

Mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Estudio prospectivo en el norte del Perú, 2020

FRANCO LEÓN-JIMÉNEZ¹, CAMILA VIVES-KUFOY², VIRGILIO E. FAILOC-ROJAS^{3,a}, MARIO J. VALLADARES-GARRIDO⁴

Mortality in patients hospitalized with COVID-19 in northern Peru

Background: Peru has one of the highest mortality rates due to COVID-19 in the world. **Aim:** To describe the clinical features, evolution and explore factors associated with mortality in patients with moderate to severe Covid-19. **Material and Methods:** Prospective analytical study. The clinical, laboratory, imaging, and mortality data of patients admitted at a COVID service of the Santa Rosa de Piura Hospital were recorded from April to June 2020. **Results:** Data from 391 patients with a median age of 60 years (70% women) was gathered. The time lapse between the onset of the disease and hospitalization was seven days. The most common alteration in the blood count was Neutrophilia in 78% of patients. The median PaO₂/FiO₂ ratio was 77. The distribution of tomographic patterns was Ground glass in 91% of patients, interstitial involvement in 57%, consolidation in 43%. Sixteen percent of patients had at least one complication, the most common was an increase in transaminases in 2%. Four percent were admitted to the intensive care unit and 53% died (94% during hospitalization and 5.8% during ICU stay). In the bivariate analysis, an association was found between a higher mortality and older age ($p = 0.01$), having fewer days of illness ($p = 0.03$), fewer days of hospital stay ($p < 0.01$), having at least one comorbidity ($p = 0.02$), lymphopenia ($p = 0.02$), neutrophilia ($P = 0.03$) and lower PaO₂/FiO₂ ratio ($p < 0.01$). **Conclusions:** Fifty percent of these patients died. Age, rapid progression, having comorbidities and other laboratory alterations were associated with mortality.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1459-1466)

Key words: COVID-19; Hospitalization; Mortality; SARS-CoV-2.

La enfermedad debido a COVID-19 ha afectado a casi 200 millones de personas a nivel mundial, causando poco menos de cuatro millones de muertes¹. Perú es uno de los diez países mayormente afectados, ya que actualmente existen poco más de dos millones de casos confirmados y casi 200 mil fallecidos¹. Durante los primeros seis meses de la epidemia, Piura, un departamento del norte peruano, presenta poco más de 50 mil contagios y 2264 fallecidos (tasa de letalidad de

3.96%); de acuerdo a reportes emitidos por la dirección general de salud².

Actualmente, se han identificado múltiples factores asociados a mortalidad debido a COVID-19³⁻⁵. La edad avanzada, sexo masculino, presencia de comorbilidades como diabetes e hipertensión resultaron asociadas a un mayor riesgo de fallecer debido a COVID-19⁶. En Perú, una investigación afirma que los factores asociados a una peor supervivencia fueron ser adulto mayor

¹Departamento Medicina Interna, Hospital Santa Rosa Piura. Piura, Perú.

²Sanidad del Grupo 7-FAP. Piura, Perú.

³Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

⁴Vicerrectorado de Investigación, Universidad Norbert Wiener, Lima, Perú.

Trabajo no recibió financiamiento.

El autor declara no tener conflictos de interés.

Agradecimientos: Universidad Señor de Sipán, Lambayeque, Perú.

Recibido el 11 de enero de 2021, aceptado el 7 de agosto de 2021.

Correspondencia a: Virgilio E. Failoc-Rojas, MD, MSc. Universidad San Ignacio de Loyola, Av La Fontana 501, La Molina. Lima, Perú. virgiliofr@gmail.com

y saturación de O_2 al ingreso hospitalario menor a 85%⁷. Sin embargo, no existe suficiente evidencia documentada en regiones seriamente afectadas por la epidemia en nuestro país⁸, particularmente en el norte peruano. Tampoco se ha explorado, bajo rigurosos métodos bioestadísticos, si la presencia de variables como linfopenia, plaquetopenia, neutrofilia, valores de proteína C reactiva y los patrones de lesión tomográfica debidas a SARS-CoV-2, están asociadas a la letalidad en el paciente hospitalizado⁹.

Este estudio tiene como propósito contribuir en el conocimiento de potenciales características clínicas, laboratoriales e imagenológicas que estarían relacionadas a una mayor chance de fallecer debido a la pandemia de COVID-19, lo cual implicaría una mejor toma de decisiones clínicas y terapéuticas, así como evaluar el pronóstico de los pacientes desde la admisión hospitalaria.

Por todo lo anterior, el propósito de esta investigación fue determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Piura, Perú durante el periodo de emergencia sanitaria.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Estudio analítico, prospectivo, desarrollado en el Hospital Santa Rosa, de la ciudad de Piura, al norte del Perú, nivel de complejidad II-2 del Ministerio de Salud del Perú, que atiende pacientes referidos por COVID-19.

Población y muestra

La población estuvo constituida por pacientes mayores de 18 años hospitalizados por diversas causas en siete áreas clínicas. Se registró un total de 3333 ingresos durante el periodo de abril a junio del 2020. Del total, 123 ingresaron directamente a las unidades de cuidados intensivos (UCI) y los 3210 restantes fueron hospitalizados en otros servicios.

La muestra estuvo conformada por pacientes que se hospitalizaron por diagnóstico de COVID-19, hallado mediante prueba positiva a anticuerpos IgM e IgG y/o prueba molecular positiva para SARS-CoV-2. Todos estos pacientes recibieron terapia estándar (antipiréticos, hidratación, monitorización y cuidados básicos de apoyo).

El enrolamiento de pacientes con COVID-19 comenzó el 09 de abril y finalizó el 30 de junio de 2020 (82 días). Se seleccionaron 450 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, excluyéndose a 59 por presentar un cuadro quirúrgico/traumatológico. La muestra final fue de 391 participantes. El seguimiento se hizo desde el ingreso hasta el alta, fallecimiento, pase a UCI o referencia.

Procedimientos

Médicos generales e internistas evaluaron al paciente al ingreso y hasta el desenlace mediante formatos estandarizados y elaborados para uniformizar la atención. Se recolectaron datos clínicos (edad en años, sexo, fecha de ingreso, comorbilidades, complicaciones), de laboratorio (hemograma completo, proteína C reactiva, PaFiO₂), tomografía torácica (TAC) y de evolución clínica. Las fuentes de información fueron las historias clínicas y los *softwares* de gestión hospitalaria y de visualización de imágenes en línea (Weasis). Las lecturas de la tomografía las realizó el radiólogo. En las que no tenían aun informe, el médico internista investigador, visualizó las imágenes y clasificó los hallazgos tomográficos. Se usó el software de gestión hospitalaria para verificar las fechas de ingreso y alta de los pacientes con datos faltantes.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado en el programa STATA v.16.1 (*StataCorp LP, College Station, TX, USA*). Se describieron medidas de tendencia central y de dispersión para la edad, tiempo de enfermedad, estancia hospitalaria, PCR y PaFiO₂, previa evaluación de supuesto de distribución normal. Para variables categóricas, se reportaron frecuencias absolutas y relativas.

En el análisis bivariado de variables categóricas, se utilizó la prueba de chi cuadrado para explorar asociación entre factores clínicos, laboratoriales e imagenológicos y mortalidad por COVID-19, previa evaluación de supuesto de frecuencias esperadas. Para la edad se utilizó la prueba t de student para muestras independientes, y para tiempo de enfermedad, estancia hospitalaria, PCR y PaFiO₂ se usó la prueba de U de Mann Whitney.

En el análisis de regresión simple, se estimaron razones de prevalencia e intervalos de confianza a 95%, utilizando la familia de distribución Poisson,

función de enlace log y varianza robusta. Para el modelo múltiple, se construyó un modelo parsimonioso realizando un proceso de anidamiento entre las variables que resultaron aportar significativamente al modelo, utilizando la prueba de Likelihood-ratio test. La variable edad para las regresiones estadísticas fue categorizada por grupos etarios, en menores de 45, 45 a 59 y mayores de 60 años.

Aspectos éticos

Esta investigación ha sido aprobada por el Comité de Ética del Hospital Santa Rosa. Se utilizaron códigos para mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes con COVID-19 elegibles para este estudio. Se respetaron los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Una copia final del informe fue entregada a la Unidad de Docencia e Investigación y al departamento de Medicina del Hospital.

Resultados

De los 391 participantes, el promedio de la edad fue 58,4 años (se registraron de 15 a 96 años) y 70,3% fueron hombres. El tiempo de enfermedad antes del ingreso al servicio fue de 7 días (RIC: 6-10 días) y el de estancia hospitalaria de 5 días (RIC: 2-9 días).

En relación con las pruebas para COVID-19, se obtuvo un resultado desconocido/pendiente en 88 pacientes (22,5%), negativo en 38 pacientes (9,7%), positivo en 194 pacientes (49,6%) y no se llegó a efectuar en 72 pacientes (18,4%).

Solo a 224 (58%) se les tomó TAC, siendo el patrón en vidrio esmerilado la lesión más frecuente (90,83%). La complicación hematológica más frecuente fue neutrofilia (78,26%). Ingresaron a UCI: 17/369 (4,6%); estuvieron en ventilador mecánico (VM): 13/366 (3,5%), 3/391 (0,7%) desarrollaron Neumonía intrahospitalaria. Fallecieron 208(53,3%): 94,2% en hospitalización y 5,8% en UCI. Más información en la Tabla 1.

Las personas que fallecieron fueron de mayor edad (62,3 vs 54,4 años; $p < 0,01$). No hubo asociación entre sexo y mortalidad ($p = 0,603$). Hubo mayor proporción de fallecidos en pacientes con linfopenia (46,5 vs 61,9, $p = 0,032$); el PaFiO₂ fue menor en los fallecidos (60 vs 86,6; $p < 0,001$). Más información en Tabla 2.

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados por COVID-19 en Piura, Perú

Características	Total	
	(n = 391)	%
Edad (años)*	58,4	14,6
Sexo		
Masculino	275	70,3
Femenino	116	29,7
Tiempo enfermedad antes hospitalización (días) [±]	7	4
Estancia hospitalaria (días) [±]	5	7
TAC [§]	224	58,0
Vidrio esmerilado	198	90,8
Compromiso intersticial	125	57,3
Compromiso alveolar	93	42,7
Imágenes quísticas	19	8,7
Otros (derrame pleural, masa)	12	5,5
Linfopenia [§]		
Sí	96	52,5
No	87	47,5
Plaquetopenia [§]		
Sí	14	7,7
No	169	92,4
Neutrofilia [§]		
Sí	144	78,3
No	40	21,7
PCR [±]	48	72
PaFiO ₂ [±]	76,6	42,2
Comorbilidades (Sí) [§]	182	66,4
Hipertensión [§]	70	25,6
Diabetes mellitus [§]	61	17,5
Sobrepeso/obesidad [§]	68	19,6
Biomasa [§]	48	17,7
Asma [§]	7	2,6
EPOC/EPID [§]	1	0,3
ERC [§]	11	3,2
ECC [§]	5	1,4
Complicaciones [§]		
Sí	56	15,7
No	301	84,3
Desenlace		
Falleció	208	53,3
Sobrevivió	182	46,7

*Se presenta resultados en media (desviación estándar). [±]Se presenta resultados en mediana (rango intercuartílico). [§]Los datos no pueden sumar 391 por datos faltantes. ERC: Enfermedad Renal Crónica. ECC: Enfermedad Coronaria Crónica.

Tabla 2. Comparación clínico-epidemiológica en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital de Piura, Perú

Características	Falleció	Sobrevivió	Valor-p
Edad (años)*	62,3 (13,9)	54,4 (14,3)	< 0,001
Tiempo enfermedad antes hospitalización(días) [‡]	7 (5)	8 (4,5)	0,030
Estancia hospitalaria (días) [‡]	3 (7)	7 (8)	< 0,001
Sexo [±]			
Masculino	149 (54,2)	126 (45,8)	0,603
Femenino	59 (51,3)	56 (48,7)	
Comorbilidades ^{±&}			
Sí	86 (47,3)	96 (52,7)	0,032
No	31 (33,7)	61 (66,3)	
Linfopenia ^{±&}			
Sí	47 (49,0)	49 (51,0)	0,032
No	29 (33,3)	58 (66,7)	
Plaquetopenia ^{±&}			
Sí	5 (35,7)	9 (64,3)	0,616
No	72 (42,6)	97 (57,4)	
Neutrofilia ^{±&}			
Sí	11 (12,4)	78 (87,6)	0,038
No	66 (69,5)	29 (30,5)	
PCR [‡]	65,9 (144)	48 (72)	0,075
PaFIO ₂ [‡]	60 (36,1)	86,6 (52)	< 0,001
Complicaciones ^{±&}			
Sí	26 (46,4)	30 (53,6)	0,331
No	161 (53,5)	140 (46,5)	

*Se presenta resultados en media (desviación estándar), valor-p calculado con t-student. [‡]Se presenta resultados en mediana (rango intercuartílico), valor-p calculado con prueba U-Mann Whitney. [±]Valor-p calculado con prueba de chi-cuadrado. [&]Los datos no pueden sumar 391 por datos faltantes.

En la regresión simple, el grupo de pacientes mayores de 60 años tuvo 72% más prevalencia de fallecidos respecto al grupo de menores de 45 años (RP: 1,72, IC95%: 1,24-2,39). La prevalencia de fallecidos fue 47% mayor en aquellos que presentaron linfopenia respecto a los que no la presentaron (RP: 1,47; IC 95% 1,02-2,11). Tener al menos una comorbilidad y el aumento de la PCR se asociaron como factores de riesgo. En el modelo parsimonioso, la edad mayor de 60 años (RP: 2,31), linfopenia (RP: 1,57), el aumento del PCR (IRR: 1,002) y presentar al menos una comorbilidad (RP: 1,73) se asociaron a mayor mortalidad. Neutrofilia y plaquetopenia no se asociaron en forma independiente a mayor mortalidad (Tabla 3).

Discusión

Resultados principales

El presente estudio encontró principales características clínico-epidemiológico de pacientes hospitalizados con COVID-19 y sus factores de riesgo para mortalidad. En nuestro estudio, la mortalidad, fue aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados, y los factores asociados a esta fueron; pacientes mayores de 60 años, tener linfopenia, aumento del PCR y tener al menos una comorbilidad.

Mortalidad y COVID-19

Este es el sexto estudio de este tipo en el

Tabla 3. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital de Piura, Perú

Características	Modelo crudo*			Modelo parsimónico**		
	RPC	IC 95%	Valor-p	RPC	IC 95%	Valor-p
Edad categorizada						
Menor de 45 años	Ref			Ref		
de 45 a 59 años	1,13	0,77 a 1,64	0,536	1,81	0,75 a 4,36	0,186
60 años a más	1,72	1,24 a 2,39	0,001	2,31	1,01 a 5,27	0,046
Sexo				NA		
Masculino	1,06	0,86 a 1,30	0,609			
Femenino	Ref					
Linfopenia						
Sí	1,47	1,02 a 2,11	0,037	1,57	1,03 a 2,37	0,034
No	Ref			Ref		
PCR	1,002	1,00 a 1,01	0,02	1,002	1,00 a 1,01	0,049
PaFiO ₂	0,99	0,99 a 1,01	0,320			
Comorbilidades						
Sí	1,4	1,01 a 1,94	0,042	1,73	1,01 a 2,96	0,045
No	Ref			Ref		
Tiempo enfermedad antes de hospitalización	0,96	0,91 a 1,01	0,100	NA		
Estancia hospitalaria (días) ⁺	0,97	0,94 a 0,99	0,001	NA		
Plaquetopenia				NA		
Sí	0,84	0,41 a 1,73	0,634			
No	Ref					
Neutrofilia				NA		
Sí	1,67	0,98 a 2,85	0,061			
No	Ref					
Complicaciones				NA		
Sí	0,87	0,64 a 1,17	0,356			
No	Ref					

*Se uso modelos lineales generalizados con familia *poisson*, enlace logaritmo para estimar Razones de Prevalencia de la exposición con mortalidad por SARS-CoV-2. **Se usó modelos lineales generalizados con familia *poisson*, enlace logaritmo mediante modelo parsimónico con *forward selection* ($p < 0,01$) para estimar Razones de Prevalencia de la exposición con mortalidad a SARS-CoV- NA: No ingresaron al modelo parsimónico.

Perú, el segundo prospectivo y de gran tamaño muestral y el primero en el norte del Perú². Los estudios de Mejía⁷, Llaro-Sánchez⁸, Escobar⁹, Benites¹⁰ y Acosta¹¹, son estudios retrospectivos y con menores tamaños muestrales (Mejía: cohorte retrospectiva y $n = 369$, Escobar: retrospectivo de pacientes fallecidos y $n = 14$, Acosta: retrospectivo y $n = 17$, Llaro-Sánchez: retrospectivo de pacientes fallecidos y $n = 23$ y Benites: cohorte retrospectivo y $n = 152$). El estudio prospectivo

de Vences en el Hospital Rebagliati en 544 pacientes, es el de mayor tamaño muestral¹². Este hospital de la Seguridad social cuenta con 1200 camas de hospitalización y 50 camas de UCI¹². El hospital de este estudio es nivel II-2 del Ministerio de Salud (MINSA) con solo 150 camas COVID y 15 camas de UCI. Sin embargo, la mortalidad en nuestro estudio solo es levemente superior: 53,3% vs 46,4%¹² y muy similar a la hallada por Mejía en un hospital nivel III de Lima: 50%⁷.

Hay varias consideraciones al respecto. Las medias de edad son parecidas: 58,4 y 61,2 años; la frecuencia de hombres también: 70,4% y 70%, respectivamente. Sin embargo, en el estudio de Vences todos los pacientes tuvieron prueba molecular y en nuestro estudio solo 15/391¹². En dicho estudio 14% ingresaron a VM y 4,7% a UCI¹² y en el de Mejía 10,2% ingresaron a UCI⁷. En nuestro estudio solo 3,5% fueron a VM y 4,6% a UCI. La media de PaFiO₂ en el estudio de Vences et al fue 205 y 76% tuvo un cuadro severo-crítico¹², en nuestro estudio la media de PaFiO₂ fue de 76, bastante menor. Ello podría sugerir una mayor severidad de los pacientes en nuestro estudio. En ninguno de los estudios peruanos se incluyen escalas de SOFA ni APACHE para evaluar falla de órganos/severidad lo cual dificulta esta interpretación⁷⁻¹⁰. Otros factores como la exposición a biomasa (17,7%), la carencia de recurso humano calificado (presencia de médicos generales con poca experiencia en el manejo de patología respiratoria crítica) y la carencia de suficiente oxígeno al inicio de la pandemia, de dispositivos de alto flujo y de camas y ventiladores en UCI, podrían explicar también ésta elevada mortalidad.

En relación con estudios internacionales, la mortalidad encontrada en nuestro estudio es mayor. Zhou en un retrospectivo en 191 pacientes en China, halló una mortalidad de 28,2%, sepsis 59%, ARDS = 31%¹³. Price en los Estados Unidos en el análisis de una cohorte retrospectiva de 1.382 pacientes hospitalizados por COVID-19, confirmados mediante prueba molecular, en Luisiana, halló una mortalidad de 23,58%¹⁴ parecida al dato chino¹³. Un sistema de salud más organizado, mayor disponibilidad de ventiladores y otros insumos, y recurso humano más capacitado podrían explicar esta diferencia. Otra posibilidad es un compromiso más agresivo de la enfermedad, hecho que aún desconocemos.

Por otro lado, con relación a los estudios chinos e italianos la mortalidad también es superior. La presencia de médicos generales en la atención de este problema de salud ha sido una realidad nacional. MINSA ha hospitalizado en el Perú a 5007 pacientes (4,2% del total), 12% del total de hospitalizados en el Perú tuvieron una evolución desfavorable y 13,2% estuvieron en ventilador mecánico^{1,2}. El aprendizaje del recurso humano ha sido en servicio, incluso para especialistas como medicina interna y ante la brecha de ventiladores

mecánicos disponibles, el uso de cánulas de alto flujo y máscaras tipo Snorkell, ha sido una realidad a la que han tenido que adaptarse los médicos en nuestro país.

Llama la atención que en nuestro estudio solo en 0,7% de los pacientes se reportó neumonía intrahospitalaria a diferencia de 24,6% del estudio de Vences¹². Lo más probable es que se deba a un sesgo por la carencia de cultivos y a un subreporte por el personal de salud.

El tiempo de enfermedad previo al ingreso es similar al estudio de Vences¹² y al de Mejía⁷ en otro hospital del Minsa: 7 días. La edad y la frecuencia de varones es similar a todos los estudios peruanos⁷⁻¹⁰. Las comorbilidades estuvieron presentes en 66%, muy similar al estudio de Mejía (68,5%)⁷, en el que obesidad fue la más frecuente: 42%, seguido de diabetes (22%) y de hipertensión arterial (21,6%).

Los factores finalmente asociados a mayor mortalidad fueron una edad mayor de 60 años, igual que el estudio de Vences en el Hospital Rebagliati, quien halló que por cada 10 años a partir de los 60, el riesgo de morir aumentaba en 32%¹². Este resultado reafirma los resultados de un metaanálisis, en el cual se mostró un mayor riesgo de muerte en pacientes con edad avanzada¹⁵. Una deficiente respuesta inmunitaria en la tercera edad y mayor frecuencia de comorbilidades explicarían este hallazgo.

La linfopenia, presente en 52% de los pacientes, fue un factor independiente de mortalidad. En el estudio de Acosta en el Rebagliati, 64% la desarrollaron. Zhang en 2923 pacientes hospitalizados por la enfermedad halló linfopenia en 70,2%¹⁶. En el análisis de una cohorte retrospectiva en China en 289 pacientes, se halló que linfopenia, entre otras variables, se asoció a mayor mortalidad¹⁷. Parecido a lo que sucede con influenza y otras virosis respiratorias, puede ocurrir linfopenia profunda en individuos con COVID-19 cuando el SARS-CoV-2 infecta y destruye linfocitos T. Por otro lado, la respuesta inflamatoria viral, innata y adaptativa (humoral y celular) altera la linfopoyesis y aumenta la apoptosis¹⁸.

En relación con los hallazgos tomográficos, este es el primer estudio nacional que los reporta, siendo el porcentaje de patrón de vidrio deslustrado mayor que el mostrado en un metaanálisis en 2.655 pacientes (71,6%)¹⁹.

Limitaciones y fortalezas

Entre las limitaciones del estudio se encuentran la cantidad importante de datos ausentes (PaFiO₂), la ausencia del dato de la medicación previa al ingreso, pues en el estudio de Vences hasta 46% ya habían recibido tratamiento previo (azitromicina/Ivermectina/hidroxicloroquina)¹², que aunque ineficaces para COVID, podrían alterar el pronóstico y 20% habían recibido alguna dosis de esteroides por al menos 4 días. Además, solo en 10/391 se realizó prueba molecular, siendo el diagnóstico con prueba rápida, cuadro clínico y tomografía.

Además, por las limitaciones técnicas no se midió dímero D, ferritina ni Interleucina-6, variables asociadas a mal pronóstico en otros estudios. Liu en una cohorte retrospectiva en China, halló que 97% de los pacientes tuvo un valor de IL-6 mayor de 7pg/ml¹⁹. Asimismo, un número no determinado de tomografías fueron evaluadas por un médico internista, dada la premura en el tiempo para el manejo de pacientes, lo que podría llevar a un sesgo de medición, motivo por el cual esta variable no ingresó al modelo estadístico final. Dentro de las fortalezas están el seguimiento prospectivo en el recojo de la información, el tamaño muestral, el modelamiento de los datos en un contexto de variables sencillas y accesibles al medio y la descripción de los hallazgos tomográficos.

Conclusión

En este estudio, se evidenció una elevada mortalidad, siendo la edad, la linfopenia, un incremento del valor de proteína C reactiva, y tener una comorbilidad, las variables asociadas independientemente a la mortalidad.

Referencias

1. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. DIRESA PIURA: Sala Situacional 2020 [Internet]. [citado 16 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://diresapiura.gob.pe/diresa-piura/sala-situacional-2020/>
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430-6.
4. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*. 2020; 17 (9): 1281-92.
5. Chen X, Yan L, Fei Y, Zhang C. Laboratory abnormalities and risk factors associated with in-hospital death in patients with severe COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 12 de julio de 2020;e23467.
6. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 8 de junio de 2020;1-9.
7. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. 29 de junio de 2020 [citado 16 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/858>.
8. Llaro-Sánchez MK, Gamarra-Villegas BE, Campos-Correa KE, Llaro-Sánchez MK, Gamarra-Villegas BE, Campos-Correa KE. Características clínico-epidemiológicas y análisis de sobrevida en fallecidos por COVID-19 atendidos en establecimientos de la Red Sabogal-Callao 2020. *Horiz Méd Lima [Internet]*. abril de 2020 [citado 16 de septiembre de 2020];20(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200003&lng=es&nrm=iso&tln=es.
9. Escobar G, Matta J, Ayala R, Amado J, Escobar G, Matta J, et al. Características clinicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Fac Med Humana*. abril de 2020;20(2):180-5.
10. Benites-Goñi H, Vargas-Carrillo E, Peña-Monge E, Taype-Rondan A, Arróspide-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.
11. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 24 de septiembre de 2020;37(2):253-8.
12. Vences MA, Ramos JJP, Otero P, Veramendi-Espinoza LE, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. 24

- de septiembre de 2020 [citado 19 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1241>.
13. 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*. 28 de marzo de 2020; 395 (10229): 1054-62.
 14. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (26): 2534-43.
 15. Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C, Grafeneder J, Schmitz S, Kraker S, et al. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? *PloS One*. 2021; 16 (7): e0255154.
 16. Zhang H-J, Qi G-Q, Gu X, Zhang X-Y, Fang Y-F, Jiang H, et al. Lymphocyte blood levels that remain low can predict the death of patients with COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (28): e26503.
 17. Zhang J-J, Cao Y-Y, Tan G, Dong X, Wang B-C, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* 2021; 76 (2): 533-50.
 18. Alshammary AF, Al-Sulaiman AM. The journey of SARS-CoV-2 in human hosts: a review of immune responses, immunosuppression, and their consequences. *Virulence* 2021; 12 (1): 1771-94.
 19. Ishfaq A, Yousaf Farooq SM, Goraya A, Yousaf M, Gilani SA, Kiran A, et al. Role of High Resolution Computed Tomography chest in the diagnosis and evaluation of COVID -19 patients -A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol Open*. 2021; 8: 100350.
 20. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2020; 127: 104370.