia por coronavirus (SARS-CoV-2). Neuquén, 2020. [Internet]. [Consultado 10 feb 2024]. Disponible en: <https://bioetica.saludneuquen.gov.ar/wp-content/uploads/2020/05/ASPECTOS-%C3%89TICOS-EN-LA-ATENCION-%C3%93N-DE-LAS-PERSONAS-DURANTE-LA-PANDEMIA-POR-CORONAVIRUS-SARS-CoV-2-Versi%C3%B3n-22-4-20-comentado-1.pdf>
22. Carrasco César R, Lavor Lira M, Gama Nogueira M, Araújo de Freitas B, Serra Damasceno L. Trend and dynamics of the COVID-19 pandemic in Latin America during the first wave. *Rev Med da UFC* 2022;62(1):1-7. Doi:10.20513/2447-6595.2022v62n1e70937p1-7
23. Manoukian D, Elder M. Mortalidad por COVID-19 y sinergia con enfermedades crónicas coexistentes en la provincia del Neuquén. *Rev argentina salud publica* 2021;13(Supl COVID19):e32.
24. Molini W, Gonzalez R, Villalba L et al. Terapia nasal de alto flujo en insuficiencia respiratoria grave por SARS-CoV2. *Med* 2021;81(21):2-28.
25. Secretaría de Gobierno de Salud. 4o Encuesta nacional de Factores de riesgo. Principales Resultados. 2019:1-20. [Internet]. [Consultado 25 may 2024]. Disponible en: https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf
26. 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(2):e0246793. Doi:10.1371/journal.pone.0246793
27. Boietti BR, Mirofsky M, Valentini R et al. Análisis descriptivo de 4776 pacientes internados en servicios de clínica médica por covid-19. Resultados del registro multicéntrico argentino - REMA-COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 703-714.
28. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021;9(9):989-998. Doi:10.1016/S2213-2600(21)00229-0
29. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46(5):854-887. Doi:10.1007/s00134-020-06022-5
30. Barrot L, Asfar P, Mauny F et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2020;382(11):999-1008. Doi:10.1056/nejmoa1916431
31. Horby P, Mafham M, Linsell L; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. Doi:10.1056/NEJMoa2021436
32. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-1099. Doi:10.1111/jth.14817
33. Nadkarni G, Lala A, Bagiella E et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1815-1826. Doi:10.1016/j.jacc.2020.08.041
34. Roth GA, Emmons-Bell S, Alger HM et al. Trends in Patient Characteristics and COVID-19 In-Hospital Mortality in the United States during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2021;4(5):1-9. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.8828
35. Docherty AB, Mulholland RH, Lone NI et al. Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med* 2021;9(7):773-785. Doi:10.1016/S2213-2600(21)00175-2

