

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Villanueva Díaz MY, Caballero-Alvarado J. Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Perú. Una revisión sistemática. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 7 de febrero de 2024 [citado 7 de febrero de 2024];16(4). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2205](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2205)

Recibido / 19/09/2023

Aceptado / 11/01/2024

Publicación en Línea / 06/02/2024



Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Perú. Una revisión sistemática.
Factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Peru. A systematic review.

María Ysabel Villanueva Díaz^{1,a}, José Caballero-Alvarado^{1,b}

1. Escuela de Postgrado, Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO), Trujillo, Perú
 - a. Médico Pediatra
 - b. Cirujano General

ORCID:

1. María Ysabel Villanueva Díaz: mariaysabelvillanuevadiaz@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4094-2820>
2. José Caballero-Alvarado: jcaballeroalvarado@icloud.com <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Autor corresponsal:

María Ysabel Villanueva Díaz

Gmail: mariaysabelvillanuevadiaz@gmail.com ; Dirección: Calle Luis castilla portilla 245 urbanización la primavera

Contribuciones de los autores: MYVD y JCA idearon la investigación, redactaron el artículo y llevaron a cabo el análisis y la interpretación de los datos. La versión final del manuscrito fue aprobada por todos los autores.

Financiamiento: El estudio fue autofinanciado.

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

RESUMEN

Introducción: La pandemia de COVID-19 se ha propagado globalmente, siendo Perú uno de los países con mayor mortalidad en el mundo. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo evaluar los factores asociados con la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Perú. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, la Biblioteca Virtual de Salud, Scielo y Google Académico hasta el 13 de septiembre de 2023. Los principales términos de búsqueda utilizados fueron "COVID-19", "Mortalidad" y "Perú". **Resultados:** Se recuperaron un total de 1876 artículos utilizando la estrategia de búsqueda. Después de eliminar los duplicados ($n = 528$) y examinar por título, resumen y texto completo, se incluyeron 27 estudios observacionales que cumplieron con los criterios de inclusión con una muestra total de 10154 pacientes hospitalizados con COVID-19. Del total de participantes el 65,59% fueron hombres, con una media de edad mayor a 55 años. Los estudios se desarrollaron en 9 regiones del Perú. La mortalidad de los pacientes adultos comprendió entre 6,8% y 71,83%. Los factores asociados más prevalentes fueron la edad avanzada, sexo masculino, presentar comorbilidades como hipertensión, diabetes y obesidad, marcadores laboratoriales como el linfocitopenia, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, dímero D, bilirrubina total, saturación de oxígeno inferior al 80%, uso de hidroxiquina, ivermectina o azitromicina, y corticosteroides. **Conclusiones:** La edad, sexo masculino, enfermedades cardiovasculares, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, dímero D, saturación de oxígeno inferior al 80% y ivermectina fueron los factores asociados más prevalentes a la mortalidad en pacientes peruanos hospitalizados por COVID-19.

Palabras claves: Mortalidad, COVID-19, Perú, Hospitalizados, (Fuente: DeCS)

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic has spread globally, with Peru being one of the countries with the highest mortality in the world. Therefore, the aim of this study was to evaluate the factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Peru. **Material y métodos:** A systematic review of the literature was carried out using the databases PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, the Virtual Health Library, Scielo, and Google Scholar until September 13, 2023. The main search terms used were "COVID-19", "mortality," and "Peru". **Results:** A total of 1876 articles were retrieved using the search strategy. After removing duplicates (n = 528) and screening by title, abstract, and full text, 27 observational studies were included that met the inclusion criteria, with a total sample of 10154 hospitalized patients with COVID-19. Of the total participants, 65.59% were male, with a mean age over 55 years. The studies were conducted in nine regions of Peru. The mortality rate of adult patients ranged from 6.8% to 71.83%. The most prevalent associated factors were advanced age, male sex, presenting comorbidities such as hypertension, diabetes, and obesity, laboratory markers such as lymphocytopenia, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, D-dimer, total bilirubin, oxygen saturation below 80%, use of hydroxychloroquine, ivermectin, or azithromycin, and corticosteroids. **Conclusions:** Age, male sex, cardiovascular disease, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, D-dimer, oxygen saturation below 80%, and ivermectin were the most prevalent factors associated with mortality in Peruvian patients hospitalized for COVID-19.

Keywords: Mortality, COVID-19, Peru, hospitalized (Source: MeSH)

1. INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad provocada por el virus SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2), que ha experimentado una propagación global y se ha convertido en una pandemia de larga (1). Perú ha sido uno de los países más impactados por esta pandemia, presentando una de las tasas de letalidad más elevadas a nivel mundial, alcanzando aproximadamente un 4.87%, con más de 4 millones de casos registrados (2).

Con el fin de reducir el impacto de la pandemia, el Ministerio de Salud de Perú adoptó una serie de medidas, tales como la declaración del estado de emergencia a nivel nacional, la asignación de hospitales exclusivos para la atención de pacientes con COVID-19, la implementación de servicios de telemedicina, la expansión de las pruebas de diagnóstico mediante pruebas serológicas de diagnóstico rápido, y la recomendación de tratamientos con medicamentos cuya evidencia clínica es limitada, como la ivermectina (3).

Se sabe que alrededor del 80% de los casos de COVID-19 cursan de manera leve a moderada. No obstante, el 20% restante experimentaba una forma severa a crítica de la enfermedad, que demanda atención hospitalaria y conlleva un elevado riesgo de mortalidad (4). Por lo tanto, diferentes investigaciones han reportado que los factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 son edad, sexo masculino, taquipnea, presión arterial sistólica baja, baja saturación periférica de oxígeno, insuficiencia renal, IL-6 elevada y dímero D elevado (5). Además, la presencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedad coronaria y diabetes se relacionó con un riesgo significativamente mayor de fallecimiento en pacientes con COVID-19 (6). En base a esto, nuestra investigación posibilitará la identificación de los factores asociados más prevalentes en nuestro país, facilitando así la comprensión y comparación con investigaciones realizadas en otros países.

El presente estudio consistió en examinar los factores asociados con la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Perú. Para lograrlo, llevamos a cabo una revisión sistemática que sintetizó la evidencia presente en los artículos publicados. Esta revisión nos ha permitido identificar variables cruciales, como factores clínicos, epidemiológicos, de laboratorio e imagenológicos, junto con tratamientos farmacológicos asociados a la mortalidad. Los resultados obtenidos serán valiosos para informar sobre posibles brotes futuros en nuestro país y para diseñar estrategias preventivas dirigidas a la población afectada (7).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. *Diseño de estudio y registro de protocolo.*

Se llevó a cabo un estudio de revisión sistemática siguiendo las directrices de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), y el protocolo de esta investigación se registró en la base de datos del Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) bajo el número **CRD42023462836**.

2.3. *Criterios de elegibilidad*

Se incluyeron estudios observacionales que informaron sobre los factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Perú. Además, no se establecieron límites de idioma o regiones específicas del entorno peruano. Se excluyeron los editoriales, las cartas al editor, los ensayos clínicos aleatorios, las revisiones narrativas, las publicaciones de revisión sistemática y las actas de congresos.

2.2. *Fuentes de información y Estrategia de búsqueda*

Se llevaron a cabo las búsquedas en diversas bases de datos, entre las que se incluyen PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, la Biblioteca Virtual de Salud, Scielo y Google Académico. Los términos de búsqueda empleados fueron "COVID-19", "mortality" y "Peru". Las búsquedas se completaron el 13 de diciembre de 2023, y los resultados fueron evaluados de manera independiente por dos investigadores distintos (**Material suplementario**).

2.4. *Selección de estudios*

A partir de los resultados obtenidos en las búsquedas electrónicas en diversas bases de datos, se llevó a cabo la importación de datos al software Rayyan. El procedimiento comenzó con la eliminación de los artículos duplicados, seguido de la evaluación de los títulos y resúmenes correspondientes. Posteriormente, se procedió a evaluar los artículos en su totalidad. Todo este proceso se realizó siguiendo los criterios de inclusión previamente establecidos. En caso de desacuerdos, se llevaron a cabo reuniones para llegar a un consenso y resolverlos.

2.5. *Proceso de recopilación de datos y elementos de datos*

Los datos de los artículos elegidos fueron recuperados de forma independiente por los investigadores e ingresados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Los siguientes datos se extrajeron de los estudios seleccionados: autor, fecha de publicación, diseño del estudio, región, muestra, sexo, edad, factores de riesgo asociados a la mortalidad, prevalencia de la mortalidad, diagnóstico de COVID-19, hospital de ejecución del estudio y periodo de ejecución. Los autores verificaron la extracción de datos de manera independiente y cualquier desacuerdo se resolvió en un consenso. La síntesis de los resultados se plasmó en un tablas y figuras.

RESULTADOS

Se recuperaron un total de 1876 artículos mediante la estrategia de búsqueda. El proceso de selección se encuentra representado en el diagrama de flujo PRISMA. Tras eliminar los duplicados ($n = 528$), se procedió a examinar 1348 artículos restantes por parte de los autores. Tras realizar un análisis de los títulos y leer los resúmenes, se identificaron 42 artículos que fueron seleccionados para su revisión completa. Finalmente, después de una revisión detallada, se consideró que 27 de estos artículos cumplían con los criterios de inclusión para esta revisión sistemática (ver Figura 1) (3–6,8–30).

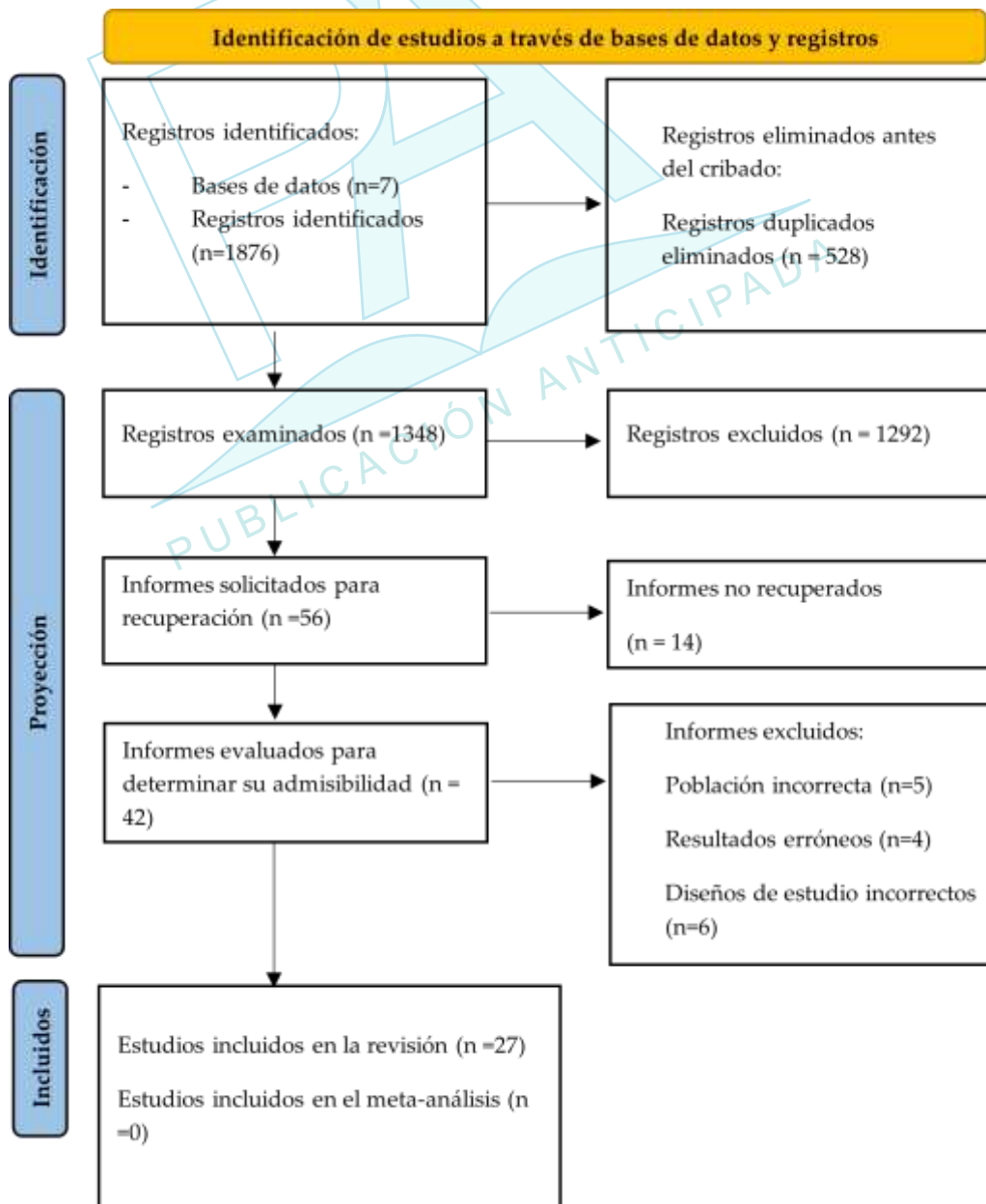


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA sobre el proceso de selección de los estudios

Características de los estudios incluidos

Se incluyeron 27 estudios observacionales publicados entre 2020 y 2023 con un total de 10154 pacientes hospitalizados con COVID-19. Del total de participantes el 65,59% fueron hombres (n=6660), con una media de edad mayor a 55 años. Los estudios se desarrollaron en 9 regiones del Perú (Lima (n=14), Lambayeque (n=2), La libertad (n=4), Cajamarca (n=1), Piura (n=2), Tacna (n=1), Huancayo (n=1), Puno (n=1) y Ucayali (n=1)). La mortalidad de los pacientes adultos comprendió entre 6,8% y 71,83%. Se reportó una prevalencia de la mortalidad infantil de 4,8%. El diagnóstico de los pacientes con COVID-19 fue en base a la prueba rápida (IgM/o IgG) o PCR. Los estudios se desarrollaron en diferentes hospitales (nivel I, II y III). Todos los estudios presentan datos recolectados en 2020 y 2021 (**Tabla 1**) (3–6,8–30).

Factores asociados a la mortalidad

Los factores relacionados con la mortalidad por COVID-19 incluyen la edad avanzada y el género masculino, así como diversas comorbilidades, tales como hipertensión arterial, obesidad, diabetes, cáncer, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral e hipotiroidismo. Además, ciertos indicadores laboratoriales, como la linfocitopenia, los niveles de creatinina, urea, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, dímero D, bilirrubina total, albúmina y alanina aminotransferasa, también están asociados con un mayor riesgo de mortalidad. Otros factores de riesgo comprenden el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, la presencia de sepsis y una saturación de oxígeno inferior al 80%. En cuanto a la medicación utilizada, se han observado tasas de mortalidad más elevadas en pacientes tratados con hidroxiquina, ivermectina o azitromicina, así como con corticosteroides en dosis moderadas (3–6,8–30).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos sobre los factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Perú.

Autor	Año	Región	Tipo de estudio	Tamaño de muestra (n)	Edad (años)	Sexo		Factores asociados a la mortalidad	Mortalidad (%)	Diagnóstico de COVID-19	Hospital	Periodo de ejecución
						M	F					
Valladares-Garrido MJ, et al. (8)	2023	Piura	Analítico prospectivo	301	Media: 58,63	199	102	Edad avanzada, estar hospitalizado en la UCI, sobrepeso, obesidad y tener conciencia comprometida y trombocitopenia	41,3%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Cayetano Heredia	Mayo-junio de 2020
Collins JA, et al. (25)	2023	Lima	Cohorte retrospectivo	533	Media: 61	376	157	Edad superior a 60 años, la fibrilación auricular y el hipotiroidismo, la obesidad, y la enfermedad renal crónica.	38,27%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital General Almenara de Lima	Marzo y mayo de 2020
Ayala-Pazos V, et al. (26)	2023	Lima	Transversal analítico	523	Mediana: 51	357	166	Edad, saturación periférica de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno, lactato deshidrogenasa	6.8%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Clínica privada en Lima	abril-septiembre 2020 y enero-mayo 2021
Aguirre-Milachay E, et al. (5)	2023	Lambayeque	Cohorte retrospectivo	297	Media: 63.99	93	207	Antecedentes de hipertensión y sepsis.	51,18%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo	Marzo a septiembre de 2020
Zegarra Piérola J, et al. (9)	2022	Lima	Cohorte retrospectivo	133	Media: 50	100	33	Sexo masculino, edad, linfocitopenia, creatinina, urea, lactato	38%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Cayetano Heredia	Marzo a noviembre de 2020.

Alva N, et al. (27)	2022	Puno	Cohorte retrospectivo	348	Rango: >18	133	215	deshidrogenasa y proteína C reactiva. Sexo masculino, edad mayor de 40 años, baja saturación, diabetes y taquipnea.	29,9%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Regional Manuel Núñez Butrón	Abril y diciembre de 2020
Soto A, et al. (10)	2022	Lima	Cohorte retrospectivo	1418	Media: 58	944	474	Baja saturación de oxígeno al ingreso, la edad, la presencia de alteraciones hematológicas y bioquímicas, uso de hidroxiclороquina, ivermectina o azitromicina, y corticosteroides a dosis moderadas.	46%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Nacional Hipólito Unanue	Abril a agosto de 2020
Arana-Calderón CA, et al. (11)	2022	La Libertad	Cohorte retrospectivo	158	Media: 65	109	49	Síndrome de distrés respiratorio agudo moderado-severo a su ingreso, la leucocitosis asociada con linfopenia, la hipoxemia de ingreso menor a 80 % a un FIO2 del 0,21, y el requerimiento de oxígeno a alto flujo desde su ingreso con un FIO2 del 0,80.	60,13%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital I Pacasmayo-Essalud	Marzo a setiembre del 2020
Iglesias-Osores S, et al. (12)	2022	Ucayali	Cohorte retrospectivo	127	Media: 59,6	41	86	Parámetros elevados de leucocitos, los neutrófilos y el dímero D.	59,06%	PCR	Hospital II Essalud Pucallpa	13 de marzo al 9 de mayo de 2020

Mas-Ubillus G, et al. (13)	2022	Lima	Cohorte retrospectivo	1537	Media: 60	1051	486	Edad, baja saturación de oxígeno	49,71%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Nacional Arzobispo Loayza	1 de mayo de 2020 y 31 de agosto de 2020
Coronado Munoz A, et al. (14)	2022	Lima	Estudio prospectivo de casos y controles	47	IQR: 0 -17	30	17	Pacientes con comorbilidades, accidentes cerebrovasculares y mayor recuento de glóbulos blancos	21,3%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Dos centros de Lima	26 de marzo al 15 de agosto de 2020
Alva Vargas MS, et al. (15)	2022	La Libertad	Estudio transversal	176	Media: 53	128	48	Comorbilidades y presión pico.	57%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Regional Docente de Trujillo	Marzo 2020 a junio 2021
Chiara Chilet C, et al. (16)	2022	Lima	Cohorte retrospectivo	91	Mediana: 4	58	33	Ingreso a la Unidad de cuidados intensivos pediátrico	9,9%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja	1 de Marzo al 31 de Julio del 2020
Díaz-Lazo A, et al. (28)	2021	Huancayo	Cohorte retrospectivo	760	Media: 49	474	286	Edad de 60 años a más, la dificultad respiratoria, la diarrea, la obesidad y el uso de terapia de ventilación mecánica	14,21 %	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión	27 de marzo al 31 de julio del 2020
Yupari-Azabache I, et al. (17)	2021	La libertad	Cohorte retrospectivo	64	Media: 52,56	44	20	Edad, sexo, tos, dificultad respiratoria y comorbilidad, diabetes	32,81%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	sistema del Ministerio de Salud – Microred Trujillo	Marzo a mayo de 2020
Valenzuela-Rodríguez G, et al. (29)	2021	Lima	Cohorte retrospectivo	106	Rango: >18	81	25	Edad mayor a 65 años, la lesión miocárdica, la ventilación mecánica y la hipertensión arterial.	52,8%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	6 de marzo y el 30 de abril de 2020
Vences MA, et al. (18)	2021	Lima	Cohorte retrospectivo	843	Media: 61,2	573	270	Sexo masculino, edad, soporte ventilatorio, mayor compromiso	46,4%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	22 de mayo al 21 de junio de 2020

Valenzuela Casquino K, et al. (19)	2021	Lima	Cohorte retrospectivo	71	Media: 64,72	57	14	pulmonar, hipertensión arterial, cáncer, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral e hipotiroidismo, Sexo masculino, edad mayor de 60 años, saturación de oxígeno menor al 80%, y estancia hospitalaria prolongada.	71,83%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Uldarico Rocca Fernández	1 de julio al 30 setiembre del 2020
Rodríguez-Portilla R, et al. (30)	2021	Lima	Cohorte retrospectivo	125	Media: 6	73	52	Síndrome de intestino corto, falla hepática, neumonía y sepsis.	4,8%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	16 de marzo y el 31 de agosto del 2020
Anyaypoma-Ocón W, et al. (20)	2021	Cajamarca	Cohorte retrospectivo	225	Media: 59	149	76	La edad mayor de 60 años, solicitud de cama UCI no atendida, saturación de oxígeno menor a 80% al ingreso y el uso de ivermectina.	39,6%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Simón Bolívar	1 de junio al 31 de agosto de 2020
León-Jiménez F, et al. (21)	2021	Piura	Cohorte retrospectivo	391	Media: 58,4	275	116	Pacientes mayores de 60 años, tener linfopenia, aumento del PCR y tener al menos una comorbilidad.	53,3%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Santa Rosa	9 de abril y finalizó el 30 de junio de 2020
Hueda-Zavaleta M, et al. (6)	2021	Tacna	Cohorte retrospectivo	351	Media: 58,4	260	91	Edad ≥ 65 años; aumento del lactato deshidrogenasa >720 U/L, y saturación de oxígeno inferior al 90%.	32,9%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Nivel III Daniel Alcides Carrión de Tacna	1 de marzo hasta el 22 de agosto del 2020

Amado-Tineo J, et al. (22)	2021	Lima	Cohorte retrospectivo	337	Media: 63,5	243	94	La edad mayor de 60 años, diabetes mellitus tipo 2, compromiso pulmonar severo, leucocitosis, albúmina baja y lactato elevado al ingreso hospitalario.	63,8%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Marzo y mayo del 2020
Díaz-Vélez C, et al. (4)	2021	Lambayeque	Cohorte retrospectivo	493	Media: 58,4	359	134	Tener 60 años o más, tener dos o más comorbilidades, saturación de oxígeno entre 85-80%, y estar en el medio y el tercil más alto de la relación neutrófilos-linfocitos	60,2%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, Hospital Luis Heysen Incháustegui y el Hospital Clínica EsSalud Chepén	18 de marzo al 13 de mayo de 2020
Mejía F, et al. (3)	2020	Lima	Cohorte retrospectivo	369	Media: 59	241	128	Saturación de oxígeno inferiores al 90% al ingreso y la edad >60 años.	49,59%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital Cayetano Heredia	29 de marzo al 11 de junio de 2020
Rodríguez-Zúñiga M, et al. (23)	2020	Lima	Cohorte retrospectivo	122	Media: 55,8	86	36	La edad, IMC, HTA, índice PaO2/FiO2, y la exposición a corticoides y antivirales.	36,9%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital de Emergencias de Villa el Salvador	1 de abril al 1 de mayo de 2020
Murrugarra-Suarez S, et al. (24)	2020	La Libertad	Cohorte retrospectivo	208	IQR: 4 - >65	126	82	Edad, hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus II	46,20%	Prueba rápida (IgM y / o IgG) o PCR	Hospital del norte del Perú	Marzo a Julio del 2020

IQR: rango intercuartílico, PCR (reacción en cadena de la polimerasa)

DISCUSIÓN

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote del nuevo coronavirus (COVID-19) era una pandemia mundial (31). Desde entonces, la comprensión de los factores relacionados con la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 ha evolucionado, adaptándose a las particularidades de cada población y contexto específico. Es por ello por lo que la presente revisión sistemática sintetizó la evidencia de 27 artículos observacionales sobre los factores asociados a la mortalidad de pacientes peruanos hospitalizados por COVID-19.

La mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19 mostró variaciones significativas según la población estudiada, que incluyó tanto a niños como a adultos. Se observó que el 4,8% de los niños hospitalizados perdieron la vida debido a la enfermedad (30). Por otro lado, en el caso de los adultos, la tasa de mortalidad presentó un rango amplio, oscilando entre el 6,8% y el 71,83%, lo que subraya la importancia de considerar factores específicos en diferentes grupos etarios al analizar los resultados (3–6,8–30). Un metaanálisis realizado por Silverio A, et al. informó una prevalencia del 12% de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 (32).

La edad avanzada y género masculino se reportaron como factores de riesgo. Un estudio de Metaanálisis propuesto por Corona G, et al. informó que la edad avanzada y el sexo masculino tuvieron una asociación estadística significativa (33). Otro estudio propuesto por Xiang G, et al. informó que el hombre con edad avanzada mayor de 60 años se asoció con la muerte hospitalaria (34). Estudios previos han demostrado consistentemente que las personas de edad avanzada tienen un mayor riesgo de complicaciones graves y mortalidad debido a una respuesta inmunitaria más débil y una mayor prevalencia de comorbilidades. Además, se ha observado que los hombres tienen tasas de mortalidad más altas que las mujeres, posiblemente debido a diferencias hormonales y genéticas en la respuesta inmunológica.

Otro factor de riesgo asociado fueron las comorbilidades (hipertensión arterial, obesidad, diabetes, cáncer, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral e hipotiroidismo). Un estudio de Metaanálisis propuesto por Corona G, et al. informó que entre las morbilidades asociadas notificadas, la hipertensión arterial fue la más prevalente (40,8%), seguida de diabetes mellitus (22,3%), Enfermedades Cardiovasculares (ECV) (18,5%), Enfermedad Renal Crónica (ERC) (12%), neoplasias malignas activas (8,2%) y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (6,8%) (33). Otro estudio propuesto por Xiang G, et al. informó que las comorbilidades como diabetes, hipertensión, ECV, enfermedades respiratorias y ERC también podrían influir en el pronóstico del COVID-19 (34). Otro metaanálisis realizado por Silverio A, et al. informó que la diabetes e hipertensión arterial se asociaron con la con muerte hospitalaria (32). Szarpak L, et al. informó que la fibrilación auricular y el aleteo auricular se asoció con un aumento de la mortalidad hospitalaria (32,8%) y peores resultados en pacientes con COVID-19 y puede usarse como un factor pronóstico negativo en estos pacientes (35). Otro estudio propuesto por Li Z, et al. informó que la fibrilación auricular es bastante común entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, particularmente entre los pacientes mayores (≥ 60 años de edad) con COVID-19 y los pacientes con COVID-19 grave (36). Un estudio de revisión sistemática y metaanálisis propuesto por Nindrea RD, et al. que incluyó un total de 370836 pacientes determinó que la obesidad estuvo asociado a la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 (37). Otro estudio propuesto por Marano D, et al. informó en 42 905 pacientes que el riesgo de mortalidad por SARS-CoV-2 fue mayor en individuos con obesidad en comparación con individuos sin obesidad (38). Estas comorbilidades afectan negativamente al sistema inmunológico y al funcionamiento de órganos vitales, lo que aumenta el riesgo de complicaciones graves y la mortalidad en caso de infección por COVID-19.

Dentro de los indicadores laboratoriales (linfocitopenia, niveles de creatinina, urea, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, dímero D, bilirrubina total, albúmina y alanina aminotransferasa). La medición de biomarcadores de laboratorio desempeña un papel fundamental en el manejo de pacientes con COVID-19. Un estudio de Metaanálisis propuesto por Corona G, et al. informó que dentro de los diferentes parámetros bioquímicos evaluados, se observó que el recuento de linfocitos y plaquetas, la proteína C reactiva y niveles elevados

de dímero D tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad por COVID-19 (33). Otro estudio propuesto por Xiang G, et al. informó que el aumento del recuento de glóbulos blancos, la disminución de los recuentos de linfocitos y plaquetas también se asociaron con un mayor riesgo de muerte, además, los biomarcadores de la función de coagulación, inflamación, función hepática y renal, lesión cardíaca y muscular también se elevaron en los no supervivientes (34). El estudio propuesto por Bansal A, et al. informó que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 con dímeros D elevados tienen peores resultados clínicos y asociados a mortalidad con ingreso a la unidad de cuidados intensivos o síndrome de dificultad respiratoria aguda (39). Estos indicadores pueden servir como marcadores de la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, la linfocitopenia (recuento bajo de linfocitos) puede indicar una respuesta inmunológica inadecuada, mientras que niveles elevados de proteína C reactiva y dímero D están asociados con inflamación y coagulopatía, respectivamente.

Otros factores de riesgo (ingreso a la unidad de cuidados intensivos, presencia de sepsis y saturación de oxígeno inferior al 80%). Un estudio de revisión sistemática propuesto por Castañeda-Sabogal A, et al. informó que los pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) tuvieron una mayor mortalidad y es importante establecer modelos predictivos al ingreso de la UCI (40). Estos factores son indicativos de una enfermedad más grave y pueden requerir un manejo médico más intensivo. La sepsis, en particular, es una complicación potencialmente mortal de las infecciones graves.

Medicación (hidroxicloroquina, ivermectina, azitromicina y corticosteroides en dosis moderadas). En cuanto a la medicación, los resultados pueden variar y deben considerarse con precaución. Un estudio propuesto por Romaní L, et al. informó que los pacientes hospitalizados por COVID-19 con lesión renal utilizaron frecuentemente fármacos como aminoglucósidos, vancomicina, ivermectina, azitromicina, tocilizumab, y corticosteroides (41). Se menciona que el uso de hidroxicloroquina, ivermectina y azitromicina puede estar asociado con tasas de mortalidad más altas, pero se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos (42,43). Por otro lado, los corticosteroides en dosis moderadas, como la dexametasona, han demostrado beneficios en pacientes con COVID-19 grave al reducir la inflamación pulmonar y mejorar la supervivencia (44,45). Una revisión sistemática y metaanálisis propuesto por Coaguila Cusicanqui LA, et al. informó que al administrar el antibiótico sin evidencia aumenta la mortalidad en los pacientes infectados con COVID-19 graves que llegaron a los hospitales (46).

El presente estudio presenta ciertas limitaciones. Se incluyeron investigaciones de tipo observacional que podrían estar sesgadas y tener factores de confusión que no pueden ser evaluados individualmente. En la mayoría de los estudios analizados, se observó que el tamaño de la muestra fue reducido. No se pudo realizar un metaanálisis debido a la heterogeneidad de información reportada en los estudios, y no se consideraron la sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas de COVID-19. No obstante, una fortaleza destacada de esta investigación es que representa la primera revisión sistemática sobre los factores relacionados con la mortalidad de pacientes peruanos hospitalizados por COVID-19. Además, se diseñó una estrategia de búsqueda específica para cada base de datos, y la selección de artículos y la extracción de datos fueron realizadas de manera independiente por los investigadores. Se siguieron rigurosamente las recomendaciones establecidas por las guías PRISMA.

Se evidenció que la edad, sexo masculino, enfermedades cardiovasculares, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, dímero D, saturación de oxígeno inferior al 80% y ivermectina fueron los factores asociados más prevalentes a la mortalidad en pacientes peruanos hospitalizados por COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Morales AJ, León-Figueroa DA, Romaní L, McHugh TD, Leblebicioglu H. Vaccination of children against COVID-19: the experience in Latin America. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022;21(1):14. doi:10.1186/s12941-022-00505-7.
2. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
3. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PloS One.* 2020;15(12):e0244171. doi:10.1371/journal.pone.0244171.
4. Díaz-Vélez C, Urrunaga-Pastor D, Romero-Cerdán A, Peña-Sánchez ER, Fernández Mogollon JL, Cossio Chafloque JD, et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study. *F1000Research.* 2021;10:224. doi:10.12688/f1000research.51474.1.
5. Aguirre-Milachay E, León-Figueroa DA, Chumán-Sánchez M, Romani L, Runzer-Colmenares FM. Factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 admitted to a tertiary hospital in Lambayeque, Peru, during the first wave of the pandemic. *PloS One.* 2023;18(5):e0285133. doi:10.1371/journal.pone.0285133.
6. Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factors associated with mortality due to COVID-19 in patients from a public hospital in Tacna, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021;38(2):214-23. doi:10.17843/rpmesp.2021.382.7158.
7. Rodríguez-Morales AJ, Lopez-Echeverri MC, Perez-Raga MF, Quintero-Romero V, Valencia-Gallego V, Galindo-Herrera N, et al. The global challenges of the long COVID-19 in adults and children. *Travel Med Infect Dis.* 2023;54:102606. doi:10.1016/j.tmaid.2023.102606.
8. Valladares-Garrido MJ, Alvarez-Risco A, Vasquez-Elera LE, Valdiviezo-Morales CG, Martinez-Rivera RN, Cruz-Zapata AL, et al. Factors Associated with Mortality in Patients with COVID-19 from a Hospital in Northern Peru. *Sustainability.* 2023;15(5):4049. doi:10.3390/su15054049.
9. Zegarra Piérola J, Fernández Merjildo D, Lévano Díaz, Lady, Ticona Salazar J, Zegarra Piérola J, Fernández Merjildo D, et al. Ventilación mecánica en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por la Covid-19 en una unidad de cuidados intensivos de Lima, Perú. *Rev Medica Hered.* abril de 2022;33(2):81-90. doi:10.20453/rmh.v33i2.4241.
10. Soto A, Quiñones-Laveriano DM, Azañero J, Chumpitaz R, Claros J, Salazar L, et al. Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital. *PLOS ONE.* 2022;17(3):e0264789. doi:10.1371/journal.pone.0264789.
11. Arana-Calderón CA, Chávez-Guevara SP, Arana-Calderón CA, Chávez-Guevara SP. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en un Hospital-I del Seguro Social, Perú-La Libertad. *Acta Médica Peru.* abril de 2022;39(2):104-13. doi:10.35663/amp.2022.392.2336.
12. Iglesias-Osores S, Rafael-Heredia A, Rojas-Tello ER, Ortiz-Uribe WA, Leveau-Bartra WR, Leveau-Bartra OA, et al. Parámetros hematológicos y laboratoriales tempranos asociados con la mortalidad por COVID-19 en una población amazónica del Perú. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 2022;15(4):530-4. doi:10.35434/rcmhnaaa.2022.154.1529.

13. Mas-Ubillus G, Ortiz PJ, Huaranga-Marcelo J, Sarzo-Miranda P, Muñoz-Aguirre P, Diaz-Ramos A, et al. High mortality among hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia in Peru: A single centre retrospective cohort study. *PloS One*. 2022;17(3):e0265089. doi:10.1371/journal.pone.0265089.
14. Coronado Munoz A, Tasayco J, Morales W, Moreno L, Zorrilla D, Stapleton A, et al. High incidence of stroke and mortality in pediatric critical care patients with COVID-19 in Peru. *Pediatr Res*. 2022;91(7):1730-4. doi:10.1038/s41390-021-01547-x.
15. Alva Vargas MS, Vásquez-Tirado GA, Meregildo-Rodriguez ED, Segura-Plasencia NM, Quispe-Castañeda CV, Arbayza-Ávalos YK. Mortality in critical patients with acute respiratory distress syndrome by Covid-19 in the intensive care unit of a public hospital in northern Peru. *Boletín Malariol Salud Ambient*. 2022;62(2):227-32. doi:10.52808/BMSA.7E6.622.013.
16. Chilet CC, Vilchez ML, Maquera-Afaray J, Mesones BS, Alvarez DP, Miranda RP, et al. Características clínicas de niños con COVID-19 admitidos en un centro terciario de referencia en el Perú. *Rev Fac Med Humana*. 2022;22(4):765-75. doi:10.25176/rfmh.v22i4.5094.
17. Yupari-Azabache I, Bardales-Aguirre L, Rodriguez-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. doi:10.25176/rfmh.v21i1.3264.
18. 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*. 2021;21(6):e8231. doi:10.5867/medwave.2021.06.8231.
19. 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*. 2021 doi:10.24265/horizmed.2021.v21n1.05.
20. Anyaypoma-Ocón W, Vásquez SÑ, Bustamante-Chávez HC, Sedano-De la Cruz E, Zavaleta-Gavidia V, Angulo-Bazán Y, et al. 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:10.17843/rpmesp.2021.384.8890.
21. León-Jiménez F, Vives-Kufof C, Failoc-Rojas VE, Valladares-Garrido MJ. [Mortality in patients hospitalized with COVID-19 in northern Peru]. *Rev Med Chil*. octubre de 2021;149(10):1459-66. doi:10.4067/s0034-98872021001001459.
22. 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. doi:10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1245.
23. 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 Méd Peru*. 2020;437-46.
24. Murrugarra-Suarez S, Lora-Loza M, Cabrejo-Paredes J, Mucha-Hospital L, Fernandez-Cosavalente H, Murrugarra-Suarez S, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes Covid-19 en un Hospital del norte de Perú. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2020;13(4):378-85. doi:10.35434/rcmhnaaa.2020.134.773.

25. Collins JA, Altamirano AA, Delgado NC, Vargas JL, Cáceres MJ, Díaz GE, et al. Clinical features and their association with death in a large cohort of adult inpatients with COVID-19. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2023;36(3):e778-e778. doi:10.36393/spmi.v36i3.778.
26. Ayala-Pazos V, Oscanoa-Espinoza T, Apolaya-Segura M, Amado-Tineo J, Ayala-Pazos V, Oscanoa-Espinoza T, et al. Letalidad por COVID-19 en adultos hospitalizados durante las dos primeras olas pandémicas: Una experiencia del sector privado en Perú. *Acta Médica Peru*. 2022;39(4):337-43. doi:10.35663/amp.2022.394.2513.
27. Alva N, Asqui G, Alvarado GF, Muchica F, Alva N, Asqui G, et al. Factores de riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos o mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19 en altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2022;39(2):143-51. doi:10.17843/rpmesp.2022.392.10721.
28. Díaz-Lazo A, Otivo RM, Nuñez EL, Lopez EA. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con COVID-19 en un hospital situado en la altura. *Horiz Méd Lima*. 2021;21(2):e1303-e1303. doi:10.24265/horizmed.2021.v21n2.09.
29. Valenzuela-Rodríguez GV, Rodríguez-Morales AJ, Mamani-Quiroz R, Ayala-García R, Pérez K, Sarmiento C, et al. Factores de riesgo cardiovascular y evolución de pacientes con COVID-19 atendidos en un Hospital Nacional de Referencia de Lima, P. *Rev Peru Investig En Salud*. 2021;5(3):195-200. doi:10.35839/repis.5.3.1071.
30. Rodríguez-Portilla R, Llaque-Quiroz P, Guerra-Ríos C, Cieza-Yamunaqué LP, Coila-Parichahua EJ, Baique-Sánchez PM, et al. Características clínicas y epidemiológicas de niños con infección por SARS-CoV-2 internados en un hospital peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38:261-6. doi:10.17843/rpmesp.2021.382.6719.
31. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2020;91(1):157-60. doi:10.23750/abm.v91i1.9397.
32. Silverio A, Di Maio M, Citro R, Esposito L, Iuliano G, Bellino M, et al. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):23. doi:10.1186/s12872-020-01816-3.
33. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):275-96. doi:10.1007/s11154-021-09630-8.
34. Xiang G, Xie L, Chen Z, Hao S, Fu C, Wu Q, et al. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):2723-35. doi:10.21037/apm-20-1278.
35. Szarpak L, Filipiak KJ, Skwarek A, Pruc M, Rahnama M, Denegri A, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*. 2022;29(1):33-43. doi:10.5603/CJ.a2021.0167.
36. Li Z, Shao W, Zhang J, Ma J, Huang S, Yu P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Hospitalized Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:720129. doi:10.3389/fcvm.2021.720129.
37. Nindrea RD, Lailani M, Masrul null, Usman E, Katar Y, Hendriyani H, et al. Obesity and Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients in Asian and Western Countries: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med.* 2023;14:67. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_236_21.
38. Marano D, Amaral Y, Rebelo F, Abranches A, Vilarim M, Moreira MEL. The effect of obesity on the mortality of hospitalized adults with COVID-19 considering the human development index: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2023;24(9):e13591. doi:10.1111/obr.13591.
 39. Bansal A, Singh AD, Jain V, Aggarwal M, Gupta S, Padappayil RP, et al. The association of D-dimers with mortality, intensive care unit admission or acute respiratory distress syndrome in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung J Crit Care.* 2021;50(1):9-12. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.08.024.
 40. Castañeda-Sabogal A, Rivera-Ramírez P, Espinoza-Rivera S, León-Figueroa DA, Moreno-Ramos E, Barboza JJ. Modelos predictivos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos en pacientes con covid-19: revisión sistemática. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 2022 doi:10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.
 41. Romaní L, León-Figueroa DA, Rafael-Navarro D, Barboza JJ, Rodríguez-Morales AJ. Association between the Use of Antibiotics and the Development of Acute Renal Injury in Patients Hospitalized for COVID-19 in a Hospital in the Peruvian Amazon. *J Clin Med.* 2022;11(15):4493. doi:10.3390/jcm11154493.
 42. Accinelli RA, Ynga-Meléndez GJ, León-Abarca JA, López LM, Madrid-Cisneros JC, Mendoza-Saldaña JD. Hydroxychloroquine / azithromycin in COVID-19: The association between time to treatment and case fatality rate. *Travel Med Infect Dis.* 2021;44:102163. doi:10.1016/j.tmaid.2021.102163.
 43. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Cassone A, Cauda R, De Gaetano G, Iacoviello L. Hydroxychloroquine and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and a meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Pathog Glob Health.* 2021;115(7-8):456-66. doi:10.1080/20477724.2021.1936818.
 44. Albuquerque AM, Eckert I, Tramuja L, Butler-Laporte G, McDonald EG, Brophy JM, et al. Effect of tocilizumab, sarilumab, and baricitinib on mortality among patients hospitalized for COVID-19 treated with corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;29(1):13-21. doi:10.1016/j.cmi.2022.07.008.
 45. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant HA, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(11):1149-63. doi:10.1080/17476348.2020.1804365.
 46. Cusicanqui LAC, León-Figueroa DA, Reyes YLC, Sialer ALM, Nanfuñay DIP, Sandoval LJS, et al. Terapia de antibióticos en hospitalizados por COVID-19: Revisión sistemática con meta-análisis. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 2022. doi:10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.