







## ARTÍCULO ORIGINAL

## FACTORES ASOCIADOS A LA MUERTE POR COVID-19 EN PACIENTES ADMITIDOS EN UN HOSPITAL PÚBLICO EN TACNA, PERÚ

Miguel Hueda-Zavaleta <sup>1,2,a</sup>, Cesar Copaja-Corzo <sup>1,3,b</sup>, Fabrizio Bardales-Silva <sup>2,c</sup>, Rodrigo Flores-Palacios <sup>2,d</sup>, Luis Barreto-Rocchetti <sup>2,e</sup>, Vicente A. Benites-Zapata <sup>4,f</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada de Tacna, Tacna, Perú.

<sup>2</sup> Hospital III Daniel Alcides Carrión, Tacna, Perú.

<sup>3</sup> Centro de Investigación de Estudiantes de Medicina, Tacna, Perú.

<sup>4</sup> Universidad San Ignacio de Loyola, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico cirujano, especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales; <sup>b</sup> estudiante de Medicina Humana; <sup>c</sup> médico cirujano, especialista en Gastroenterología; <sup>d</sup> médico cirujano, especialista en Medicina Intensiva; <sup>e</sup> químico farmacéutico, especialista en Farmacia Clínica; <sup>f</sup> médico cirujano, maestro en Investigación Epidemiológica.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir las características demográficas, clínicas, laboratoriales y de tratamiento de pacientes hospitalizados por la COVID-19 y determinar los factores asociados a la mortalidad hospitalaria. **Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes adultos hospitalizados por la COVID-19. Se extrajeron datos demográficos, clínicos, laboratoriales y de tratamiento de las historias clínicas de pacientes que ingresaron al Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna. Para el análisis de supervivencia se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox y se calcularon los cocientes de riesgo instantáneos (HR) crudos y ajustados con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). **Resultados:** Se evaluó a 351 pacientes, el 74,1% eran hombres; las comorbilidades más comunes fueron obesidad (31,6%), hipertensión (27,1%) y diabetes mellitus (24,5%). La mediana de tiempo de hospitalización fue 8 días (RIC: 4-15). El 32,9% falleció durante el seguimiento. El análisis multivariado mostró un aumento del riesgo de morir asociado a la edad  $\geq 65$  años, HR = 3,55 (IC 95%: 1,70-7,40); al incremento de lactato deshidrogenasa  $>720$  U/L, HR = 2,08 (IC 95%: 1,34-3,22); y a la saturación de oxígeno por debajo del 90%, principalmente cuando fue menor al 80%, HR = 4,07 (IC 95%: 2,10-7,88). Además, el uso de colchicina en el tratamiento tuvo un efecto protector, HR = 0,46 (IC 95%: 0,23-0,91). **Conclusiones:** Los factores asociados a muerte por la COVID-19 incluyeron ser mayor de 65 años, tener saturación de oxígeno menor de 90% y elevación del lactato deshidrogenasa  $>720$  U/L; el tratamiento con colchicina podría mejorar el pronóstico de los pacientes.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Factores de Riesgo; Pandemia por Nuevo Coronavirus 2019; Neumonía Viral; Infecciones por Coronavirus; Hospitalización; Mortalidad; Supervivencia; Perú (Fuente: DeCS BIREME).

## FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY DUE TO COVID-19 IN PATIENTS FROM A PUBLIC HOSPITAL IN TACNA, PERU

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the clinical, laboratory and treatment characteristics of COVID-19 patients and to determine the factors associated with mortality during hospital stay. **Materials and Methods:** Retrospective cohort study of adult COVID-19 inpatients. The clinical, laboratory and treatment data were obtained from the medical records of patients from the Hospital Nivel III Daniel Alcides Carrión in Tacna. For the survival analysis we used the Cox proportional hazards model, and we calculated crude and adjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (95% CI). **Results:** We evaluated 351 patients; 74.1% of them were men. The most common comorbidities were obesity (31.6%), hypertension (27.1%) and diabetes mellitus (24.5%). The median time of hospitalization was 8 days (IQR: 4-15). From the total of patients, 32.9% died during follow-up. The multivariate analysis showed an increased risk of dying associated with the following: age  $\geq 65$  years, HR = 3.55 (95% CI: 1.70-7.40); increase in lactate dehydrogenase  $>720$  U/L, HR = 2.08 (95% CI: 1.34-3.22); and oxygen saturation less than 90%, mainly when it was less than 80%, HR = 4.07 (95% CI: 2.10-7.88). In addition, the use of colchicine during treatment showed a protective effect, HR = 0.46 (95% CI: 0.23-0.91). **Conclusions:** Risk factors for mortality due to COVID-19 included being older than 65 years, having oxygen saturation less than 90%, and elevated lactate dehydrogenase  $>720$  U/L; colchicine treatment could improve the prognosis of patients.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Risk Factors; Pandemics; Viral Pneumonia; Coronavirus Infections; Hospitalization; Mortality; Survival; Peru. (Source: MeSH NLM).

**Citar como:** Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(2):214-23. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7158>.

**Correspondencia:** Miguel Hueda Zavaleta; San Pedro de Latarece departamento 201, Tacna, Perú; miguelhueda90@gmail.com

**Recibido:** 22/01/2021  
**Aprobado:** 16/04/2021  
**En línea:** 10/06/2021

## INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, se detectó por primera vez un brote causado por el nuevo coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China <sup>(1)</sup>, desde entonces se ha propagado por todo el mundo. Debido a su rápida extensión, la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por la enfermedad de coronavirus del 2019 (COVID-19) el 11 de marzo del 2020 <sup>(2)</sup>.

La pandemia por la COVID-19, a poco más de un año de su aparición en el Perú, ha infectado a más de un millón de peruanos y ha causado la muerte de más de 40 000. Según la Contraloría General de la República, en el 2017, solo el 57% de un total de 251 hospitales poseía el número adecuado de personal de salud para un buen funcionamiento y solo un 58% realizaba pruebas laboratoriales básicas además de tener el equipo mínimo para el análisis de las muestras <sup>(3,4)</sup>. El sistema de salud peruano colapsó; se tuvo la tasa de mortalidad más alta a nivel mundial durante la primera ola de contagios, con un déficit de personal sanitario de aproximadamente 24 000 trabajadores <sup>(5)</sup>.

Los principales factores de riesgo asociados a la muerte por COVID-19 son tener una edad  $\geq 65$  años, ser de género masculino, sufrir de hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer <sup>(6)</sup>. Sin embargo, esta información fue obtenida de países de altos ingresos, lo cual difiere de países de bajos a medianos ingresos. Se sabe que la carga de enfermedad crítica es mayor en los países de medianos y bajos ingresos, sumado a la precariedad del sistema sanitario <sup>(7)</sup>, lo cual podría generar un mayor impacto en la mortalidad por COVID-19 en el Perú. Debido a esta situación y al diferente comportamiento de la enfermedad en cada región del Perú, es crucial conocer los factores clínicos o laboratoriales que se asocian a la mortalidad, a fin de poder identificar de manera oportuna a aquellos pacientes con mayor riesgo de fallecer.

El presente estudio reporta los resultados de un análisis de todos los casos hospitalizados con diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-CoV-2, en el Hospital III Daniel Alcides Carrión, en Tacna. El objetivo del estudio fue identificar características demográficas, clínicas, laboratoriales y de tratamiento asociados a la muerte hospitalaria en pacientes con la COVID-19.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo, que se ejecutó en septiembre del 2020 e incluyó a los pacientes que estuvie-

## MENSAJES CLAVE

**Motivación para realizar el estudio:** El Perú se encuentra entre los diez primeros países del mundo con mayor número de muertes por millón de habitantes, a causa de la COVID-19.

**Principales hallazgos:** Los factores asociados a la muerte por la COVID-19 fueron ser mayor de 65 años y presentar alteraciones clínicas al momento del ingreso hospitalario, como una elevación del lactato deshidrogenasa y una saturación de oxígeno menor del 90%.

**Implicancias:** El reconocimiento temprano de estos factores de riesgo ayudarán a identificar a los pacientes con un posible peor pronóstico en una etapa temprana de la enfermedad y así poder implementar mejores estrategias para reducir la mortalidad.

ron hospitalizados entre el 1 de marzo hasta el 22 de agosto del 2020.

### Población y muestra

Se analizaron 450 historias clínicas de todos los pacientes hospitalizados por infección secundaria a SARS-CoV-2 en el Hospital III Daniel Alcides Carrión; ubicado en el distrito de Calana en Tacna, al sur de Perú. Este es un hospital referencial del tercer nivel que pertenece a la red asistencial del Seguro Social de Salud en Tacna (EsSalud). Cuenta con una capacidad de 110 camas de hospitalización y 18 camas en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Sus pacientes principalmente son trabajadores agrarios, pesqueros y obreros <sup>(8)</sup>.

Se incluyeron a pacientes adultos ( $\geq 18$  años), con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2, basado en los criterios clínicos, radiológicos y con prueba rápida de detección de anticuerpos IgM y/o IgG reactiva o prueba de detección de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de polimerasa (PCR) positiva en el hisopado nasofaríngeo. Estas pruebas fueron procesadas en el laboratorio de biología molecular de la Dirección Regional de Salud Tacna. Se excluyeron a pacientes sin síntomas respiratorios, aquellos que se retiraron voluntariamente durante la hospitalización y aquellos en los que no se confirmó el diagnóstico.

Para hallar la potencia estadística, se utilizó el estudio de Díaz-Vélez *et al.* <sup>(9)</sup> y la saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>)  $\leq 80\%$  como variable independiente (de exposición) principal. En dicho estudio el 91,2% de los participantes con SatO<sub>2</sub>  $\leq 80\%$  murió durante el seguimiento de la enfermedad mientras que entre aquellos con SatO<sub>2</sub>  $> 80\%$ , el 53% falleció. Asimismo, se reportó una relación de no expuestos/expuestos de 2,76 (345/125). Con estos parámetros, un nivel de confianza del 95% y 351 participantes en la muestra de este estudio, se calculó un poder estadístico del 99,9%.

## Variables del estudio

Se consideró como variable principal (dependiente) la muerte durante la hospitalización (sí/no). Las variables de exposición (independientes) fueron la edad (18-49 / 50-64 /  $\geq 65$  años), el sexo (femenino/masculino), el tiempo de estancia hospitalaria (días), la hospitalización previa (sí/no), la saturación de oxígeno al ingreso ( $\leq 80\%$  /  $81\% - 84\%$  /  $85\% - 89\%$  /  $\geq 90\%$ ), el uso de ventilación mecánica (sí/no). Las comorbilidades que tuvieron respuesta dicotómica (sí/no) fueron obesidad, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, patología respiratoria crónica, enfermedad renal crónica, enfermedades oncológicas y enfermedades inmunosupresoras; asimismo, se recategorizó el número de comorbilidades ( $\leq 2/\geq 3$ ). Los datos de laboratorio fueron leucocitos ( $< 4000$  /  $4000-10\ 000$  /  $> 10\ 000$  células/mm<sup>3</sup>), porcentaje de linfocitos (%), aspartato aminotransferasa (TGO,  $\leq 40$  /  $> 40$  U/L), alanina aminotransferasa (TGP,  $\leq 40$  /  $> 40$  U/L), creatinina ( $\geq 1$ ,  $< 1$  mg/dL), proteína C reactiva (PCR,  $\leq 10$  /  $> 10$  mg/dL), dímero D ( $\leq 500$  /  $> 500$  ug/L) y lactato deshidrogenasa (LDH,  $\leq 720$  /  $> 720$  U/L); los tratamientos que tuvieron respuesta dicotómica (sí/no) fueron antibióticos, corticoides, colchicina, tocilizumab e ivermectina.

## Procedimientos

Se utilizó el registro general de pacientes que fueron hospitalizados desde el 1 de marzo hasta el 22 de agosto del 2020. Una vez identificados, se revisaron sus historias clínicas físicas y electrónicas a través del Servicio de Salud Inteligente, el cual es un software que sirve para digitalizar las historias clínicas de los pacientes, recabando la información de atenciones, exámenes auxiliares, diagnósticos, prescripciones y tratamientos administrados<sup>(10)</sup>.

Cuatro investigadores realizaron un doble ingreso de los datos. Un quinto investigador se encargó de un primer control de calidad y al hallar alguna variación, contrastó la información con la historia clínica.

Se trató a los pacientes de acuerdo con los protocolos institucionales desarrollados específicamente para pacientes con la COVID-19, los cuales se actualizaron conforme a la aparición de nueva evidencia científica. El presente trabajo no influyó en el cambio de terapia de ningún paciente.

El seguimiento de los casos de muerte a causa de la COVID-19 se hizo durante la estancia hospitalaria, se consideró tiempo cero el ingreso al hospital y tiempo final a la ocurrencia de la muerte o alta hospitalaria de los participantes.

## Análisis estadístico

Todos los datos fueron analizados en el programa estadístico Stata SE 14 (StataCorp., Texas, EE. UU.) donde se realizó un segundo control de calidad. En el análisis descriptivo, para las variables categóricas se calcularon frecuencias simples y porcentajes y para las variables numéricas se calcularon la

mediana y el rango intercuartílico (RIC), ya que al ser evaluadas mostraron una distribución asimétrica. Se usaron las siguientes pruebas para los análisis bivariados: las variables categóricas se analizaron con la prueba de chi cuadrado o exacta de Fisher, según sus valores esperados; y para las variables numéricas se utilizó la prueba de T de Student, si había distribución normal o en su defecto la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró que el valor de  $p < 0,05$  era estadísticamente significativo.

La función de supervivencia para las variables independientes se hizo con el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre las funciones de supervivencia fueron evaluadas con la prueba de *log-rank*. El análisis de regresión crudo y ajustado, para evaluar la asociación entre las características basales al ingreso y la mortalidad hospitalaria, empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para hallar los cocientes de riesgo instantáneos (HR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Las variables que ingresaron en el análisis ajustado se eligieron por significancia estadística en el análisis de regresión de Cox crudo. Se ingresaron las variables con un valor de  $p < 0,05$  al análisis de regresión de Cox ajustado. Los supuestos de proporcionalidad se evaluaron utilizando residuos de Schoenfeld.

## Aspectos éticos

La presente investigación está adherida a las normas de Helsinki para la investigación en sujetos humanos. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Privada de Tacna (número de registro: 48-FACSA-UI), también fue evaluado y aprobado por el comité de investigación del Hospital Daniel Alcides Carrión EsSalud-Tacna (número de registro: 00012-EsSalud-CI). Para mayor transparencia el protocolo fue ingresado con código EI00000001619 al registro nacional de Proyectos de Investigación en Salud (PRI-SA) desarrollado por el Instituto Nacional de Salud. No se solicitó el consentimiento informado debido a la naturaleza observacional retrospectiva del estudio.

## RESULTADOS

De las 450 historias clínicas examinadas, 99 no cumplían los criterios de inclusión (80 pacientes presentaban prueba confirmatoria negativa y 19 fueron hospitalizados por otros diagnósticos), se incluyó un total de 351 historias clínicas de pacientes internados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2. La mediana de edad fue de 61 (RIC: 50-69) años, los pacientes fueron predominantemente varones (74,1%) y del total, el 12,8% padecían más de tres comorbilidades, las más importantes: obesidad (31,6%), hipertensión arterial (27%) y diabetes (24,5%). La mediana de seguimiento hospitalario fue de 8 (RIC: 4-15) días.

El 70,1% de pacientes ingresaron con una saturación de oxígeno menor de 90%, entre estos, el 39% tuvo una satura-

ción entre 80% y 90%. Fueron 64 (18,2%) pacientes los que requirieron ventilación mecánica, 47 (73,4%) de ellos ingresaron a UCI, la mediana de estancia en UCI y de permanencia en ventilación mecánica fue de 13 (RIC: 8-18) y 8,5 (RIC: 5-14,5) días, respectivamente. En relación con los análisis auxiliares se observó leucocitosis mayor de 10 000 células/mm<sup>3</sup> en 56,1% de los pacientes, y la mediana del porcentaje de linfocitos fue de 10% (RIC 5-16) (Tabla 1).

Durante la estancia hospitalaria, 119 (32,9%) pacientes fallecieron, lo que representa una tasa de mortalidad de 3,2 por 100 personas/días; 38 (59,4%) pacientes en ventilación mecánica fallecieron. Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad en pacientes mayores de 50 años y comorbilidades como hipertensión, diabetes y enfermedad renal crónica. La saturación de oxígeno fue significativamente menor en el grupo de pacientes que fallecieron ( $p < 0,001$ ). Además, se observó que ingresar a ventilador mecánico, tener más de tres comorbilidades, la leucocitosis, linfopenia, y presentar el incremento de la proteína C reactiva, dímero D y lactato deshidrogenasas fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que fallecieron. La administración de colchicina fue significativamente más frecuente en los pacientes que sobrevivieron (Tabla 2).

Los factores predictores de mortalidad se evaluaron mediante regresión de riesgo proporcional de Cox. El análisis crudo encontró que los factores asociados a mortalidad fueron una edad mayor de 50 años, todas las categorías de saturación de O<sub>2</sub> menores de 90%. Las comorbilidades asociadas a la mortalidad en el análisis crudo fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cáncer y tener más de tres comorbilidades. Los exámenes de laboratorio alterados asociados a mortalidad fueron elevación de TGP y LDH. Los tratamientos que se asociaron a la disminución de la mortalidad en el análisis crudo fueron colchicina y tocilizumab. En el análisis ajustado, la saturación de oxígeno menor de 90% se asoció de forma independiente con la mortalidad hospitalaria, presentando HRa = 2,20 (IC 95%: 1,07-4,51), HRa = 2,54 (IC 95%: 1,14-5,70) y HRa = 4,07 (IC 95%: 2,10-7,88) veces mayor riesgo de muerte para SatO<sub>2</sub> de 89% a 85%, 84% a 81% y  $\leq 80\%$ , respectivamente. Asimismo, la edad mayor de 65 años se asoció a mortalidad de forma independiente con HRa = 3,55 (IC 95% 1,70-7,40) al igual que la elevación de lactato deshidrogenasa superior a 720 U/L con HRa = 2,08 (IC 95% 1,34-3,22). El tratamiento con colchicina se mostró como un factor de protección de muerte en el análisis multivariado con HRa = 0,46 (IC 95%: 0,23-0,91) (Tabla 3).

Se evaluó el supuesto de proporcionalidad de riesgos del modelo de Cox, utilizando residuos de Schoenfeld, considerando que el supuesto se cumple si el valor de p de la prueba es mayor 0,05. En esta evaluación se excluyó la variable diabetes mellitus tipo 2 del análisis ajustado debido a que tenía un valor de  $p = 0,023$ . Posteriormente, se obtuvo un valor

**Tabla 1.** Descripción de las características clínicas y laboratoriales de la población en estudio (n = 351)

Características	n (%)
Edad (años) <sup>a</sup>	61 (50-69)
18-49	87 (24,8)
50-64	132 (37,6)
$\geq 65$	132 (37,6)
Sexo	
Femenino	91 (25,9)
Masculino	260 (74,1)
Hospitalización previa	9 (2,6)
Muerte durante hospitalización	
No	232 (66,1)
Sí	119 (32,9)
Comorbilidades	
Obesidad	111 (31,62)
Hipertensión arterial	95 (27,1)
Cardiopatías	12 (3,42)
Diabetes mellitus tipo 2	86 (24,5)
Patología respiratoria crónica	57 (16,2)
ERC	20 (5,7)
Oncológicos	12 (3,42)
Inmunosupresión	8 (2,28)
Cantidad de comorbilidades <sup>a</sup>	1 (0-2)
$\leq 2$	306 (87,2)
$\geq 3$	45 (12,8)
Pacientes que ingresaron a VM	64 (18,2)
Pacientes que ingresaron a UCI	47 (13,4)
Estancia (días)	
Hospitalización <sup>a</sup>	8 (4-15)
UCI <sup>a</sup>	13 (8-18)
VM <sup>a</sup>	8,5 (5-14,5)
Exámenes de laboratorio	
Saturación de oxígeno (%) <sup>a</sup>	86 (79-90)
$\geq 90$	105 (29,9)
85-89	99 (28,2)
81-84	38 (10,8)
$\leq 80$	109 (31,1)
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	11 110 (7710-14 970)
<4000	7 (2)
4000-10 000	147 (41,9)
>10 000	197 (56,1)
Porcentaje de linfocitos <sup>a</sup>	10 (5-16)
TGO (U/L) <sup>a</sup>	54 (36,5-86)
$\leq 40$	104 (29,6)
>40	247 (70,4)
TGP (U/L) <sup>a</sup>	59 (35-100)
$\leq 40$	108 (30,8)
>40	243 (69,2)
Creatinina (mg/dL) <sup>a</sup>	1,02 (0,86-1,21)
$\geq 1$	166 (47,3)
<1	185 (52,7)
PCR (mg/dL) <sup>a</sup>	14,99 (9,89-17,96)
$\leq 10$	89 (25,4)
>10	262 (74,6)
Dímero D (ug/L) <sup>a</sup>	255 (190-473)
$\leq 500$	228 (65)
>500	123 (35)
LDH (U/L) <sup>a</sup>	754 (564-974)
$\leq 720$	157 (44,7)
>720	194 (55,3)
Tratamiento	
Antibiótico	341 (97,2)
Corticoides	330 (94,0)
Colchicina	50 (14,3)
Tocilizumab	30 (8,6)
Ivermectina	130 (37)

<sup>a</sup> Mediana y rango intercuartílico

ERC: enfermedad renal crónica, VM: ventilación mecánica, UCI: unidad de cuidados intensivos, TGO: aspartato aminotransferasa, TGP: alanina aminotransferasa, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa.

**Tabla 2.** Características clínicas y laboratoriales de la población en estudio de acuerdo con el desenlace hospitalario.

Variable	Sobrevivientes (n = 232)	Fallecidos (n = 119)	Valor de p
Edad (años) <sup>a</sup>	57 (47-65)	66 (59-76)	<0,001 <sup>d</sup>
Edad (CT)			<0,001 <sup>b</sup>
18-49	78 (89,7)	9 (10,3)	
50-64	90 (68,2)	42 (31,8)	
≥65	64 (48,5)	68 (51,5)	
Sexo			0,185 <sup>b</sup>
Femenino	55 (60,5)	36 (39,5)	
Masculino	177 (68,1)	83 (31,9)	
Hospitalización previa			0,998 <sup>c</sup>
Sí se hospitalizó	6 (66,7)	3 (33,3)	
No se hospitalizó	226 (66,1)	116 (33,9)	
Obesidad			0,290 <sup>b</sup>
Sí	69 (62,2)	42 (37,8)	
No	163 (158,6)	77 (81,4)	
HTA			0,003 <sup>b</sup>
No	181 (70,7)	75 (29,3)	
Sí	51 (53,7)	44 (46,3)	
ECV			0,563 <sup>b</sup>
No	225 (66,4)	114 (33,6)	
Sí	7 (58,3)	5 (41,7)	
DM2			0,020 <sup>b</sup>
No	184 (69,4)	81 (30,6)	
Sí	48 (55,8)	38 (44,2)	
PRC			0,413 <sup>b</sup>
No	197 (67)	97 (33)	
Sí	35 (61,4)	22 (38,6)	
ERC			0,002 <sup>b</sup>
No	225 (68)	106 (32)	
Sí	7 (35)	13 (65)	
Enfermedad oncológica			0,116 <sup>c</sup>
No	227 (67)	112 (33)	
Sí	5 (41,7)	7 (58,3)	
Inmunosupresión			0,126 <sup>c</sup>
No	229 (66,8)	114 (33,2)	
Sí	3 (37,5)	5 (62,5)	
Ingresó a VM			<0,001 <sup>b</sup>
No	206 (71,8)	81 (28,2)	
Sí	26 (40,6)	38 (59,4)	
Ingreso a UCI			0,724 <sup>b</sup>
No	202 (66,4)	102 (33,6)	
Sí	30 (63,8)	17 (36,2)	
Tiempo de estancia hospitalaria (días) <sup>a</sup>	9 (5-16)	6 (3-11)	<0,001 <sup>d</sup>
Tiempo en UCI (días) <sup>a</sup>	13 (8-18)	14 (9-17)	0,782 <sup>d</sup>
Tiempo en VM (días) <sup>a</sup>	9,5 (6-16)	7 (2-14)	0,141 <sup>d</sup>
Número de comorbilidades <sup>a</sup>	1 (0-2)	1 (1-2)	<0,001 <sup>d</sup>
Número de comorbilidades (CT)			<0,001 <sup>b</sup>
≤2	211 (69)	95 (31)	
≥3	21 (46,7)	24 (53,3)	

<sup>a</sup> Mediana y rango intercuartílico, <sup>b</sup> prueba de chi cuadrado, <sup>c</sup> prueba exacta de Fisher, <sup>d</sup> prueba U de Mann Whitney

CT: categorización de las variables numéricas, HTA: hipertensión arterial, ECV: enfermedad cardiovascular, DM2: diabetes mellitus tipo 2, PRC: patología respiratoria crónica, ERC: enfermedad renal crónica, VM: ventilación mecánica, UCI: unidad de cuidados intensivos, TGO: aspartato aminotransferasa, TGP: alanina aminotransferasa, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa, ATB: antibiótico.

(Continúa en la página 219)

**Tabla 2.** Características clínicas y laboratoriales de la población en estudio de acuerdo con el desenlace hospitalario. (Viene de la página 218)

Variable	Sobrevivientes (n = 232)	Fallecidos (n = 119)	Valor de p
Saturación de oxígeno (%) <sup>a</sup>	88 (84-92)	80 (69-87)	<0,001 <sup>d</sup>
Saturación de oxígeno (CT)			<0,001 <sup>b</sup>
≥90	94 (89,5)	11 (10,5)	
85-89	69 (69,7)	30 (30,3)	
81-84	23 (60,5)	15 (39,5)	
≤80	46 (42,2)	63 (57,8)	
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	10 185 (7395-14 085)	13 220 (8610-16 580)	<0,001 <sup>d</sup>
Leucocitos (CT)			0,031 <sup>c</sup>
<4000	5 (71,4)	2 (28,6)	
4000-10 000	108 (73,5)	39 (26,5)	
>10 000	119 (60,4)	78 (39,6)	
Porcentaje de linfocitos <sup>a</sup>	12 (7-17)	6 (4-10)	<0,001 <sup>d</sup>
TGO (U/L) <sup>a</sup>	55 (38-86)	54 (36-80)	0,676 <sup>d</sup>
TGO (CT)			0,855 <sup>b</sup>
≤40	68 (65,4)	36 (34,6)	
>40	164 (66,4)	83 (33,6)	
TGP (U/L) <sup>a</sup>	69 (37-111)	49,5 (30-80)	0,002 <sup>d</sup>
TGP (CT)			0,071 <sup>b</sup>
≤40	64 (59,3)	44 (40,7)	
>40	168 (69,1)	75 (30,9)	
Creatinina (mg/dL) <sup>a</sup>	1,01 (0,88-1,17)	1,05 (0,84-1,35)	0,147 <sup>d</sup>
Creatinina (CT)			0,334 <sup>b</sup>
≤1	114 (68,7)	52 (31,3)	
<1	118 (63,8)	67 (36,2)	
PRC (mg/dL) <sup>a</sup>	13,9 (8,9-17,7)	16,4 (11-18,5)	0,004 <sup>d</sup>
PRC (CT)			0,017 <sup>b</sup>
≤10	68 (76,4)	21 (23,6)	
>10	164 (62,6)	98 (37,4)	
Dímero D (ug/L) <sup>a</sup>	245 (178-344)	325 (217-1331)	<0,001 <sup>d</sup>
Dímero D (CT)			0,050 <sup>b</sup>
≤500	159 (69,7)	69 (30,3)	
>500	73 (59,4)	50 (40,6)	
LDH (U/L) <sup>a</sup>	704 (532-874)	846 (699-1061)	<0,001 <sup>d</sup>
LDH (CT)			<0,001 <sup>b</sup>
≤720	124 (78,9)	33 (21,1)	
>720	108 (55,7)	86 (44,3)	
Tratamiento con ATB			0,505 <sup>c</sup>
No	8 (80)	2 (20)	
Sí	224 (65,7)	117 (34,3)	
Tratamiento con corticoides			0,314 <sup>b</sup>
No	16 (76,2)	5 (23,8)	
Sí	216 (65,4)	114 (34,6)	
Tratamiento con colchicina			0,025 <sup>b</sup>
No	192 (63,8)	109 (36,2)	
Sí	40 (80)	10 (20)	
Tratamiento con tocilizumab			0,093 <sup>b</sup>
No	208 (64,8)	113 (35,2)	
Sí	24 (80)	6 (20)	
Tratamiento con ivermectina			0,829 <sup>b</sup>
No	147 (66,5)	74 (33,5)	
Sí	85 (65,4)	45 (34,6)	

<sup>a</sup> Mediana y rango intercuartílico, <sup>b</sup> prueba de chi cuadrado, <sup>c</sup> prueba exacta de Fisher, <sup>d</sup> prueba U de Mann-Whitney

CT: categorización de las variables numéricas, HTA: hipertensión arterial, ECV: enfermedad cardiovascular, DM2: diabetes mellitus tipo 2, PRC: patología respiratoria crónica, ERC: enfermedad renal crónica, VM: ventilación mecánica, UCI: unidad de cuidados intensivos, TGO: aspartato aminotransferasa, TGP: alanina aminotransferasa, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa, ATB: antibiótico.

**Tabla 3.** Modelo de regresión crudo y ajustado para los factores predictores de muerte por la COVID-19

Variable	HR crudo (IC 95%)	Valor de p	HR ajustado (IC 95%)	Valor de p
Edad (años)				
18-49	Referencia	-	Referencia	-
50-64	2,79 (1,35-5,74)	0,005	1,92 (0,90-4,07)	0,089
≥65	4,95 (2,46-9,93)	<0,001	3,55 (1,70-7,40)	0,001
Sexo <sup>a</sup>				
Femenino	Referencia	-	-	-
Masculino	0,69 (0,47-1,02)	0,073	-	-
Hospitalización previa <sup>a</sup>	0,73 (0,23-2,30)	0,593	-	-
Ingreso a VM	1,20 (0,80-1,80)	0,358	-	-
Comorbilidades				
Obesidad <sup>a</sup>	1,10 (0,76-1,60)	0,611	-	-
HTA (mmHg)	1,77 (1,21-2,57)	0,004	0,92 (0,56-1,52)	0,752
Enfermedad cardiovascular <sup>a</sup>	1,23 (0,50-3,03)	0,648	-	-
Diabetes mellitus	1,51 (1,03-2,23)	0,038	0,89 (0,53-1,50)	0,676
Enfermedad respiratoria crónica <sup>a</sup>	0,94 (0,59-1,51)	0,806	-	-
Inmunosupresión	1,79 (0,73-4,41)	0,213	-	-
ERC	2,19 (1,23-3,91)	0,009	1,26 (0,67-2,39)	0,473
Enfermedad oncológica	2,21 (1,03-4,77)	0,048	2,12 (0,94-4,80)	0,069
Número de comorbilidades				
≤ 2	Referencia	-	Referencia	-
≥ 3	1,38 (1,17-1,61)	0,001	1,71 (0,86-3,42)	0,125
Saturación de Oxígeno				
≥90	Referencia	-	Referencia	-
85-89	2,50 (1,25-5,00)	0,010	2,20 (1,07-4,51)	0,032
81-84	3,34 (1,52-7,28)	0,003	2,54 (1,14-5,70)	0,023
≤80	5,25 (2,76-9,97)	<0,001	4,07 (2,10-7,88)	<0,001
Análisis de laboratorio				
TGO (U/L) <sup>a</sup>				
≤40	Referencia	-	-	-
>40	0,91 (0,61-1,34)	0,635	-	-
TGP (U/L)				
≤40	Referencia	-	Referencia	-
>40	0,65 (0,44-0,94)	0,027	0,79 (0,52-1,20)	0,269
Creatinina (mg/dL)				
≤1	Referencia	-	-	-
>1	1,29 (0,89-1,85)	0,182	-	-
PCR (mg/dL) <sup>a</sup>				
≤10	Referencia	-	-	-
>10	1,48 (0,92-2,34)	0,110	-	-
Dímero D (ug/L) <sup>a</sup>				
≤500	Referencia	-	-	-
>500	1,43 (0,99-2,06)	0,060	-	-
LDH (U/L)				
≤720	Referencia	-	Referencia	-
>720	2,23 (1,49-3,34)	<0,001	2,08 (1,34-3,22)	0,001
Leucocito células/mm <sup>3</sup> <sup>a</sup>				
4000 – 10 000	Referencia	-	-	-
≤4000	0,96 (0,23-4,01)	0,966	-	-
≥10 000	1,43 (0,97-2,10)	0,075	-	-
Tratamiento				
Antibiótico <sup>a</sup>	0,92 (0,23-3,75)	0,914	-	-
Corticoides <sup>a</sup>	0,88 (0,36-2,16)	0,781	-	-
Colchicina	0,46 (0,25-0,90)	0,024	0,46 (0,23-0,91)	0,025
Ivermectina <sup>a</sup>	0,91 (0,63-1,33)	0,678	-	-
Tocilizumab	0,35 (0,15-0,81)	0,015	0,54 (0,23-1,28)	0,165

<sup>a</sup> Variables que no ingresaron al modelo de regresión ajustado debido a que mostraron un valor  $p > 0,05$  en el modelo de regresión crudo. La proporcionalidad del modelo multivariado tuvo un valor de  $p = 0,093$ .

HR: cociente de riesgo instantáneo, VM: ventilación mecánica, HTA: hipertensión arterial, ERC: enfermedad renal crónica, TGP: alanina aminotransferasa, LDH: lactato deshidrogenasa.

de  $p = 0,093$  para la evaluación del modelo multivariado. La Figura 1 representa la función de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier para las variables que resultaron asociados en el análisis de regresión ajustado.

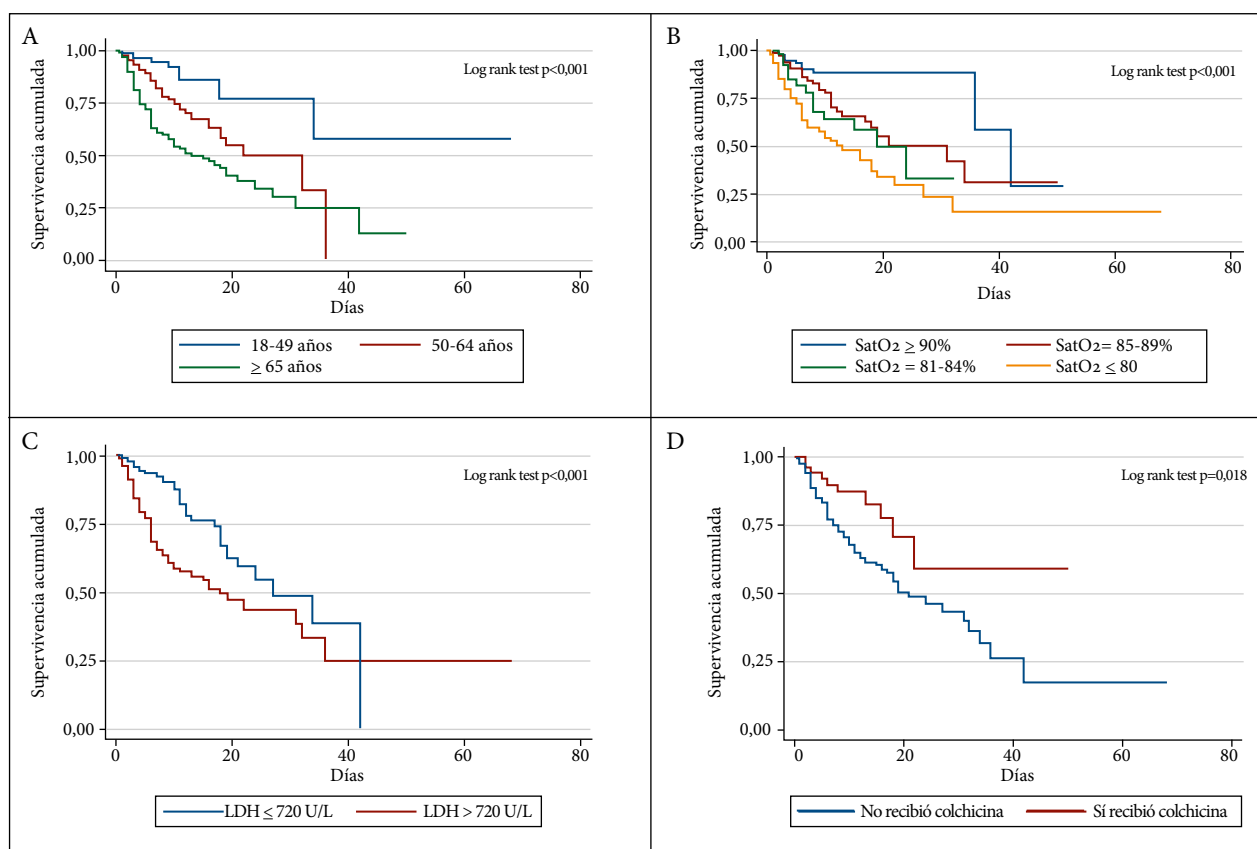
## DISCUSIÓN

Un tercio de los participantes fallecieron durante el periodo de estudio y aproximadamente la quinta parte de ellos necesitaron ventilación mecánica. Los factores de riesgo con mayor impacto en la mortalidad intrahospitalaria fueron edad superior a 65 años, saturación de oxígeno menor de 90% y elevación del lactato deshidrogenasa. La administración de colchicina tuvo como resultado un menor riesgo de muerte.

La mortalidad hallada en este estudio (32,9%) fue superior a la observada en otros reportes de países con ingresos económicos medios y altos (6,3% - 21%)<sup>(11-12)</sup>. Esto probablemente se deba a que en estos países los sistemas de salud estuvieron más preparados para enfrentar la pandemia, con un mayor número de camas de cuidados intensivos, personal de salud y tratamiento médico (principalmente oxígeno medicinal), así como protocolos de atención estándares y actuali-

zados. Asimismo, la mortalidad reportada en dos hospitales de la capital peruana (36,9% - 52,3%) superaron la de este estudio, así como la total de tres hospitales al norte del país (60,2%)<sup>(9,13-14)</sup>. Otra diferencia importante fue la mortalidad de los pacientes que ingresaron a cuidados intensivos en un hospital de Lima (73,9%) y en tres de Lambayeque (81,3%) en comparación con la de este estudio (36,2%)<sup>(9,13-14)</sup>.

Estas diferencias, incluso a nivel departamental, probablemente se deban al nivel de preparación del sistema sanitario regional, así como a la idiosincrasia en cada región del Perú, lo que originó diferentes respuestas a las medidas de cuarentena aplicadas por el gobierno central, de tal modo que, a pesar de que la propagación del virus ocurrió en todo el territorio peruano, cada región presentaba diferentes curvas de contagio, siendo un poco más tardía en la zona sur del país. Esto proporcionó un mayor tiempo para prepararse, así como para elaborar y actualizar los protocolos de manejo de pacientes con la COVID-19, a esto se suma que muchos pacientes recibieron terapias que estaban en investigación para la COVID-19 (corticoides, tocilizumab, pronación temprana) y este uso puede no haber sido similar en todos los hospitales peruanos. Probablemente estas medidas se reflejen en el bajo porcentaje de mortalidad que se reporta.



**Figura 1.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la categoría de edad (A), la saturación de oxígeno (B), el lactato deshidrogenasa (C) y el tratamiento con colchicina (D).



Por otro lado, la proporción de pacientes que ingresaron a la UCI fue menor a lo descrito en otros estudios (14,2% en Nueva York; 19,4% en Detroit; 20,5% en Genua), pero superior a lo observado en un hospital de Lima (10,2%)<sup>(12,14-16)</sup>. Estas diferencias probablemente se deban a los limitados recursos disponibles en los hospitales peruanos. Para el 8 de marzo del 2020 fecha en la que se presentó el caso «cero» en Perú solo se contaban con aproximadamente 300 camas en UCI<sup>(17)</sup>. A pesar de que se hicieron los esfuerzos por cubrir este gran déficit, estos no fueron suficientes para atender el gran volumen de pacientes que requerirían atención en cuidados intensivos.

Se observa que la proporción de pacientes que ingresaron con saturación de oxígeno menor de 90%, fue superior a lo descrito en dos hospitales públicos de referencia nivel III de Lima, Perú (64,5% en el Hospital Cayetano Heredia y 34,4% en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins)<sup>(14,18)</sup>. Al igual que en otros estudios, la saturación de oxígeno menor de 90% se asoció a un mayor riesgo de muerte, principalmente cuando la saturación de oxígeno fue inferior a 80%. Esta elevada proporción de hipoxemia al ingreso refleja el precario sistema de monitoreo prehospitalario, y la falta de adherencia al algoritmo de manejo de infección por la COVID-19 en el primer nivel de atención, donde se resalta la utilidad de la saturación de oxígeno<sup>(19)</sup>.

En este estudio el tratamiento con colchicina resultó ser un factor asociado a mayor supervivencia, y aunque el pequeño número de participantes no permite conclusiones definitivas, la experiencia clínica inicial en este hospital mostró que la evolución y pronóstico mejoraba en aquellos que recibían este tratamiento; estos datos son similares a los resultados de estudios de cohorte y ensayos clínicos que muestran que el tratamiento con colchicina podría mejorar los resultados en pacientes con la COVID-19<sup>(20-21)</sup>. Se postula que la colchicina podría poseer un efecto inhibitorio en la activación, desestabilización y degradación de los inflamomas, y un potencial efecto antiviral que podría ser secundario a la inhibición de la polimerización de microtúbulos<sup>(22-23)</sup>. Una revisión sistemática y metaanálisis de cuatro estudios publicados, reporta una *odds ratio* para mortalidad de 0,28 (IC 95%: 0,18-0,44) que sugieren un beneficio importante en la supervivencia<sup>(23)</sup>. A pesar de que esta revisión sistemática tiene serias deficiencias metodológicas y se debe ser cauteloso con sus resultados, da pie para proponer la realización de ensayos clínicos aleatorizados y con un buen diseño metodológico, para poder demostrar este potencial efecto.

A pesar de los resultados contradictorios en algunos ensayos clínicos randomizados de tocilizumab en la COVID-19<sup>(24-27)</sup>, el tratamiento con tocilizumab del presente estudio mostró un efecto protector, pero no estadísticamente significativo en la regresión ajustada. Si bien el número de sujetos que lo recibieron fue reducido (30 pacientes), estos hallazgos coinciden con el reporte preliminar del ensayo clínico RECOVERY que incluyó a 4116 participantes, lo cual demostró que aquellos pacientes que recibieron tocilizumab tuvieron menos riesgo de fallecer: *rate ratio* 0,86 (IC 95%: 0,77-0,99), este beneficio fue observado

en todos los subgrupos y principalmente en aquellos que recibieron adicionalmente corticoides<sup>(26)</sup>. Estos hallazgos se suman a lo reportado en el ensayo clínico REMAP-CAP, donde el tratamiento con tocilizumab en pacientes críticamente enfermos con la COVID-19 mejoró la supervivencia<sup>(27)</sup>.

Estos hallazgos deben interpretarse con cautela. La principal limitación del estudio fue su naturaleza retrospectiva, por lo que no fue posible examinar todas las características clínicas (peso, índice de masa corporal, estado nutricional previo a la hospitalización, etc.) o antecedentes (consumo de tabaco, alcohol, actividad física, etc.), debido a que en la mayoría de los pacientes estos datos no se registraron al ingreso hospitalario. Por otro lado, hubo factores laboratoriales no medidos (troponina, interleucina 6, procalcitonina, creatina fosfoquinasa total y miocárdica). Para futuros reportes es necesario disponer de una ficha única de registro de pacientes diagnosticados con la COVID-19 en la que se incluyan todos estos datos. Además, el estudio se realizó en solo una institución de salud, en consecuencia, los resultados no son extrapolables a la población general, y ello se refleja en que los resultados obtenidos difieren de otras investigaciones realizadas en el Perú, por lo cual se hacen necesarios estudios prospectivos con la inclusión de una mayor cantidad de pacientes, que sean multicéntricos y que cuenten con información más detallada. Por último, es posible que muchos de los participantes se hayan automedicado antes de su ingreso al hospital, lo cual podría cambiar la historia natural de la enfermedad y algunos marcadores de laboratorio debido a los efectos adversos de la automedicación.

En conclusión, este estudio describe que la mayoría de los pacientes hospitalizados eran varones, las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad, hipertensión y diabetes, y un tercio de los pacientes hospitalizados fallecieron. Los principales factores de riesgo de mortalidad por la COVID-19 fueron la edad, ser mayor de 65 años, y las alteraciones clínicas al ingreso hospitalario, como la elevación del lactato deshidrogenasa y la saturación de oxígeno menor de 90%, en especial cuando esta era menor de 80%. El reconocimiento temprano de estos factores de riesgo puede ayudar a identificar a los pacientes con un mal pronóstico en una etapa temprana del curso de la enfermedad e implementar mejores estrategias que podrían reducir la mortalidad relacionada con la COVID-19. Se debe considerar que probablemente el patrón de comportamiento de la COVID-19 en el Perú es diferente en cada región, en base a ello las estrategias de salud pública que se apliquen deberían adecuarse a la realidad de cada una de estas.

**Contribuciones de los autores:** MHZ y CCC concibieron la idea de investigación, redactaron el artículo y realizaron el análisis e interpretación de los datos. FBS, RFP y LBR participaron en la recolección de datos y redacción del artículo. VABZ participó en el análisis e interpretación de datos, asesoría estadística y técnica, así como en la revisión crítica del artículo. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

**Financiamiento:** El estudio fue autofinanciado.

**Conflicto de interés:** Los autores niegan tener conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdullahi IN, Emeribe AU, Mustapha JO, Fasogbon SA, Ofor IB, Opeyemi IS, *et al.* Exploring the genetics, ecology of SARS-COV-2 and climatic factors as possible control strategies against COVID-19. *Infez Med* 2020; Ahead Of Print1;28(2):166-173.
2. WHO. director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2020 [citado el 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Centro John Hopkins de Ciencias e Ingeniería de Sistemas. [Internet] Baltimore 2021 [citado el 30 de marzo del 2021]. Mapa interactivo: la pandemia de coronavirus en tiempo real 2021; Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
4. W Gianella C, Iguíñiz-Romero R, Romero MJ, Gideon J. Good Health Indicators are Not Enough: Lessons from COVID-19 in Peru. *Health Hum Rights*. 2020;22(2):317-319.
5. Gestión. [Internet]. Lima 2020 [citado el 30 de enero del 2021]. Disponible en: <https://gestion.pe/peru/minsa-hay-deficit-de-24000-profesionales-de-la-salud-para-enfrentar-pandemia-noticia/>.
6. Salomaa S, Bouffler SD, Atkinson MJ, Cardis E, Hamada N. Is there any supportive evidence for low dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia? *Int J Radiat Biol*. 2020;96(10):1228-1235. doi: 10.1080/09553002.2020.1786609.
7. Diaz JV, Riviello ED, Papali A, Adhikari NKJ, Ferreira JC. Global Critical Care: Moving Forward in Resource-Limited Settings. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):3. doi: 10.5334/aogh.2413.
8. Seguro Social de Salud del Perú [Internet] Lima: EsSalud; 2020 [citado el 21 de enero del 2021]. Disponible en: <http://noticias.essalud.gob.pe/?inno-noticia=essalud-amplia-servicios-y-potencia-equipamiento-para-atencion-covid-19-en-tacna>.
9. Díaz-Vélez C, Urrunaga-Pastor D, Romero-Cerdán A, Peña-Sánchez E, Fernández JL, Cossio JD, *et al.* Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study [version 1; peer review: awaiting peer review]. *F1000Research* 2021;10:224. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.51474.1>.
10. Seguro Social de Salud [Internet] Lima: EsSalud; 2019 [Citado el 21 de enero del 2021]. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/essalud-implementa-historia-clinica-digital-para-atencion-de-asegurados/>.
11. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRE, Florêncio RS, Moreira TMM, Pereira MLD. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e123. doi: 10.1017/S0950268820001405.
12. Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
13. Rodríguez-Zúñiga MJM, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo VH, Charaja-Coata KS, Becerra-Bonilla WS, Cueva-Tovar K, *et al.* Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. *Acta Med Peru*. 2020;37(4):437-46. doi: 10.35663/amp.2020.374.1676.
14. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, *et al.* Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244171. doi: 10.1371/journal.pone.0244171.
15. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, *et al.* Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2012270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270.
16. Vena A, Giacobbe DR, Di Biagio A, Mikulska M, Taramasso L, De Maria A, *et al.* GECOVID study group. Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1537-1544. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.049.
17. Giraldo EB. COVID-19 in Peru. *Indian J Psychiatry*. 2020;62(Suppl 3):S498-S501. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_1045\_20.
18. Benites-Goni H, Vargas-Carrillo E, Peña-Monge E, Taype-Rondan A, Arróspinde-Mormontoy D, Castillo-Córdova M, *et al.* Características clínicas, manejo y mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital de referencia en Lima, Perú. Preprint [Internet] 2020 [citado el 21 de enero 2021]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/905/1266>.
19. Organización Panamericana de la Salud. Algoritmo de manejo de pacientes con sospecha de infección por COVID-19 en el primer nivel de atención y en zonas remotas de la Región de las Américas, 2020 [Internet]. Washington: OPS; 2020 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52501>.
20. Sandhu T, Tieng A, Chilimuri S, Franchin G. A Case Control Study to Evaluate the Impact of Colchicine on Patients Admitted to the Hospital with Moderate to Severe COVID-19 Infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;27:8865954. doi: 10.1155/2020/8865954.
21. Deftereos SG, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Angelidis C, Giotaki SG, *et al.* The Greek study in the effects of colchicine in COVID-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(1):42-45. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.002.
22. Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use. *Curr Pharmacol Rep*. 2020; 18:1-9. doi: 10.1007/s40495-020-00225-6.
23. Vrachatis DA, Giannopoulos GV, Giotaki SG, Raisakis K, Kossyvakis C, Iliodromitis KE, *et al.* Impact of colchicine on mortality in patients with COVID-19. A meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2021; 6:S1109-9666(20)30285-2. doi: 10.1016/j.hjc.2020.11.012.
24. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, *et al.* Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
25. Salama C, Mohan SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. Reply. *N Engl J Med*. 2021 3:10.1056/NEJMc2100217#sa2. doi: 10.1056/NEJMc2100217.
26. Horby W, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Koshy T, *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. [version 1; peer review: awaiting peer review]. *MedRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>.
27. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 *NEJMoa2100433*. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.