

ARTÍCULO ORIGINAL

FACTORES ASOCIADOS A LETALIDAD POR COVID-19 EN UN HOSPITAL DE LA REGIÓN CAJAMARCA EN PERÚ

Walter Anyaypoma-Ocón^{1,a}, Sandra Ñuflo Vásquez^{1,b},
Hugo Cesar Bustamante-Chávez^{2,c}, Edyson Sedano-De la Cruz^{3,4,d},
Víctor Zavaleta-Gavidia^{5,e}, Yolanda Angulo-Bazán^{6,f}

¹ Oficina de Epidemiología. Dirección Regional de Salud Cajamarca (DIRESA Cajamarca), Cajamarca, Perú.

² Hospital Simón Bolívar, Cajamarca, Perú.

³ Universidad Privada del Norte, Cajamarca, Perú.

⁴ Hospital II Cajamarca. Seguro Social de Salud (EsSalud), Cajamarca, Perú.

⁵ Universidad Nacional de Cajamarca. Facultad de Medicina Humana, Cajamarca, Perú.

⁶ Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT). Instituto Nacional de Salud (INS), Lima, Perú.

^a Lic. Enfermería, especialista en epidemiología; ^b obstetra, maestro en Salud Pública; ^c médico-cirujano especialista en Medicina Interna; ^d médico-cirujano; ^e médico-cirujano especialista en epidemiología, maestro en Salud Pública; ^f médico cirujano.

RESUMEN

Objetivo. Identificar las características clínicas y epidemiológicas relacionadas a la letalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, durante junio-agosto de 2020. **Materiales y métodos.** Cohorte retrospectiva, con información recolectada de historias clínicas y sistemas oficiales de vigilancia epidemiológica (NOTIWEB, SISCOVID y SINADEF), sobre pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19. Se recolectó información sobre factores sociodemográficos y clínicos, considerando como desenlace el egreso (fallece/sobrevive) y los días de hospitalización. **Resultados.** La tasa de letalidad intrahospitalaria fue 39,6%, encontrándose diferencias significativas entre el tiempo de hospitalización y la condición de egreso en las personas mayores de 60 años ($p < 0,001$). La edad mayor de 60 años (HR: 2,87; IC95%: 1,76-4,68,) solicitud de cama UCI no atendida (HR: 3,49; IC95%: 2,02-6,05), saturación de oxígeno menor a 80% al ingreso (HR: 2,73; IC95%: 1,35-5,53) y el uso de ivermectina (HR: 1,68; IC95% 1,06-2,68) fueron factores asociados a letalidad. El modelo de Machine Learning (ML) elegido consideró que las variables con mayor importancia fueron la saturación de oxígeno, la edad mayor de 60 años, tiempo de hospitalización y tiempo de síntomas. **Conclusión.** Los factores que podrían incrementar la letalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 fueron la edad, saturación de oxígeno menor a 80%, uso de ivermectina en la terapéutica hospitalaria y la solicitud no atendida de camas UCI. Futuros estudios con una mejor representatividad podrían confirmar estas posibles relaciones a nivel regional o nacional.

Palabras clave: COVID-19; Hospitalización; Mortalidad; Hipertensión; Obesidad; Ivermectina; Hipoxia; Terapéutica; Unidades de Cuidados Intensivos; Registros Médicos. (Fuente: DeCS).

FACTORS ASSOCIATED WITH COVID-19 LETHALITY IN A HOSPITAL IN THE CAJAMARCA REGION IN PERU

ABSTRACT

Objective. To identify the clinical and epidemiological characteristics related to lethality in patients hospitalized for COVID-19 at the Simón Bolívar Hospital in Cajamarca, during June-August 2020. **Materials and Methods.** This was a retrospective cohort, that used information collected from clinical records and official epidemiological surveillance systems (NOTIWEB, SISCOVID and SINADEF), on hospitalized patients with confirmed COVID-19 diagnosis. Information was collected on sociodemographic and clinical factors, considering discharge (death/survival) and days of hospitalization as outcomes. **Results.** The in-hospital fatality rate was 39.6%, and significant differences were found between hospitalization time and status at discharge in people over 60 years of age ($p < 0.001$). Age older than 60 years (HR: 2.87; 95% CI: 1.76-4.68,) unattended ICU bed request (HR: 3.49; 95% CI: 2.02-6.05), oxygen saturation less than 80% at admission (HR: 2.73; 95% CI: 1.35-5.53) and the use of ivermectin (HR: 1.68; 95%CI 1.06-2.68) were factors associated with lethality. The chosen ML model considered that the most important variables were oxygen saturation, age over 60 years, time of hospitalization and time of the onset of symptoms. **Conclusion.** The factors that could increase lethality in patients hospitalized for COVID-19 were age, oxygen saturation less than 80%, use of ivermectin as part of hospital treatment and unattended request for ICU beds. Future studies with better representativeness could confirm these possible relationships at the regional or national level.

Keywords: COVID-19; Hospitalization; Case Fatality Rate; Hypertension; Obesity; Ivermectin; Hypoxia; Therapeutics; Intensive Care Units; Medical Records (Source: MeSH).

Citar como: Anyaypoma-Ocón W, Ñuflo Vásquez S, Bustamante-Chávez HC, Sedano-De la Cruz E, Zavaleta-Gavidia V, Angulo-Bazán Y. Factores asociados a letalidad por COVID-19 en un hospital de la región Cajamarca en Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(4):501-11. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.8892>.

Correspondencia: Yolanda Angulo Bazán; yangulo@ins.gob.pe

Recibido: 08/07/2021
Aprobado: 09/12/2021
En Línea: 22/12/2021

INTRODUCCIÓN

COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) es el nombre asignado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a la enfermedad producida por un tipo de coronavirus denominado SARS-CoV-2⁽¹⁾, y que fue declarada oficialmente como una pandemia desde marzo de 2020⁽²⁾. Una de las características que más destaca en esta enfermedad es su alta transmisibilidad, con un número básico de reproducción (R_0) alto que oscila entre 2,2 y 3,5, lo que explica su rápida propagación alrededor del mundo⁽³⁾.

Al mismo tiempo, el curso clínico de esta enfermedad representa un desafío para los sistemas sanitarios. El mismo agente infeccioso puede provocar en los seres humanos, un cuadro asintomático, leve/moderado; una presentación severa con requerimientos de ventilación mecánica, camas en unidades de cuidados intensivos, y finalmente, la muerte⁽⁴⁾. En ese sentido, es importante conocer qué tipo de factores podrían influenciar en la presentación clínica y en la posibilidad de morir, entre los pacientes con COVID-19. La mayoría de los estudios al respecto coinciden en que la presencia de algunas comorbilidades (hipertensión arterial o diabetes tipo 2; enfermedad renal crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la edad y algunos parámetros de laboratorio están relacionados con la posibilidad de morir por COVID-19⁽⁵⁾.

Perú es uno de los países más afectados por la pandemia por COVID-19, y uno de los que mayor exceso de mortalidad ha reportado a nivel mundial⁽⁶⁾. Si bien hay estudios previos que han intentado estudiar factores asociados con la letalidad en casos de COVID-19 en Perú⁽⁷⁻⁹⁾, y algunos ejemplos en países de Asia⁽¹⁰⁾, es necesario realizar o ampliar los estudios en otras regiones, considerando el contexto geográfico y la medición de aspectos operativos, debido a que la capacidad hospitalaria en las regiones es mucho menor comparada con la capital del país⁽¹¹⁾.

La región Cajamarca reporta al 23 de junio de 2021, 61613 casos, con una tasa de mortalidad de 266,9 por cada 100 000 habitantes y una letalidad de 6,3%⁽¹²⁾. Asimismo, es el segundo departamento de la región norte con el mayor porcentaje de exceso de mortalidad (72,5%), solo superado por Tumbes (87,5%)⁽¹³⁾. Por ende, el objetivo de esta investigación fue identificar las características clínicas y epidemiológicas relacionadas con la letalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, durante junio-agosto de 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y Tipo de estudio

Investigación cuantitativa de tipo observacional, de cohorte retrospectiva, analítico, en los pacientes dados de alta o fallecidos tras ser hospitalizados por infección confirmada por SARS-CoV-2 en el Hospital Simón Bolívar, durante el periodo comprendido entre el 01 de junio al 31 de agosto de 2020.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio: la región Cajamarca tuvo una de las mayores tasas de exceso de mortalidad durante la primera ola de la pandemia por COVID-19.

Principales hallazgos: la edad mayor a 60 años, hipertensión arterial, saturación de oxígeno menor de 80% al ingreso, uso de ivermectina en el esquema terapéutico hospitalario y la solicitud de cama UCI no atendida, aumentaron el riesgo de letalidad en pacientes COVID-19.

Implicancias: reconocer oportunamente los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos pueden ayudar a determinar el pronóstico de los pacientes, e implementar estrategias para reducir el riesgo de muerte.

Población y muestra

El Hospital II-E Simón Bolívar (HSB), de la Red de Salud Cajamarca, fue declarado Hospital COVID de Cajamarca desde abril de 2020, por lo que amplió su capacidad instalada para la atención de los pacientes afectados por esta enfermedad, desde el diagnóstico, suministro de oxígeno medicinal, hospitalización, unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica.

La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes hospitalizados en el HSB entre el 1 de junio al 31 de agosto de 2020. Se seleccionaron los registros de personas con edad mayor o igual a 14 años, que fueron ingresados a hospitalización con infección confirmada por SARS-CoV-2 mediante un resultado positivo de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) de una muestra nasofaríngea, o un resultado positivo de pruebas serológicas rápidas (inmunocromatografía de flujo lateral). Los criterios de exclusión fueron: (a) registros incompletos acorde a las variables de estudio; (b) mujeres embarazadas; (c) pacientes referidos hacia otro hospital, y (d) pacientes con estancia hospitalaria menor a 24 h.

La recolección de datos fue realizada retrospectivamente a partir de los registros de las historias clínicas, en los que se encontró 248 historias del periodo de estudio. Estos registros fueron complementados con la información registrada en sistemas de vigilancia epidemiológica oficiales. Finalmente, bajo los criterios de selección antes mencionados, se incluyeron 225 historias clínicas, mediante una selección no probabilística de tipo censal.

De manera similar a la investigación de Hueda-Zavaleta *et al.*⁽⁹⁾, se procedió a realizar el cálculo de la potencia estadística del estudio, considerando la saturación de oxígeno (SatO₂) como variable independiente. En la mencionada investigación, el 57,8% de las personas con SatO₂ < 80% falleció y se reportó una

relación de no expuestos/expuestos de 2,22. Con esta información, asumiendo un nivel de confianza del 95% y 225 participantes, se halló un poder estadístico de 81,8%.

Variables de estudio

Como variables independientes, se extrajo información sociodemográfica: edad, sexo, estado civil, grado de instrucción, seguro de salud, provincia y distritos de procedencia; comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, e infección por el virus de inmunodeficiencia humana-VIH; clínica: sintomatología, saturación de oxígeno al ingreso, automedicación, ingreso a UCI, ventilación mecánica, tratamiento recibido, y solicitud de cama UCI no atendida, definida como la presencia en la historia clínica de respuesta del servicio de UCI informando de la no disponibilidad de camas para el paciente evaluado. También se evaluó el estado nutricional de los pacientes mediante el índice de masa corporal (IMC), categorizándose de la siguiente manera: normal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$); sobrepeso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$); obesidad grado I ($30 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 35 \text{ kg/m}^2$); obesidad grado II ($35 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 40 \text{ kg/m}^2$), y obesidad grado III ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Asimismo, se informó sobre variables temporales como tiempo de hospitalización, tiempo de síntomas, tiempo de permanencia en UCI-ventilación mecánica.

La variable dependiente fue la letalidad por COVID-19, operacionalizada como: sobreviviente (alta) o fallecido. Para motivos de análisis de supervivencia, se consideró como tiempo cero el ingreso a la hospitalización, y el seguimiento se dio como finalizado en dos situaciones: a) cuando ocurre el evento de interés (fallecimiento hospitalario) o b) cuando el paciente es dado de alta de la hospitalización (sobrevive).

Para el recojo de información, inicialmente se elaboró una ficha de recolección de datos, donde se recolectó la mayoría de información necesaria. Como complemento, y para corroborar algunos datos epidemiológicos, se utilizaron otros sistemas de notificación como el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (NOTIWEB); el Sistema Integrado para COVID-19 (SISCOVID) y el Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF). Toda la información se consolidó en una base de datos elaborada en Microsoft Excel 2019[®].

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos y gráficos fueron generados y trazados utilizando el programa Stata Statistical Software: Release 16 (StataCorp, 2019[®]). Las variables continuas y categóricas se resumen como frecuencias, porcentajes y medianas con rangos intercuartílicos (Q1-Q3). Se realizó un análisis bivariado entre las variables independientes y la variable dependiente, mediante el uso de pruebas de hipótesis (prueba de chi cuadrado, prueba exacta de Fisher o prueba de Mann-Whitney). Se ejecutó un análisis multivariado utilizando el modelo de riesgos

proporcionales de Cox, calculando *hazard ratios* (HR) crudos y ajustados, y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Para la elaboración del modelo se optó por categorizar algunas variables cuantitativas (*dummies*) utilizando algunos puntos de corte (edad mayor de 60 años, siete días de tiempo de síntomas, $IMC \geq 30$ para obesidad, $IMC \geq 25$ para sobrepeso y saturación de oxígeno: $\geq 90\%$, 85%-89%, 80%-84%, $< 80\%$). Para ingresar al modelo ajustado, se consideraron las variables que tuvieron un valor $p < 0,05$ en el modelo crudo. Se evaluó el supuesto de proporcionalidad mediante residuos de Schoenfeld. Posterior a ello, se elaboraron gráficos de Kaplan-Meier y se aplicó el *log-rank test* en las variables que fueron estadísticamente significativas en el modelo ajustado.

Adicionalmente, se evaluaron algoritmos supervisados de clasificación utilizando *machine learning* (ML) para establecer la importancia de los factores estudiados en el desenlace de estudio. En primer lugar, se utilizó un modelo de regresión logística (RL) y de *decision tree* (DT), en los que se evaluó el área bajo la curva (AUC) como indicador de desempeño de los modelos iniciales. Se utilizaron métodos de *ensemble learning* en el modelo con mejor desempeño, así como una optimización de hiperparámetros mediante *Grid search*. Con el modelo final optimizado, se procedió a realizar una evaluación de importancia de atributos (*feature importance*), con el que se evidenció que factores son los más importantes en la predicción de la clasificación según la variable de letalidad por COVID-19. Estos modelos se realizaron con ayuda de Google Colab[®], utilizando las librerías *pandas*, *numpy*, *sklearn* y *matplotlib* con lenguaje de programación *python*.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en investigación del Hospital Regional Docente Cajamarca, mediante Carta R034-2020-GRC/DRS/HRCAJ-UAD. Asimismo, fue registrado en la plataforma PRISA del Instituto Nacional de Salud (https://www.ins.gob.pe/prisa/ver_investigacion.aspx?FE456A89-5065-42F7-9E51-82983BE4F019) en estricto cumplimiento de la normatividad vigente.

RESULTADOS

Se incluyeron registros de 225 pacientes con diagnóstico confirmatorio de COVID-19, ya sea por RT-PCR ($n=4$) o por prueba serológica ($n=221$). Se encontró que las personas evaluadas tuvieron una mediana de edad de 59 (48-72) años y se evidenció diferencias significativas entre las edades de los pacientes que fallecieron y quienes sobrevivieron ($p < 0,001$). Se tuvo un 66,2% de pacientes de sexo masculino, un 63,1% de personas solteras y un 41,3% con secundaria completa (Tabla 1). El 80,3% de los casos residía en el distrito de Cajamarca. El 61,8% de hospitalizados tuvo, por lo menos, una comorbilidad, siendo las más frecuentes: obesidad en cualquier grado (39,1%),

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Simón Bolívar (Cajamarca). Junio-agosto, 2020

Características	Sobrevive (n=136)	Fallece (n=89)	Valor de p
Edad (años) *	54 (43,5-63,5)	70 (58-78)	<0,001 ^a
<18	0 (0,0)	1 (100,0)	
18-40	28 (84,8)	5 (15,1)	
41-60	66 (75,9)	21 (24,1)	<0,001 ^b
>60	42 (40,3)	62 (59,6)	
Sexo			
Femenino	48 (63,2)	28 (36,8)	
Masculino	88 (59,1)	61 (40,9)	0,568 ^c
Estado civil			
Soltero	84 (59,1)	58 (40,8)	
Casado	38 (57,6)	28 (42,4)	
Conviviente	2 (100,0)	0 (0,0)	
Viudo	1 (25,0)	3 (75,0)	0,020 ^c
Divorciado	1 (100,0)	0 (0,0)	
No refiere	10 (100,0)	0 (0,0)	
Grado de instrucción			
Sin instrucción	12 (46,1)	14 (53,9)	
Primaria	27 (46,5)	31 (53,5)	
Secundaria	72 (77,4)	21 (22,5)	<0,001 ^b
Superior universitaria	15 (71,4)	6 (28,6)	
No refiere	10 (37,0)	17 (63,0)	
Seguro de salud			
Ministerio de Salud	117 (59,7)	79 (40,3)	
Seguro Social de Salud	14 (60,9)	9 (39,1)	
Policía Nacional del Perú	1 (100,0)	0 (0,0)	0,894 ^c
No refiere	4 (80,0)	1 (20,0)	

(*) Mediana (rango intercuartil). EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

^a Prueba U de Mann-Whitney; ^b Prueba chi cuadrado; ^c Prueba exacta de Fisher.

hipertensión arterial (27,6%), y diabetes tipo 2 (19,6%). Además, los signos y síntomas más frecuentemente encontrados fueron disnea (77,8%), tos (67,1%), malestar general (53,3%), fiebre (36,0%), y dolor de garganta (21,3%) (Tabla 2).

Se encontraron 89 casos de fallecimientos hospitalarios por COVID-19, lo que representa una tasa de letalidad del 39,6%. Se encontró una mediana de tiempo de síntomas al ingreso de 9 (6-11) días en la totalidad de pacientes; mientras que la mediana fue de 9 (7-11) días, en los que sobrevivieron, y 8 (5,5-11) días en los que fallecieron, sin diferencias significativas entre estos grupos.

En un 34,7% se reportó automedicación, donde se destaca el consumo de antibióticos (27,1%) e ivermectina (18,7%). El 9,8%

de los hospitalizados pasó a UCI, y 10,2% utilizó ventilación mecánica. Dentro de los esquemas terapéuticos, casi todos los pacientes recibieron antibióticos, enoxaparina, y corticoides, en menor medida, ivermectina.

La mediana del tiempo de hospitalización fue de 6 (3-12) días, encontrándose diferencias significativas entre quienes fallecieron y quienes sobrevivieron ($p < 0,001$). Adicionalmente, también se encontraron diferencias significativas entre las medianas del tiempo de permanencia en UCI, entre pacientes fallecidos y quienes sobrevivieron ($p = 0,009$), encontrándose en el primer grupo una mediana de 3,5 (3-22) días.

En el análisis bivariado se evidenciaron diferencias significativas entre el desenlace de estudio y la edad ($p < 0,001$), grado de instrucción ($p = 0,020$), estado civil ($p = 0,020$), presencia de hipertensión arterial ($p = 0,014$), la SatO₂ al ingreso ($p < 0,001$), ingreso a UCI ($p = 0,001$), ventilación mecánica ($p = 0,001$), solicitud de ingreso a UCI no atendida ($p < 0,001$), así como el uso de ivermectina y corticoides durante la hospitalización ($p = 0,038$ y $0,031$, respectivamente). No se evidenció relación estadísticamente significativa con el estado nutricional ni con sus variables *dummy* (obesidad o sobrepeso) (Tabla 2).

En el modelo de riesgos proporcionales de Cox, al realizar el análisis crudo se encontró asociación estadísticamente significativa con la edad mayor de 60 años, hipertensión arterial, haber tenido una solicitud de cama UCI no atendida, saturación de oxígeno al ingreso menor de 80%, y uso de ivermectina como tratamiento hospitalario. Al calcular los *Hazard ratios* (HR) ajustados, la hipertensión arterial dejó de tener una asociación estadística con la letalidad ($p = 0,230$). En la evaluación del supuesto de proporcionalidad se encontró que todos los factores y el modelo global tenían valores p mayores a 0,05 (Tabla 3).

Se encontró diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia de las variables asociadas con letalidad mediante HRs ajustados, mediante *log-rank test*: edad ($p < 0,001$), solicitud de UCI no atendida ($p > 0,001$), saturación de oxígeno al ingreso ($p > 0,001$) y uso de ivermectina en hospitalización ($p = 0,014$) (Figura 1).

Al aplicar modelos supervisados de ML se evidenció que el modelo de RL obtuvo un AUC de 0,765, mientras que el modelo de DT mostró un AUC de 0,99. Por ende, se buscó la optimización de este último modelo utilizando el *Random Forest Classifier* como método de ensemble mediante *bagging*; así como la optimización de hiperparámetros mediante *Grid Search*. Este modelo optimizado obtuvo un AUC de 1,000. Al realizar la evaluación de importancia de atributos, la saturación de oxígeno al ingreso fue el factor de mayor importancia; seguido del tiempo de hospitalización, tiempo de síntomas al ingreso, edad mayor de 60 años y el número de comorbilidades (Figura 2).

DISCUSIÓN

Los 225 pacientes de esta cohorte abarcan a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Simón Bolívar

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Hospital Simón Bolívar. Cajamarca. Junio-agosto 2020

Características	Sobrevive N (%)	Fallece N (%)	Valor de p
Sintomatología			
Disnea	100 (57,1)	75 (42,9)	0,071
Tos	97 (64,2)	54 (35,8)	0,111
Malestar general	76 (63,3)	44 (36,7)	0,412
Fiebre	56 (69,1)	25 (30,9)	0,048
Dolor de garganta	32 (66,7)	16 (33,3)	0,406
Crepitantes	21 (58,3)	15 (41,7)	0,853
Diarrea	11 (73,3)	4 (26,7)	0,414
Disgeusia	7 (50,0)	7 (50,0)	0,413
Congestión nasal	8 (66,7)	4 (33,3)	0,768
Dolor muscular	10 (90,9)	1 (9,1)	0,053
Anosmia	8 (80,0)	2 (20,0)	0,322
Alteración del sensorio	5 (3,7)	3 (3,4)	1,000
Rinorrea	6 (100,0)	0 (0,0)	0,084
Odinofagia	3 (75,0)	1 (25,0)	1,000
Estertores	0 (0,0)	2 (100,0)	0,155
Comorbilidades			
Ninguna	52 (60,5)	34 (39,5)	
1	60 (63,8)	34 (36,2)	0,496 ^a
2 o más	24 (53,3)	21 (46,7)	
Hipertensión arterial			
Sí	29 (46,8)	33 (53,2)	0,014
No	107 (65,6)	56 (34,4)	
Diabetes tipo 2			
Sí	25 (56,8)	19 (43,2)	0,609
No	111 (61,3)	70 (38,7)	
Enfermedad renal crónica			
Sí	1 (25,0)	3 (75,0)	0,303
No	135 (61,1)	86 (38,9)	
Enfermedad cardiovascular			
Sí	1 (33,3)	2 (66,7)	0,564
No	135 (60,8)	87 (39,2)	
EPOC			
Sí	1 (33,3)	2 (66,7)	0,564
No	135 (60,8)	87 (39,2)	
Cáncer			
Sí	0 (0,0)	2 (100,0)	0,155
No	136 (61,0)	87 (39,0)	
VIH			
Sí	1 (100,0)	0 (0,0)	1,000
No	135 (60,3)	89 (39,7)	
Estado nutricional			
Normal	36 (52,9)	32 (47,1)	0,479 ^a

UCI: unidad de cuidados intensivos. VM: ventilación mecánica. SatO₂: saturación de oxígeno al ingreso. (*) Mediana (rango intercuartil). ^a Prueba de chi cuadrado; ^b Prueba U de Mann-Whitney. Sin superíndice: prueba exacta de Fisher (Continúa en la página 508)

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Hospital Simón Bolívar. Cajamarca. Junio-agosto 2020 (Viene de la página 507)

Características	Sobrevive N (%)	Fallece N (%)	Valor de p
Sobrepeso	44 (63,8)	25 (36,2)	
Obesidad grado I	41 (61,2)	26 (38,8)	
Obesidad grado II	10 (66,7)	5 (33,3)	
Obesidad grado III	5 (83,3)	1 (16,7)	
Sat O ₂ al ingreso *	87 (82-91,5)	73,5 (61-85)	<0,001 ^b
>=90	51 (83,6)	10 (16,4)	
85-89	35 (70,0)	15 (30,0)	
80-84	28 (70,0)	12 (30,0)	<0,001 ^a
<80	22 (29,7)	52 (70,3)	
Automedicación			
Sí	47 (60,3)	31 (39,7)	1,000
No	89 (60,5)	58 (39,5)	
Antibióticos	36 (59,0)	25 (41,0)	0,878
Corticoides	18 (56,3)	14 (43,7)	0,697
Anticoagulante	9 (64,3)	5 (35,7)	1,000
Ivermectina	26 (61,9)	16 (38,1)	0,863
Hidroxicloroquina	1 (25,0)	3 (75,0)	0,303
Dióxido de cloro	2 (66,7)	1 (33,3)	1,000
Ingreso a UCI			
Sí	6 (27,3)	16 (72,7)	0,001
No	130 (64,0)	73 (36,0)	
Ventilación mecánica			
Sí	6 (4,4)	17 (19,1)	0,001
No	130 (95,6)	72 (80,9)	
Hospitalización (días) *	8 (4-16)	4 (2-8)	<0,001 ^b
UCI (días) *	21 (18-26)	3,5 (1-14)	0,009 ^b
VM (días) *	9,5 (7-20)	4 (2-16)	0,309 ^b
Sí	1 (4,5)	21 (95,5)	<0,001
No	135 (66,5)	68 (33,5)	
Tratamiento recibido			
Antibióticos	129 (59,7)	87 (40,3)	0,489
Ivermectina	74 (54,8)	61 (45,2)	0,038
Hidroxicloroquina	0 (0,0)	1 (100,0)	0,396
Corticoides	122 (58,4)	87 (41,6)	0,031
Enoxaparina	120 (59,7)	81 (40,3)	0,660

UCI: unidad de cuidados intensivos. VM: ventilación mecánica. SatO₂: saturación de oxígeno al ingreso. (*) Mediana (rango intercuartil). ^a Prueba de chi cuadrado; ^b Prueba U de Mann-Whitney. Sin superíndice: prueba exacta de Fisher.

durante los meses de junio, julio y agosto, encontrándose un porcentaje de letalidad por COVID-19 de 39,6%. Este resultado es muy similar al reportado por Hueda-Zavaleta *et al.*, (2021), quienes obtuvieron una proporción de 32,9% de fallecimientos en una cohorte hospitalaria en Tacna⁽⁹⁾. Sin embargo, es más alto que el 18,8% consignado por un reporte preliminar de Benites-Goñi *et al.*, (2020) en una cohorte hospitalaria en Lima⁽¹⁴⁾. Adicionalmente, la tasa de letalidad obtenida en este estudio es bastante superior a

la referida por una revisión sistemática (17,1%), publicada por Macedo *et al.*, (2021)⁽¹⁵⁾. Estos resultados se contrastan con la hipótesis de que la altura podría ser un factor atenuante en la severidad de casos o letalidad relacionada con COVID-19⁽¹⁶⁾; en ese sentido, un aspecto que podría ayudar a explicar estas diferencias es el relacionado con la situación socioeconómica de la región. Por ejemplo, el mapa de pobreza monetaria elaborado por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), menciona

Tabla 3. Regresión de riesgos proporcionales de Cox en pacientes hospitalizados por COVID-19. Hospital Simón Bolívar. Cajamarca. Junio-Agosto 2020

Variables	HR univariado		HR multivariado	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Edad (años)				
<60	Ref.		Ref.	
>=60	3,75 (2,35-5,98)	<0,001	2,87 (1,76-4,68)	<0,001
Sexo				
Femenino	Ref.		No incluido	
Masculino	1,02 (0,65-1,60)	0,932		
Síntomas				
7 días o menos	Ref.		No incluido	
Más de 7 días	0,90 (0,59-1,37)	0,621		
Comorbilidades				
No tiene	Ref.		No incluido	
Una comorbilidad	0,88 (0,55-1,42)	0,605		
Dos o más	0,78 (0,44-1,36)	0,374		
Hipertensión Arterial				
No	Ref.		Ref.	
Sí	1,57 (1,02-2,43)	0,041	1,22 (0,78-1,91)	0,386
Diabetes tipo 2				
No	Ref.		No incluido	
Sí	0,82 (0,49-1,39)	0,472		
Consumió antibióticos prehospitalización				
No	Ref.		No incluido	
Sí	1,05 (0,66-1,67)	0,824		
Consumió ivermectina prehospitalización				
No	Ref.		No incluido	
Sí	0,88 (0,51-1,51)	0,633		
Consumió anticoagulantes prehospitalización				
No	Ref.		No incluido	
Sí	1,23 (0,49-3,04)	0,657		
Consumió corticoides prehospitalización				
No	Ref.		No incluido	
Sí	1,07 (0,61-1,90)	0,806		
Ingreso a UCI				
No	Ref.		No incluido	
Sí	1,30 (0,75-2,25)	0,353		
Uso de ventilador mecánico				
No	Ref.		No incluido	
Sí	1,34 (0,78-2,30)	0,285		
Solicitud de UCI no atendida				
No	Ref.		Ref.	
Sí	5,60 (3,33-9,41)	>0,001	3,49 (2,02-6,05)	<0,001
Saturación O ₂ al ingreso				
>=90	Ref.			
85-89	1,92 (0,86-4,29)	0,110	1,25 (0,55-2,86)	0,591
80-84	1,60 (0,69-3,71)	0,273	1,10 (0,47-2,57)	0,823
<80	4,40 (2,23-8,68)	>0,001	2,73 (1,35-5,53)	0,005
Uso de antibióticos				
No	Ref.		No incluido	
Sí	1,67 (0,41-6,80)	0,472		
Uso de ivermectina				
No	Ref.		Ref.	
Sí	1,73 (1,10-2,73)	0,017	1,68 (1,06-2,68)	0,028
Uso de corticoides				
No	Ref.		No incluido	
Sí	2,45 (0,60-9,99)	0,211		
Uso de enoxaparina				
No	Ref.		No incluido	
Sí	0,80 (0,39-1,66)	0,553		

HR: Hazard ratios. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

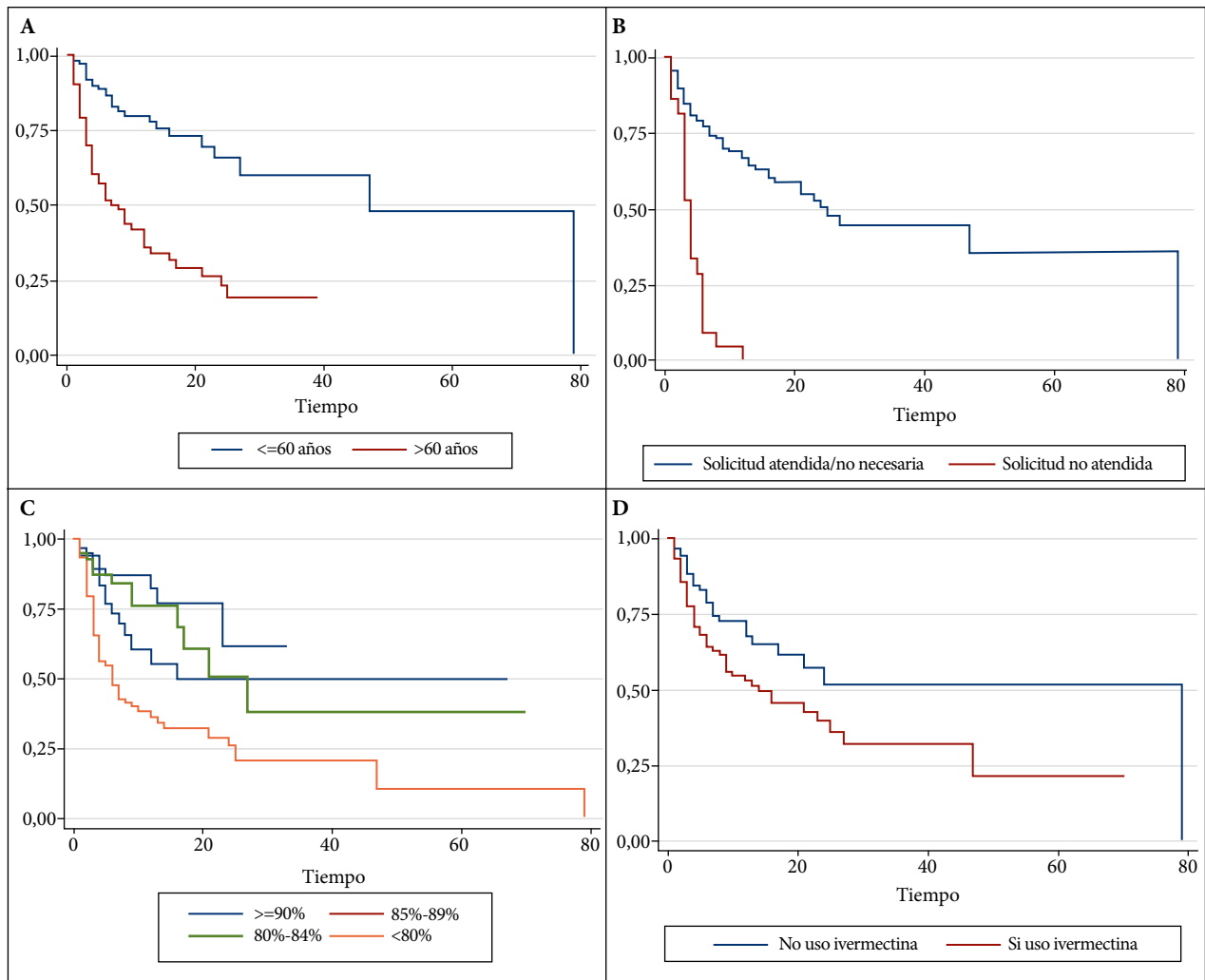


Figura 1. Curvas de supervivencia en variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis ajustado del modelo de riesgos proporcionales de Cox. a) Edad; b) Solicitud de UCI no atendida; c) Saturación de O₂ al ingreso y d) Uso de ivermectina en la hospitalización.

que en el departamento de Cajamarca se encuentran 16 de los 20 distritos más pobres del país⁽¹⁷⁾. Estudios previos ya han sugerido que la pobreza y las inequidades sociales están relacionadas con una mayor tasa de letalidad por COVID-19; sin embargo, aún son conservadores en establecer relaciones causales^(18,19).

Al estudiar la descripción de los pacientes fallecidos, se observó la presencia de sintomatología compatible con el cuadro clínico de COVID-19: disnea, tos, malestar general, fiebre y dolor de garganta. Una revisión sistemática refiere que síntomas como tos o fiebre son muy sensibles para el diagnóstico de COVID-19, mientras que síntomas como anosmia o agusia, poco encontrados en este estudio, resultan ser más específicos⁽²⁰⁾. Por otro lado, el 9,8% de los hospitalizados pasó a UCI, y 10,2% utilizó ventilación mecánica; hallazgos similares al 13,4 y 18,2%, reportados por Hueda-Zavaleta *et al.* (2021), en Tacna⁽⁹⁾. Otro resultado destacable es la proporción de pacientes que se automedicaron (34,7%), y dentro de ellos, la alta proporción de

consumo de ivermectina (18,7%) fuera del ámbito hospitalario. Ante ello, cabe resaltar que la Organización Mundial de la Salud no recomienda el uso de este fármaco fuera de un ensayo clínico, debido a sus efectos inciertos sobre el curso de la enfermedad, y la limitada evidencia científica sobre el tema⁽²¹⁾.

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre el tiempo de hospitalización y la condición de egreso, especialmente en el grupo de edad de mayores de 60 años. Este hallazgo es contrario a lo reportado por An *et al.*, (2021), quienes no encontraron diferencias significativas entre grupos etarios, aunque las medianas de tiempo en general fueron distintas⁽²²⁾. En contraste, otras publicaciones coinciden en que tanto la edad mayor a 60 años como el tiempo de hospitalización pueden ser considerados factores asociados con la letalidad por COVID-19^(23,24).

El modelo de riesgos proporcionales de Cox encontró como factores asociados a la letalidad a condiciones ya

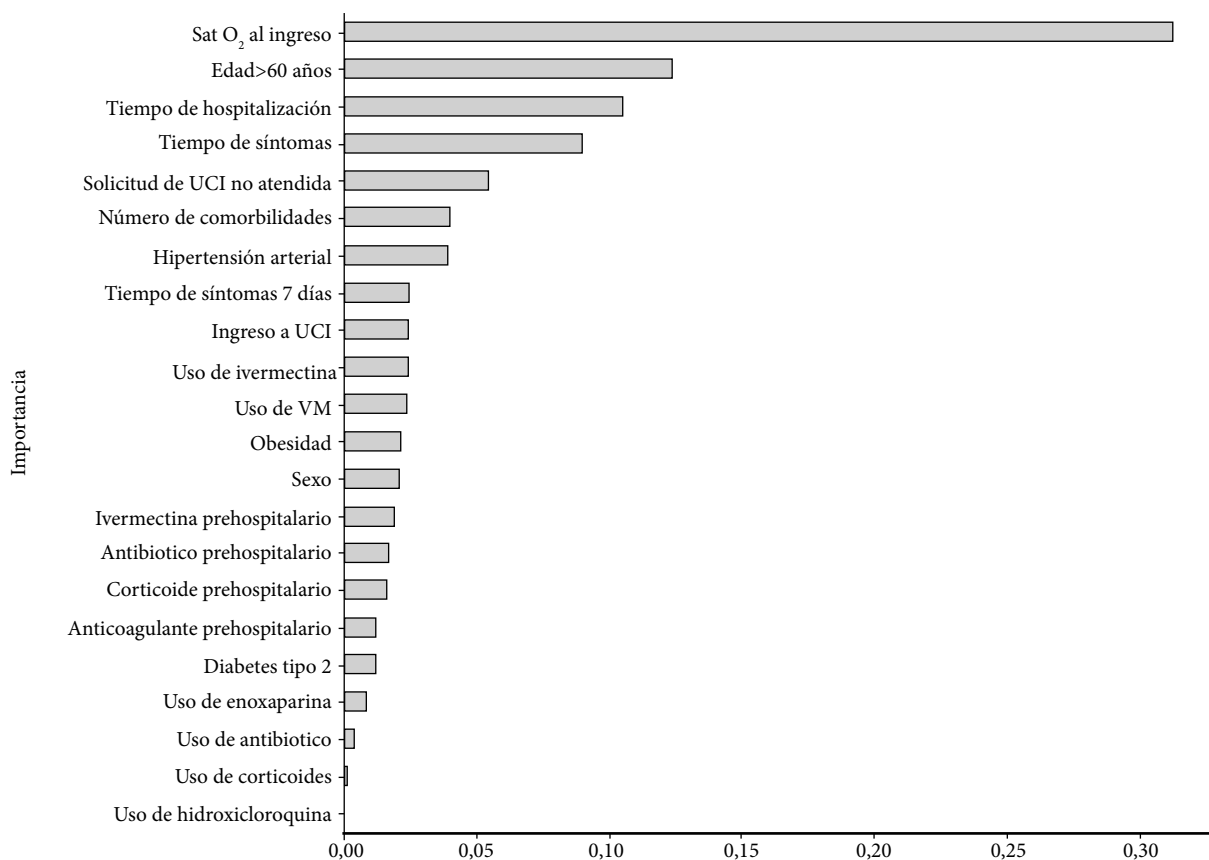


Figura 2. Importancia de los atributos en modelo de clasificación optimizado (Random Forest Classifier) para predicción de letalidad por COVID-19 en el Hospital Simón Bolívar-Región Cajamarca.

previamente reportadas como: edad mayor de 60 años^(25,26), hipertensión arterial^(25,27) y saturación de oxígeno menor a 80%⁽⁹⁾. Sin embargo, la presencia de hipertensión arterial (HTA) dejó de tener una asociación significativa al momento de evaluar el modelo ajustado. Ante ello, se debe considerar que la región Cajamarca es una de las que tiene una menor frecuencia de HTA en relación con el promedio nacional⁽²⁸⁾, lo que podría afectar la capacidad de reporte de esta comorbilidad en las historias clínicas.

Otro factor asociado fue el uso de ivermectina en la hospitalización (HR: 1,79; IC 95% 1,12-2,88), lo que sí representa un hallazgo disímil con el estudio de Hueda-Zavaleta *et al.*⁽⁹⁾. Adicionalmente, tal como se mencionó, la evidencia sobre el uso de ivermectina para el tratamiento de COVID-19 es aún incierta⁽²¹⁾; sin embargo, este medicamento fue incluido en el esquema terapéutico oficial por parte del Ministerio de Salud⁽²⁹⁾. Asimismo, se debe considerar que el uso de este medicamento sin la adecuada precaución, por sus eventos adversos, podría estar detrás de desenlaces negativos en algunos pacientes⁽³⁰⁾. Sin embargo, el nivel de evidencia de esta investigación no permite sindicarse al consumo de ivermectina como un factor de riesgo para muerte por COVID-19.

Otro aspecto relevante es la no asociación entre estado nutricional y letalidad por COVID-19 ($p > 0,05$). Este dato es contradictorio con lo encontrado en estudios previos, en los que la obesidad es reconocida como un factor de riesgo⁽²³⁾, pero coherente con los que no encuentran asociación significativa⁽⁹⁾. Este hallazgo podría explicarse por limitantes en la selección de esta muestra, ya que el estado nutricional está relacionado con factores socioeconómicos que podrían ser una barrera en la atención en salud, lo que limitaría el acceso a atención hospitalaria en ciertos pacientes. Por otro lado, se debe recordar que el uso de historias clínicas acarrea la posibilidad de un sesgo de información, por lo que algunos casos no podrían haber sido registrados correctamente. Futuros estudios, con una mejor representatividad, deben evaluar la verdadera magnitud del efecto de esta variable en los desenlaces clínicos de pacientes con COVID-19 en la región Cajamarca.

Por otro lado, si bien no se encontró una asociación entre el ingreso a UCI y la posibilidad de muerte, sí se halló una relación entre la solicitud no efectiva por una cama UCI y este desenlace (HR: 3,57; IC 95%: 2,06-6,17). Esta clase de variables no es comúnmente estudiada, y no se han en-

contrado estudios previos que hayan recolectado datos al respecto. Considerando el evidente colapso del sistema de salud peruano durante la primera ola de la pandemia por COVID-19, se sugiere que futuros estudios puedan ahondar en esta relación.

Se realizó un análisis de ML, en el que se encontró que las variables de saturación de oxígeno al ingreso, el tiempo total de hospitalización, tiempo de síntomas al ingreso, la edad mayor de 60 años y el número de comorbilidades, eran los factores con mayor importancia para la predicción de la clasificación del desenlace de estudio. Una publicación similar, realizada con data poblacional de Corea, encontró más bien un mejor desempeño en algoritmos basados en regresiones logísticas, como LASSO, en comparación a RF⁽²²⁾. Asimismo, los factores con mayor importancia fueron edad, antecedentes patológicos como hipertensión arterial, o el consumo de medicamentos relacionados con el tratamiento de diabetes tipo 2. Si bien este análisis se podría considerar como preliminar, futuros estudios con data local pueden ayudar a desarrollar algoritmos que permitan la detección temprana de casos con alto riesgo de muerte.

Dentro de las limitaciones de este estudio se debe considerar, como se ha mencionado previamente, la posibilidad de sesgos de información, por la naturaleza de la fuente de información. Asimismo, al representar solamente lo sucedido en un solo establecimiento, las conclusiones de este estudio no pueden ser extrapoladas a la totalidad de la población peruana ni tienen representatividad regional. Adicionalmente, el diseño utilizado (cohorte retrospectiva), si bien brinda la posibilidad de ajustar los desenlaces por el factor tiempo, no está exento de tener limitaciones en la calidad del registro y la recolección de datos sobre posibles variables confusoras. En consecuencia, debe considerarse esta evidencia como un primer indicio de posibles factores de riesgo que puedan ser abordados mediante estudios con otros diseños que consi-

deren la implementación de seguimientos prospectivos de cohortes de pacientes.

Por otro lado, cabe destacar que en esta investigación no se ha hecho uso de otros criterios técnicos de muerte por COVID-19 (p. ej. radiológico, clínico, epidemiológico, etc.) debido a que la población de estudio (pacientes hospitalizados) tiene la particularidad de tener un alto cumplimiento de criterios serológicos o virológicos. Asimismo, esta posición ayuda a la comparabilidad de los resultados con estudios similares de otros países, en los que la clasificación de muerte por COVID-19 se basa únicamente en el antecedente del diagnóstico y el cuadro clínico del paciente durante la hospitalización. Sin embargo, futuros estudios deberán determinar cuál es la proporción de muertes hospitalarias por COVID-19 que no cumplan con criterios serológicos o virológicos y que podrían no haber sido detectadas en una primera etapa por los sistemas de salud.

Finalmente, se concluye que los factores asociados a letalidad por COVID-19 en el Hospital Simón Bolívar (Cajamarca), entre junio-agosto de 2020, fueron edad mayor de 60 años, hipertensión arterial, saturación de oxígeno menor de 80% al ingreso, el uso de ivermectina en el esquema terapéutico hospitalario y la solicitud de cama UCI no atendida.

Contribuciones de los autores: WEAO, SVÑV, HCBC, ESC y VJZG fueron responsables de la concepción, diseño, análisis e interpretación de los datos del manuscrito. HCBC, ESC y YAB colaboraron en el diseño, análisis e interpretación de datos. WEAO y YAB redactaron y revisaron la versión final del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito y son responsables de garantizar las cuestiones relativas a la exactitud o integridad de cualquier parte del estudio.

Financiamiento: Dirección Regional de Salud de la Región Cajamarca.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés económicos o no económicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Información Oficial de la Enfermedad por Coronavirus [Internet]. Ginebra. 2020 [citado el 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Organización Mundial de la Salud. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia [Internet]. 2020 [citado el 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>.
3. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, *et al*. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020;92(2020):214–7. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.050.
4. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Jr FK. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):601–21. doi:10.1080/17512433.2021.1902303.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course, and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
6. Taylor L. Covid-19: Why Peru suffers from one of the highest excess death rates in the world. *BMJ*. 2021;372:n611. doi:10.1136/bmj.n611
7. Ramírez-Soto MC, Arroyo-Hernández H, Ortega-Cáceres G. Sex differences in the incidence, mortality, and fatality of COVID-19 in Peru. *PloS One*. 2021;16(6):e0253193. doi:10.1371/journal.pone.0253193.
8. Munayco C, Chowell G, Tariq A, Undurraga EA, Mizumoto K. Risk of death by age and gender from CoVID-19 in Peru, March-May 2020. *Aging*. 2020;12(14):13869–81. doi:10.18632/aging.103687.
9. 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 Pública*. 2021;38(2):214–23. doi:10.17843/rpmesp.2021.382.7158.
10. Burki T. COVID-19 in Latin America. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):547–8. doi:10.1016/S1473-3099(20)30303-0.
11. La Contraloría General de la República. Operativo de control «Por una salud de calidad» [Internet]. Lima: LCGR; 2018 [citado el 8 de

- noviembre de 2021]. 57 p. Disponible en: http://doc.contraloria.gob.pe/documentos/operativos/OPERATIVO_POR_UNA_SALUD_DE_CALIDAD.pdf.
12. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala situacional COVID-19 [Internet]. Tableau Software. 2021 [citado el 27 de junio de 2021]. Disponible en: https://public.tableau.com/views/SALASITUACIONALCOVID19/MODELOFINAL?:embed=y&showVizHome=no&host_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&embed_code_version=3&tabs=no&toolbar=yes&animate_transition=yes&display_static_image=no&display_spinner=no&display_overlay=yes&display_count=yes&language=es&publish=yes&loadOrderID=0.
 13. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Exceso de mortalidad [Internet]. CDC MINSA. 2021 [citado el 8 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informacion-publica/reporte-de-exceso-de-mortalidad/>
 14. Benites-Goñi H, Vargas-Carrillo E, Peña-Monge E, Taype-Rondan A, Arróspide-Mormontoy D, Castillo-Córdova M, et al. Clinical characteristics, management and mortality of patients hospitalized with COVID-19 in a reference hospital in Lima, Peru. *SciELO Pre-prints*. 2020 [citado el 22 de mayo del 2021]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/905>.
 15. Macedo A, Gonçalves N, Febra C. COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2021;57(2021):14–21. doi:10.1016/j.annepidem.2021.02.012
 16. Stephens KE, Chernyavskiy P, Bruns DR. Impact of altitude on COVID-19 infection and death in the United States: A modeling and observational study. *PLOS ONE*. 2021;16(1):e0245055. doi:10.1371/journal.pone.0245055.
 17. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Mapa de pobreza monetaria provincial y distrital 2018. [Internet]. Lima: INEI; 2020. 303 p. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1718/Libro.pdf.
 18. Mujica OJ, Pachas PE. Desigualdades sociales en la mortalidad durante la COVID-19 en Lima y Callao. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38(1):183–4. doi:10.17843/rpmesp.2021.381.6740.
 19. Cifuentes MP, Rodríguez-Villamizar LA, Rojas-Botero ML, Álvarez-Moreno CA, Fernández-Niño JA. Socioeconomic inequalities associated with mortality for COVID-19 in Colombia: a cohort nationwide study. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75:610-15.
 20. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013665. doi:10.1002/14651858.CD013665.pub2.
 21. Organización Mundial de la Salud. Ongoing living update of COVID-19 therapeutic option. Summary of Evidence [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado el 26 de junio de 2021]. 275 p. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIM-SEIHCOVID-1921018_eng.pdf?sequence=45&isAllowed=y.
 22. An C. Machine learning prediction for mortality of patients diagnosed with COVID-19: a nationwide Korean cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):18716.
 23. Muñoz-Rodríguez JR, Gómez-Romero FJ, Pérez-Ortiz JM, López-Juárez P, Santiago JL, Serrano-Oviedo L, et al. Characteristics and Risk Factors Associated With Mortality in a Multicenter Spanish Cohort of Patients With COVID-19 Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(S2):34–41. doi:10.1016/j.arbres.2021.02.021.
 24. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med*. 2020;76(2020):97–9. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.043.
 25. Wu Y, Li H, Zhang Z, Liang W, Zhang T, Tong Z, et al. Risk factors for mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients during the early outbreak of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(5):5069–83. doi:10.21037/apm-20-2557.
 26. De Rosa FG, Palazzo A, Rosso T, Shbaklo N, Mussa M, Boglione L, et al. Risk Factors for Mortality in COVID-19 Hospitalized Patients in Piedmont, Italy: Results from the Multicenter, Regional, CORACLE Registry. *J Clin Med*. 2021;10(9):1951. doi:10.3390/jcm10091951
 27. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS One*. 2020;15(11):e0241955. doi:10.1371/journal.pone.0241955.
 28. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades no transmisibles y transmisibles, 2019. [Internet]. Lima: INEI; 2020 [citado el 2 de julio de 2021]. 196 p. Disponible en: https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/SALUD/ENFERMEDADES_ENDES_2019.pdf.
 29. Ministerio de Salud. Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA [Internet]. MINSA; 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>.
 30. Zaheer T, Pal K, Abbas RZ, Torres MDPR. COVID-19 and Ivermectin: Potential threats associated with human use. *J Mol Struct*. 2021;1243(2021):130808. doi:10.1016/j.molstruc.2021.130808.