

Mortalidad y variables asociadas en el piso de Cardiología durante la primera ola de la pandemia Covid-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins

Mortality and associated variables on the Cardiology floor during the first wave of the Covid-19 pandemic at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital

Jorge Hidalgo Rosales¹ , Miguel Reyes Rocha¹ , Marcos Pariona Javier¹

¹ Departamento de Cardiología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

Recibido: 01 de febrero 2024

Aprobado: 15 de marzo 2024

Contribución de los autores

JHR: Conceptualización, Análisis formal, Investigación, Metodología, Validación, Visualización, Escritura – borrador original. MRR: Conceptualización, Análisis formal, Investigación, Supervisión, Validación, Escritura– revisión y edición. MPJ: Conceptualización, Análisis formal, Supervisión, Visualización, Escritura– revisión y edición.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento

Autofinanciado.

Citar como

Hidalgo Rosales J, Reyes Rocha M, Pariona Javier M. Mortalidad y variables asociadas en el piso de Cardiología durante la primera ola de la pandemia Covid-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Rev Med Rebagliati. 2024;4(1):10-7. doi: 10.70106/rmr.v4i1.14

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la mortalidad y las variables asociadas en la población hospitalizada en el piso 11-Covid durante la primera ola de la pandemia Covid-19 a través de un modelo multivariado.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo realizado en 419 pacientes con COVID-19, mayores de 14 años, hospitalizados en piso 11-Covid, atendido por cardiólogos, habilitado para el manejo de pacientes afectados de Covid-19 del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante la primera ola de la pandemia Covid-19 con prueba laboratorial confirmatoria.

Resultados: La mortalidad global fue de 12,89%. La población fallecida fue más añosa que su contraparte (64,8±14años versus (vs) 56,66±14 años p=0,0001). El análisis multivariado mostró que las variables asociadas significativamente a la mortalidad fueron: 1) PAFI (razón de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno)<100, razón de tasa de incidencia (IRR): 2,3, intervalo de confianza (IC): 1,28-4,13 p=0,005; 2) compromiso pulmonar >75% IRR: 2,97 IC:1,19-7,41 p=0,019 y 3) compromiso pulmonar entre 50-74,9% IRR 2,3 IC: 1,04-5,12 p=0,04, edad>=60 años, IRR:2,03 IC:1,11-3,68 p=0,02, y condición clínica valorada al ingreso al piso como "severa": IRR: 2,87, IC: 1,55-5,3 p=0,001 una variable protectora fue la mayor cantidad de días previos a hospitalización (prehospitalización) IRR: 0,9 IC: 0,84-0,97 p=0,003.

Conclusión: La mortalidad por COVID-19 de nuestra cohorte se asoció con las siguientes condiciones: edad de 60 años o más, porcentaje de pulmón comprometido mayor del 50%, PAFI<100 y un factor protector fue un tiempo de pre hospitalización mayor.

Palabras clave: COVID-19, Sars-cov-2, mortalidad (fuente: DeCS-Bireme).

ABSTRACT

Objective: Evaluate mortality and associated variables in the population hospitalized on floor 11-Covid during the first wave of the Covid-19 pandemic through a multivariate model.

Materials and methods: Retrospective cohort study carried out in 419 patients over 14 years of age, hospitalized on the 11-Covid floor, attended by cardiologists, enabled for the management of patients affected by Covid-19 at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital during the first wave of the Covid-19 pandemic, with confirmatory laboratory test. **Results:** overall mortality was 12.89%. The deceased population was older than its counterpart (64.85±14 years versus (vs) 56.66±14 years p=0.0001). Multivariate analysis showed that the variables significantly associated with mortality were: 1) PAFI (arterial oxygen pressure ratio/inspired oxygen fraction) <100, incidence rate ratio (IRR): 2.3, confidence interval (CI): 1.28-4.13 p=0.005, 2) pulmonary involvement >75% IRR: 2.97 CI: 1.19-7.41 p=0.019 and 3) pulmonary involvement between 50-74.9% IRR 2.3 CI: 1.04-5.12 p=0.04, age >=60 years, IRR:2.03 CI: 1.11-3.68 p=0.02, and clinical condition assessed at admission to the floor as "severe": IRR: 2.87, CI: 1.55-5.3 p=0.001 a protective variable was the greatest number of days prior to hospitalization (prehospitalization) IRR: 0.9 CI: 0.84-0.97 p=0.003. **Conclusion:** Covid-19 mortality in our cohort was associated with the following conditions: age 60 years or older, percentage of lung involved greater than 50%, PAFI<100, and a protective factor was longer pre-hospitalization time.

Keywords: COVID-19, Sars-cov-2, mortality (source: MeSH NLM).

Correspondencia

Marcos Pariona

Dirección: Libertad 1474. Dpto.401B.
Magdalena del Mar, Lima, Perú.
E-mail: marcospariona@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La pandemia por el nuevo coronavirus afectó globalmente al mundo, su rápida propagación y la carencia de un tratamiento eficaz originó un masivo número de hospitalizaciones y muertes poniendo a prueba la salud pública a nivel mundial además provocó una carga significativa en el personal de Salud quienes fueron la primera línea de atención de los pacientes.

Los servicios hospitalarios sorprendidos por una crisis sanitaria inesperada organizaron sus recursos de la mejor manera para hacer frente a la alta carga de pacientes afectados principalmente por la neumonía derivada de la infección por el virus y la respuesta inflamatoria exagerada^(1,2).

El hospital Rebagliati y específicamente el Departamento de Cardiología asumió el desafío de atender, pacientes con un compromiso respiratorio cuando se declaró el estado de emergencia en el Perú⁽³⁾; esta adaptación a las exigencias de la pandemia se expresaron inicialmente en la suspensión de las actividades electivas de Cardiología, la optimización de las camas hospitalarias (fusión de alas: 11B de Cardiología con 11C de Medicina Interna), un

reordenamiento del horario de actividades laborales del personal de cardiología asumiendo la atención integral de ambos sectores y evitando la concentración habitual de personal en el piso para cumplir con el distanciamiento preventivo, tal como lo indicaban las normas vigentes⁽³⁾.

El presente estudio además de testimoniar la actividad desarrollada por el personal sanitario del Departamento de Cardiología durante los meses de mayo a setiembre del año 2020 en que se recibió la primera ola de pacientes afectados de Covid-19, analiza nuestra experiencia iniciando una discusión que lleve a mejorar la atención hospitalaria en el futuro ante situaciones similares.

El objetivo del presente estudio es evaluar la mortalidad y las variables asociadas en la población hospitalizada en el piso 11-Covid durante la primera ola de la pandemia Covid-19 a través de un modelo multivariado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población: pacientes hospitalizados en el piso 11-Covid durante la primera ola de la pandemia Covid-19 (mayo-setiembre-2020) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Definiciones operacionales.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador	Escala de medición	Valor
Comorbilidades	Enfermedad concomitante	Pej HTA, diabetes, sobrepeso etc.	Cualitativa dicotómica	Historia clínica	Nominal	Ausencia =0 Presencia=1
Marcadores de hiperspuesta inflamatoria	Biomarcadores que indican una respuesta inmunológica exagerada y complicaciones graves	1) Linfocitos <800 cel/uL 2) Proteína C reactiva (PCR) >10 mg/L 3) Ferritina >700 ng/ml 4) Dímero D >1 ug/ml 5) Deshidrogenasa láctica (DHL) >350 u/L	Cualitativa dicotómica	Historia clínica	Nominal	Ausencia =0 Presencia=1
Compromiso pulmonar	Medida de estimación de la cantidad de pulmón comprometida radiológicamente	Porcentaje de pulmón comprometido por Covid estimado por tomografía axial computarizada (o radiografía) pulmonar sin contraste	Cuantitativa	Tomografía axial computarizada pulmonar (98,8%) y Rx pulmonar (1,8%)	Razón	0 a 100%
Cardiopatía aguda Asociada a Covid-19	Compromiso cardíaco y Covid-19	IAM ST elevado, IAM ST no elevado, ICC, TEP, marcadores de daño cardíaco elevados (troponina proBNP), otros	Cualitativa	Historia clínica	Nominal	0=ausente 1=presente
PAFI	Índice de oxigenación según cantidad de oxígeno inspirado	Razón entre la presión parcial de oxígeno (medido por oximetría capilar o gasometría arterial) y la fracción inspirada de oxígeno ofrecida	Cuantitativa	Oximetría capilar o gasometría arterial y fracción inspirada de oxígeno	Razón	476 a menos
Fármacos recibidos	Medicación recibida, incluye la automedicación	1) Hidroxicloroquina 2) Ivermectina 3) Azitromicina 4) Corticoides 5) Anticoagulación 6) Tocilizumab	Cualitativa dicotómica	Historia clínica	Nominal	0=no recibido 1=recibido
Oxigenoterapia administrada	Administración de oxígeno adicional por distintos métodos para mejorar la oxigenación tisular y su función	0) aire ambiental 1) cánula binasal (CBN) 2) máscara de reservorio(MR) 4) ventilación mecánica no invasiva e invasiva (VM)	Cualitativa dicotómica	Historia clínica	Nominal	0=no recibido 1=recibido
Tiempo prehospitalario	Días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital	Días	Cuantitativa	Historia clínica	Razón	1 a más días
Estancia hospitalaria	Días desde el ingreso al hospital hasta su alta o defunción	Días	Cuantitativa	Historia clínica	Razón	2 a más días
Desenlace final	Condición final de la hospitalización	Nominal	Cualitativa	Historia clínica	Nominal	0=vivo 1=fallecido

PAFI: razón entre presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O₂, HTA: hipertensión arterial, IAM: infarto agudo miocárdico, ICC: insuficiencia cardíaca, TEP: tromboembolismo pulmonar.

Recolección de datos: La información clínica de la población de estudio fue accesible a través de un parte de diario digital en línea (Google drive) del Departamento de Cardiología.

Procesamiento y análisis estadístico de la información: El análisis estadístico en base a promedios, desviación estándar (DS) o mediana y rango Intercuartil (RIC), se realizaron con ayuda del programa estadístico adecuado. Se empleó Test de chi cuadrado - Fischer para comparaciones entre variables categóricas y *t* de student o U de Mann Whitney para la comparación de series según el cumplimiento de supuestos. Para la construcción del modelo multivariado se consideraron varios modelos eligiéndose la regresión de Poisson precedido por una selección de variables por el comando stepwise, respetando el principio de parsimonia. Se consideró un nivel de significancia estadística $< 0,05$ para la evaluación de las hipótesis.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de ética del Hospital.

RESULTADOS

La mortalidad de la cohorte fue: 12,89%. La mortalidad para los grupos calificados como: severo, moderado y leve fue de 34,95%, 6,04% y 0% respectivamente. La causa de muerte en 42 de los 54 pacientes (77,8%) fue debido a falla multiorgánica secundaria a acidosis respiratoria severa secundaria a neumonía viral (Tabla 2).

El 16,5% de pacientes con estado calificado como "severo" accedieron a ventilación mecánica, 9,4% de los moderados y 5,5% de los casos leves (Tabla 2). Ir a ventilación mecánica invasiva se asoció a mayor mortalidad (9,59% vs. 20,37% $p=0,018$, Tabla 6), por la gravedad del paciente.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron disnea (67,06%), tos (53,46%), malestar general (50,84%), sensación de alza térmica (46,85%), odinofagia (16,71%), dolor torácico (16,47%), diarrea

(12,17%), cefalea (11,69%); disgeusia y anosmia se consignaron sólo el 3,82% y 2,86% de los pacientes respectivamente.

Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (33,41%), sobrepeso-obesidad (31,74%), diabetes mellitus (21,72%), enfermedad pulmonar crónica (16,23%), cardiopatía (10,74%), enfermedad renal crónica (8,83%), cáncer (5,49%), secuela neurológica (3,58%).

No hubo diferencia significativa en las siguientes variables: sexo, estancia total, manifestaciones clínicas (tos, disnea, dolor torácico, alza térmica, odinofagia, disgeusia, diarrea, cefalea, calosfrío, malestar general, mialgias, anosmia), # de manifestaciones clínicas, comorbilidades (HTA, diabetes, sobrepeso-obesidad, cardiopatía, neumopatía, neuropatía, nefropatía, colagenopatía), medicación recibida: hidroxiquina, ivermectina, azitromicina, tocilizumab (8 ps: 1,6%), anticoagulación (se integró profiláctica y total en una sola variable por la escasa población que recibió total: 27,7%) y corticoterapia (se integró en una sola variable por la poca frecuencia de corticoide a alta dosis: 8,35%).

DISCUSIÓN

Hubo un número importante de pacientes (154 individuos) que se excluyeron del estudio por falta de confirmación diagnóstica (test serológico rápido: IgM o IgG o reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa: RT-PCR, exámenes extraviados o no consignados).

Respecto a la mortalidad hallada (12.89%) es menor a la reportada por los estudios nacionales realizados predominantemente en emergencia y UCI que reportan entre 50% y 72⁽⁴⁻¹¹⁾, más aproximada a las series internacionales donde la mortalidad hospitalaria osciló entre 32.3% en Francia hasta niveles bajos de 4% en China⁽¹²⁻¹⁶⁾ la explicación es que nuestros pacientes no fueron elegidos aleatoriamente, fueron referidos desde el Servicio de Emergencia bajo condiciones de estabilidad.

Tabla 2. Causa de óbito en pacientes hospitalizados por COVID en piso 11-COVID.

Causa de muerte	Frecuencia	%
Asociada a IRA covid-19	42	77,8
Muerte súbita	4	7,41
cardiopatía aguda	3	5,56
Otros (pancreatitis, abdomen agudo, aspiración pulmonar, asociada a cáncer)	5	9,25
Total	54	100

IRA: insuficiencia respiratoria aguda

Tabla 3. Acceso a VMI según severidad en pacientes (severidad, valorada al ingreso al piso).

Severidad/VMI	No	Si	Total
Leve	17	1 (5,5%)	18
Moderada	270	28 (9,43%)	297
Severa	86 (83,5)	17 (16,5%)	103 (100%)
Total	373	46	419

La principal causa de muerte en nuestra serie fue consecuencia de la hipoxia severa (77,8% de pacientes), con la consecutiva acidosis respiratoria y falla multiorgánica final; este hecho es corroborado por el análisis multivariado donde la mitad de las variables asociadas independientemente a mortalidad están relacionadas con la hipoxia severa (PAFI<100, Compromiso pulmonar >50%, y estado clínico al ingreso "severo"); se debe señalar que el 83,5% de estos pacientes (tablas 3 y 4) y el 75,86% de pacientes fallecidos no consiguieron beneficiarse de ventilación mecánica invasiva; en la literatura revisada la necesidad de ventilación mecánica osciló entre 12 y 16% de los pacientes^(12,13,17,18) se destaca que el acceso a ventilación mecánica invasiva en los países de altos ingresos⁽¹⁹⁾ fue elevado, no hay cifras expresas en la literatura revisada donde se da a entender una demanda satisfecha^(16,20-24) en nuestro país al igual que en nuestro hospital fue expuesta la escasez de camas-UCI para este fin y donde la estancia hospitalaria en UCI, en estos pacientes, era significativamente mayor respecto a los que no accedieron a UCI (36,59±21 días vs. 17,13±14 días p<0,00001), agudizando aún más la escasez de camas-uci; estas carencias se reflejan en las estadísticas mundiales de mortalidad Covid-19 por país y millón de habitantes, donde salimos desfavorecidos⁽²⁵⁾.

Respecto a los datos demográficos (tabla 6), encontramos una mayor frecuencia de pacientes con edades avanzadas (57,72±14 años), tendencia que se mantuvo en el grupo que falleció al compararlo con los sobrevivientes: 64,47±14 vs. 56,7±14 (p=0,0001), ésta diferencia significativa se confirmó al aplicar el modelo multivariado (tabla 7) donde se evidenció que la edad igual o mayor de 60 años significaba un riesgo doble de morir; esta asociación es concordante con la data revisada; se ha explicado esta tendencia aludiendo a una menor eficiencia del sistema inmune y presencia de mayor número de comorbilidades en los individuos añosos^(12,16,26-28).

Respecto al sexo hubo un predominio de varones en nuestra población (70,88%), sin embargo no se observó diferencia estadística entre la proporción de

Tabla 4. Acceso a VMI según severidad en pacientes fallecidos (severidad valorada al ingreso al piso).

Severidad/VMI	No	Si	Total
Leve	0	0	0
Moderada	14 (71,4%)	4 (28,6%)	18
Severa	29 (75,86%)	7 (24,14%)	36
Total	373	46	54

VMI: ventilación mecánica invasiva en unidad de cuidados intensivos.

varones sobrevivientes y óbitos (70,41% vs 74,74% p=0,3058 respectivamente), concordante con la mayor parte de series nacionales^(8,11,29), a pesar de lo inicialmente reportado^(12,22,30,31), estudios posteriores donde se ajustaba estadísticamente la variable sexo a edad y comorbilidades concluían que ella no era una variable independiente asociada a mortalidad como se asumió y podía variar en función a factores biológicos, respuesta frente a la enfermedad, acceso a la atención médica y otros factores socioeconómicos⁽³²⁾.

Los síntomas más frecuentes en nuestra población fueron: disnea (61,06%), tos (53,46%), alza térmica (46,15%) y malestar general (50,84%); y las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (33,41%), sobrepeso-obesidad (31,74%), diabetes mellitus (21,72%) y afecciones broncopulmonares crónicas (16,23%); concordante con los hallazgos nacionales^(4-11,20,29,33-38) e internacionales^(16,21,39-43) dice; en cuánto a la variable obesidad-sobrepeso no fue cuantificada a través del índice de masa corporal dada la condición clínica de postración de gran parte de los pacientes y la falta de camas con equipamiento adecuado para realizar las ponderaciones adecuadas.

El porcentaje de pulmón comprometido severamente (>50% y >75%) aumentó entre 2,3 y 3 veces el riesgo de muerte respectivamente; en ese mismo sentido se observó que un PAFI, inferior a 100 significaba un incremento más del doble de este riesgo; concordante con el ataque viral al pulmón más la hiper respuesta inflamatoria y un propuesto estado protrombótico⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

Tabla 5. Acceso a VMI de pacientes fallecidos según solicitud (interconsultas).

	Frecuencia	%
Sin acceso a UCI con solicitud	33	61,11
No se solicitó acceso a UCI	14	25,93
Accedieron a UCI	7	12,96
Total	54	100

VMI: ventilación mecánica invasiva UCI: unidad de cuidados intensivos

Tabla 6. Análisis bivariado (sólo variables con significación estadística). Variables demográficas y clínicas.

	Total	Vivos	Óbitos	p
Edad	57,72±14	56,7±14	64,85±14	0,0001
Severidad: L.M.S:%	4,3, 71,12, 24,58	4,93, 76,71, 18,36	0, 33,33, 66,67	<0,00001
Cáncer	5,49	4,11	14,81	0,004
# de comorb: 0-5:%	23,6, 30,3, 24,3, 15,3, 4,1, 2,4	24,7, 31,5, 23,8, 14,5, 3,0, 2,5	16,7, 22,3, 27,8, 20,4, 11,1, 1,9	<0,0001
T. Prehosp.	8,26±5	8,48±5	6,78±5	0,0131
Estancia UCI	10,98%	9,59%	20,37%	0,018
PAFI	247,56±143	267,63±139	111,87±86	<0,00001
Compromiso pulmonar: %	44,8 (50)	42,45 (41)	60,8 (60)	<0,00001
Marcadores				
linfopenia	32,7	29,32	55,56	<0,0001
PCR elevada	49,88	47,12	68,52	0,003
Dímero D elevado	35,8	33,15	53,7	0,003
DHL elevada	34,37	30,96	57,41	<0,0001
# MI alt	16, 20,3, 26,5, 20,5, 13,8, 2,9	17, 22,2, 28,5, 19,7, 9,9, 2,7	9,3, 7,4, 13, 25,9, 40,7, 3,7	<0,0001
Oxígenooterapia: %	8,35, 50,1, 31,3, 10,3	9,3, 55,6, 26,6, 8,5	1,9, 13,0, 63,0, 22,2	<0,0001

L: leve, M: moderada, S:severa, #comorb.: # de comorbilidades, T. Prehosp: tiempo prehospitalario, PAFI: razón entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno, PCR: proteína, C reactiva, DHL: deshidrogenasa láctica, # MI alt: # de marcadores inflamatorios alterados, CBN: cánula binasal, MR: máscara de reservorio, VM: ventilación mecánica no invasiva e invasiva (se integró en una sola variable por la poca cantidad de pacientes en modo no invasivo: 2 ps:0,4%)

Un tiempo prehospitalario más largo se mostró cómo una variable protectora, tal vez como expresión de una menor premura para el apoyo hospitalario.

Los marcadores inflamatorios (linfopenia y elevación marcada de niveles séricos de PCR, ferritina, dímero d y deshidrogenasa láctica), valores reportados por estudios internacionales y nacionales como marcadores de severidad (48-55), no fueron significativos en el análisis multivariado (si en el bivariado) probablemente por el tamaño de la muestra.

El uso de terapias empíricas, tuvieron auge durante esta primera ola (56,57); tempranamente se dejó de utilizar la hidroxiclороquina; en nuestra serie no tuvimos ningún evento de arritmia o muerte súbita asociada a su uso (intervalo QT largo iatrogénico); no se observó diferencias significativas entre el uso de hidroxiclороquina, ivermectina, anticoagulación con enoxaparina, tocilizumab (sólo 8 pacientes la recibieron en nuestra serie).

Los corticoides, dexametasona, principalmente, no mostró una asociación beneficiosa respecto a

Tabla 7. Análisis multivariado.

	Vivos	Fallecidos	IRR	IC	p
PAFi<100	12,33%	53,7%	2,3	1,28-4,13	0,005
CP>75%	6,58%	29,63%	2,97	1,19-7,41	0,019
CP 50-75%	38,36%	55,56%	2,30	1,03-5,12	0,04
Grado severo	18,36%	66,67%	2,87	1,55-5,30	0,001
EDAD>=60 años	41,64%	70,37%	2,03	1,12-3,68	0,02
Prehosp	8,48±5d	6,78±5d	0,9	0,84-0,96	0,003

IRR: razón de tasa de incidencia, IC: intervalo de confianza, PAFI: razón entre Presión de oxígeno arterial y fracción inspirada de oxígeno, CP: compromiso pulmonar, Grado severo: graduación "severa" clínico laboratorio al ingreso al piso, Prehosp: días(d) previos a hospitalización.

mortalidad tal como describe la literatura ⁽⁵⁸⁾, se usó en 75,18% de pacientes; 74,25% vs. 81,48% $p=0,251$ para vivos y óbitos respectivamente, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra y a la automedicación previa a la hospitalización.

La mortalidad fue de 12,89%, inferior respecto a la literatura nacional e internacional debido a que recibimos pacientes estabilizados de emergencia. La mortalidad por COVID-19 de nuestra cohorte se asoció con las siguientes condiciones: edad de 60 años o más, porcentaje de pulmón comprometido mayor del 50%, PAFI < 100 y un factor protector fue un tiempo de pre-hospitalización más largo. Hubo una desproporción entre pacientes graves y acceso a ventilación mecánica. Fue difícil conseguirla una vez que el paciente accedía al piso. Es una carencia que deberá mejorarse o buscar alternativas prácticas en el futuro.

Agradecimientos

Al personal sanitario del hospital Edgardo Rebagliati Martins y en especial al personal del Departamento de Cardiología primera línea de defensa de la población frente a la pandemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–7.
- Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449–58.
- Ministerio de Salud del Perú. Alerta epidemiológica ante riesgo de intensificación de la transmisión comunitaria de COVID-19 en el periodo post cuarentena, en el Perú [Internet]. Lima: MINSA; 2020 [citado 6 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1007147/AE019.pdf?v=1594668339>
- 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 Publica*. 2020;37(2):253–8.
- Amado-Tineo J, Ayala-García R, Apolaya-Segura M, Mamani-Quiroz R, Matta-Pérez J, Valenzuela-Rodríguez G, et al. Factores asociados a mortalidad en enfermedad SARS-CoV-2 grave de un hospital peruano. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2021;14(3):280–6.
- 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. *SciELO Preprints* [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/905>
- Murrugarra-Suarez S, Lora-Loza M, Cabrejo-Paredes J, Mucha-Hospital L, Fernandez-Cosavalente H. Factores asociados a mortalidad en pacientes Covid-19 en un Hospital del norte de Perú. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. octubre de 2020;13(4):378–85.
- Vences MA, Pareja-Ramos JJ, Otero P, Veramendi-Espinoza LE, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J, et al. Factors associated with mortality in patients hospitalized with COVID-19: A prospective cohort in a Peruvian national referral hospital. *Medwave*. 31 de julio de 2021;21(06):e8231-e8231.
- 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 Médica Peru*. octubre de 2020;37(4):437–46.
- Yupari-Azabache I, Bardales-Aguirre L, Rodríguez-Azabache J, Barros-Sevillano JS, Rodríguez-Díaz Á, Yupari-Azabache I, et al. Factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados: Un modelo de regresión logística. *Rev Fac Med Humana*. enero de 2021;21(1):19–27.
- Valenzuela Casquino K, Espinoza Venero A, Quispe Galvez JC, Valenzuela Casquino K, Espinoza Venero A, Quispe Galvez JC. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital público de Lima, Perú. *Horiz Méd Lima* [Internet]. enero de 2021 [citado 29 de junio de 2022];21(1). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X202100100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1574–81.
- Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(8):425–37.
- Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436–47.
- 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.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 de julio de 2020;180(7):934.
- Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 26 de mayo de 2020;10.1097/CCM.0000000000004457.
- World Bank Data Team. Banco Mundial Blogs [Internet]. Nueva clasificación de los países según el nivel de ingresos para 2019 y 2020. 2019 [citado 12 de abril de 2024]. Disponible en: <https://blogs.worldbank.org/es/pendata/nueva-clasificacion-de-los-paises-segun-el-nivel-de-ingresos-para-2019-y-2020>

20. Perez-Guzman PN, Daunt A, Mukherjee S, Crook P, Forlano R, Kont MD, et al. Clinical characteristics and predictors of outcomes of hospitalized patients with COVID-19 in a multi-ethnic London NHS Trust: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020;73:e4047-57.
21. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet.* 6 de junio de 2020;395(10239):1763-70.
22. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 1 de octubre de 2020;180(10):1345-55.
23. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med.* 1 de mayo de 2020;46(5):837-40.
24. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2020;202(1):1-4.
25. COVID - Estadísticas de coronavirus - Worldometer [Internet]. [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
26. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature.* febrero de 2021;590(7844):140-5.
27. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* mayo de 2020;94:91-5.
28. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 20 de agosto de 2020;584(7821):430-6.
29. 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. *SciELO Preprints* [Internet]. 29 de junio de 2020 [citado 29 de abril de 2024]; Disponible en: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4664503/>
30. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health.* 29 de abril de 2020;8:152.
31. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* diciembre de 2020;11(1):29.
32. Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1407-10.
33. Aliaga Huamanca JY, Iparraguirre Sedano DY. Factores de riesgo para mortalidad por Covid-19 en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale entre abril y diciembre de 2020. *Huancayo: Universidad Nacional del Centro del Perú;* 2021 [citado 29 de abril de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/6652>
34. Apaéstegui Camacho SE. Factores de riesgo y mortalidad por Covid-19 Hospital II E Simón Bolívar, Cajamarca - Perú. 2020- 2021 [Internet]. *Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca;* 2021 [citado 29 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/4467>
35. Escobar-Agreda S, Silva-Valencia J, Rojas-Mezarina L, Vargas-Herrera J, Escobar-Agreda S, Silva-Valencia J, et al. Supervivencia de los trabajadores de salud infectados por SARS-CoV-2 en el contexto de la vacunación contra la COVID-19 en el Perú. *An Fac Med.* abril de 2021;82(2):106-12.
36. Gayoso Coronado OW. Linfopenia y plaquetopenia como factores de riesgo de mortalidad, en pacientes críticos por covid-19 en ventilación mecánica invasiva en un hospital III-1 Chiclayo Perú junio - diciembre 2020 [Internet]. *Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo;* 2021 [citado 29 de junio de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/9378>
37. 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;38:214-23.
38. Quintanilla Espinoza BJ, Zorrilla Lizana KD. Factores de riesgo asociados a mortalidad por COVID-19 en pacientes de un hospital de la selva peruana, periodo 2020-2021 [Internet]. *Lima: Universidad Continental;* 2022 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.continental.edu.pe/handle/20.500.12394/11306>
39. Hasan MJ, Chowdhury SM, Khan MdAS, Rahaman M, Fardous J, Adit T, et al. Clinico-epidemiological characteristics of asymptomatic and symptomatic COVID-19-positive patients in Bangladesh. *MedRxiv* [Internet]. 2020 [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.18.20177089>
40. Incerti D, Rizzo S, Li X, Lindsay L, Yau V, Keebler D, et al. Risk factors for mortality among hospitalized patients with COVID-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 sep [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.22.20196204>
41. Jarrett MP, Schultz SE, Lyall JS, Wang JJ, Stier L, De Geronimo M, et al. Clinical Mortality Review in a Large COVID-19 Cohort [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 ago [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.05.20168146>
42. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* septiembre de 2020;8(9):853-62.
43. Thompson JV, Meghani N, Powell BM, Newell I, Craven R, Skilton G, et al. Patient characteristics and predictors of mortality in 470 adults admitted to a district general hospital in England with Covid-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 jul [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.21.20153650>
44. Zeng Z, Xu L, Xie X, Yan H, Xie B, Xu W, et al. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia in a patient with a benign lung lesion. *Histopathology.* 2020;77(5):823-31.
45. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-40.

46. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
47. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):9110.
48. Chuliber FA, Ryn R vanden, Schutz N, Barrera L, López MS, Raff C, et al. Utilidad clínica de la elevación del dímero-D a la admisión en pacientes con sospecha de COVID-19. *Rev Hematol*. 2021;25(2)8-19.
49. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25-32.
50. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E131-4.
51. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620937175.
52. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46-7.
53. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92(7):856-62.
54. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954.
55. Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial No 240-2020-MINSA [Internet]. Lima: MINSA; 2020 [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/542922-240-2020-minsa>
56. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J, Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Médica Peru*. 2020;37(3):393-5.
57. Fernández Merjildo D, Lévano Díaz L, Zegarra Piérola J, Fernández Merjildo D. Mortalidad por hidroxicloroquina y azitromicina en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica de una unidad de cuidados intensivos de Lima. *Acta Médica Peru*. 2021;38(3):163-8.
58. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.