



Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú

Risk factors for in-hospital mortality in SARS-CoV-2 pneumonia adult patients from Lima, Peru

Milton J.M. Rodríguez-Zúñiga^{1,a}, Ana Quintana-Aquehua^{1,b}, Víctor Hugo Díaz-Lajo^{1,c}, Katerinee Soledad Charaja-Coata^{1,d}, Walter Surriel Becerra-Bonilla^{1,e}, Kori Cueva-Tovar^{1,e}, Giancarlo A. Valle-Gonzalez^{1,f}, Paol Rojas-De-La-Cuba^{1,f}, Connie Arly Alva-Gutierrez^{1,g}, Belen Cerpa-Chacaliza^{1,b}, Alberto Mendoza-Ticona^{1,h}

¹ Hospital de Emergencias de Villa el Salvador, Lima, Perú.

^a Médico especialista en Dermatología; ^b médica especialista en Neumología; ^c médico especialista en Cirugía Oncológica;

^d médica especialista en Reumatología y Medicina Interna; ^e médico especialista en Reumatología; ^f médico especialista en Cardiología; ^g médica especialista en Nefrología; ^h médico especialista en Infectología.

Correspondencia

Milton José Max Rodríguez Zúñiga
mijomax@gmail.com

Recibido: 26/08/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 26/11/2020

Citar como: Rodríguez-Zúñiga MJM, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo VH, Charaja-Coata KS, Becerra-Bonilla WS, Cueva-Tovar K et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. *Acta Med Peru.* 2020;37(4):437-46. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.374.1676>

RESUMEN

Objetivo: describir los principales factores asociados a la mortalidad en una cohorte de pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú.

Materiales y métodos: estudio de cohorte retrospectivo con muestreo no aleatorio por conveniencia. Se incluyó pacientes adultos con sospecha clínica o confirmados para SARS-CoV-2 con pruebas rápidas y/o moleculares. Se identificaron variables demográficas, clínicas, de laboratorio, tomográficas y de tratamiento. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva, análisis bivariado y de regresión de Poisson para determinar el riesgo relativo (RR) ajustado.

Resultados: se incluyó 122 pacientes, 70,5% del sexo masculino, edad promedio de 55,8 años, con antecedentes de obesidad (25,4%) e hipertensión arterial (HTA 13,1%). El análisis multivariado de los factores clínicos identificó que la edad (RR ajustado [RRa] 1,03; IC 95%: 1,00-1,06, p=0,021), el índice de masa corporal (IMC, RRa 1,03; IC 95%: 1,01-1,05; p=0,006), la HTA (RRa 1,68; IC 95%: 1,09-2,56; p=0,017), el índice de PaO₂/FiO₂ (RRa 0,99; IC 95%: 0,99-1,00; p<0,001), la exposición a lopinavir/ritonavir (RRa 0,83; IC 95%: 0,76-0,91; p<0,001), y corticoides sistémicos (RRa 1,18; IC 95%: 1,09-1,27; p<0,001) estuvieron asociados a la mortalidad de manera significativa. **Conclusiones:** la edad, IMC, HTA, índice PaO₂/FiO₂, y la exposición a corticoides y LPV/r estuvieron asociadas a la mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19; Enfermedad por coronavirus 2019-nCoV; Neumonía por el nuevo coronavirus (2019-nCoV); Mortalidad; Perú (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: this study aimed to describe the main factors associated to mortality in a cohort of patients hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia in a public hospital in Lima, Peru. **Materials and methods:** this was a retrospective cohort study, with a non-random convenience sampling. Adult patients with confirmed/suspicious SARS-CoV-2 pneumonia with rapid and/or molecular tests were included. Demographic, clinical, laboratory, tomographic and treatment variables were identified. Descriptive statistics, bivariate analysis, and Poisson regression techniques were used to determine the adjusted relative risk (aRR). **Results:** 122 patients were included, 70.5% were male, with a mean age of 55.8 years, with a history of obesity (25.4%) and high blood pressure (HBP, 13.1%). The multivariate analysis of clinical factors identified that age (aRR 1.03; 95% CI: 1.00-1.06; $p=0.021$), body mass index (BMI; aRR 1.03; 95% CI: 1.01-1.05; $p=0.006$), HBP (aRR 1.68; 95% CI: 1.09-2.56; $p=0.017$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ index (aRR 0.99; 95% CI: 0.99-1.00; $p<0.001$), exposure to lopinavir/ritonavir (LPV/r; aRR 0.83; 95% CI: 0.76-0.91; $p<0.001$), and systemic corticosteroids (aRR 1.18; 95% CI: 1.09-1.27; $p<0.001$) were significantly associated with mortality. **Conclusions:** Age, BMI, HBP, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ index, and exposure to corticosteroids and LPV/r were associated with mortality in our cohort of patients hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2 infection; 2019-nCoV disease; Mortality; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En los primeros ocho meses de la pandemia por el virus SARS-CoV-2 más de 30 000 peruanos perdieron la vida^[1]. La evidencia procedente de reportes y estudios de cohortes de pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2 indican una mayor letalidad en adultos mayores de 65 años (*odds ratio* [OR]: 3,80), del sexo masculino (OR: 1,50), con comorbilidades cardiovasculares (OR: 2,50), y cuadros clínicos severos^[2-4]. Asimismo, la evidencia respecto al tratamiento de la neumonía por el SARS-CoV-2 indica que algunos medicamentos como hidroxiclороquina (HCQ) y azitromicina (AZM) no tendrían ningún beneficio, pero aún contradictorios respecto a otros, tales como los corticoides, enoxaparina (ENX) y el lopinavir/ritonavir (LPV/r)^[5,6].

En el Perú aún no se disponen de estudios representativos que evalúen los factores asociados a la mortalidad de la neumonía por el SARS-CoV-2. Un estudio de serie de casos en un hospital de referencia nacional de Lima mostró que, de 17 pacientes hospitalizados por neumonía a causa del SARS-CoV-2, el 77% fueron de sexo masculino, 35% fueron adultos mayores, 24% tenían hipertensión arterial (HTA), y cuatro de ellos fallecieron^[7]. Por su parte, el Ministerio de Salud (MINSa) viene publicando documentos técnicos para orientar el tratamiento de pacientes con sospecha o confirmación de neumonía por el SARS-CoV-2 en Perú, utilizando la evidencia científica internacional disponible al momento^[8].

El objetivo de esta investigación fue describir los principales factores asociados a la mortalidad en una cohorte de pacientes hospitalizados con neumonía por el SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que se llevó a cabo en julio de 2020 e incluyó a los pacientes hospitalizados entre el 1 de abril al 1 de mayo de 2020. Se incluyeron casos confirmados

o sospechosos de neumonía por el SARS-CoV-2^[8], con selección de manera consecutiva no aleatoria. Se excluyeron gestantes y pacientes con enfermedades quirúrgicas concomitantes. La infección por el virus del SARS-CoV-2 se confirmó a través de pruebas rápidas o moleculares, según criterio clínico.

Ámbito de estudio

El Hospital de Emergencias de Villa el Salvador (HEVES) es un hospital público del MINSa, ubicado al sur de Lima, que fue designado desde abril de 2020 exclusivamente a la atención de pacientes con el virus del SARS-CoV-2, disponiendo 40 camas de emergencia, 160 camas de hospitalización y 30 camas de unidad de cuidados intensivos (UCI). El hospital cuenta con un equipo clínico multidisciplinario que ha venido desarrollando y actualizando protocolos de manejo local, adicionales a las directivas del MINSa y a los protocolos internacionales^[8].

Variables y mediciones

Las variables fueron recolectadas en una plataforma virtual de AppSheet® usando como fuente de información la historia clínica. Se estableció como desenlace primario a la mortalidad intrahospitalaria. Entre las principales variables de interés se consideraron variables demográficas: edad, sexo, y antecedentes; variables clínicas: síntomas, signos, tiempo de enfermedad, funciones vitales, peso y talla; variables de laboratorio e imágenes: análisis de gases arteriales (AGA), hemograma, marcadores inflamatorios, de coagulación, bioquímicos, y tomografía pulmonar, evaluados al ingreso. Asimismo, se midieron variables de tratamiento: tiempo a inicio (días) y uso de antibióticos (azitromicina [AZM]), anticoagulantes (enoxaparina [ENX]), corticoides (metilprednisolona y dexametasona), antivirales (LPV/r) e HCQ durante su estancia en emergencia y hospitalización. Se clasificó a los pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2 al ingreso en leve (frecuencia respiratoria [FR] <30, saturación de oxígeno en oximetría de pulso [SatO_2] >93%, relación de presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$] >300), moderado (FR \geq 30, $\text{SatO}_2 \leq$ 93%, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Tabla 1. Características de los participantes incluidos en el estudio.

Característica	Total (n=122) n (%)	Vivos (n=77) n (%)	Fallecidos (n=45) n (%)	Valor de p ¹
Sexo masculino	86 (70,5)	54 (70,1)	32 (71,1)	0,999
Edad (años)*	55,8 ± 13	50,9 ± 13	64,3 ± 10	<0,001
Tiempo de enfermedad (días)**	7 (6-10)	7 (6-10)	7 (5-9,5)	0,489
Estancia hospitalaria (días)**	8,5 (6-12)	9 (6-13)	8 (7-11)	0,664
IMC (kg/m ²)*	27,7 ± 6	27,9 ± 4	29,6 ± 7	0,070
Estado nutricional				
Normopeso (IMC < 25k g/m ²)	28 (24,6)	18 (25,4)	10 (23,3)	0,410
Sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m ²)	57 (50,0)	38 (53,5)	19 (44,2)	
Obesidad (IMC ≥ a 30 kg/m ²)	29 (25,4)	15 (21,1)	14 (32,6)	
Asma	4 (3,3)	3 (3,9)	1 (2,2)	0,999
Diabetes mellitus tipo 2	21 (17,2)	12 (15,6)	9 (20,0)	0,621
Hipertensión arterial	16 (13,1)	6 (7,8)	10 (22,2)	0,029
Tuberculosis	5 (4,1)	5 (6,5)	0 (0)	0,157
Severidad clínica				
Moderado	24 (20,5)	23 (31,9)	1 (2,2)	<0,001
Severo	54 (46,2)	37 (51,4)	17 (37,8)	
Crítico	39 (33,3)	12 (16,7)	27 (60,0)	
Síntomas				
Fiebre	89 (73,0)	55 (71,4)	34 (75,6)	0,677
Tos	91 (74,6)	55 (71,4)	36 (80,0)	0,389
Disnea	111 (91,0)	70 (90,9)	41 (91,1)	0,999
Malestar general	58 (47,5)	41 (53,3)	17 (37,8)	0,133
Anosmia/Ageusia	7 (5,7)	3 (3,9)	4 (8,9)	0,421
Diarrea	13 (10,6)	12 (15,6)	1 (2,2)	0,030
Cefalea	15 (12,3)	9 (11,7)	6 (13,3)	0,782
Mialgia	7 (5,7)	5 (6,5)	2 (4,4)	0,999
Funciones vitales de ingreso				
FR*	26,5 ± 5	25,9 ± 5	27,3 ± 5	0,082
SatO ₂ (%)*	84,7 ± 9,3	87,2 ± 6,9	80,6 ± 11	<0,001
Patrón tomográfico				
Vidrio esmerilado	51 (41,8)	33 (42,9)	18 (40,0)	0,485
Consolidado	28 (23,0)	20 (26,0)	8 (17,8)	
Consolidado y vidrio esmerilado	37 (30,3)	20 (26,0)	17 (37,8)	
Compromiso pulmonar tomográfico (%)*	55 ± 20	48 ± 20	67 ± 20	<0,001

(Continúa en la pág. 440)

Tabla 1. Características de los participantes incluidos en el estudio. (viene de la pág. 439)

Característica	Total (n=122) n (%)	Vivos (n=77) n (%)	Fallecidos (n=45) n (%)	Valor de p [¶]
Grado de compromiso pulmonar tomográfico (%)				
Leve (<25)	9 (7,4)	8 (10,4)	1 (2,2)	<0,001
Moderado (25-50)	42 (34,4)	34 (44,2)	8 (17,8)	
Severo (50-75)	40 (32,8)	25 (32,5)	15 (33,3)	
Crítico (>75)	31 (25,4)	10 (13,0)	21 (46,7)	
Score de severidad tomográfico				
Leve (1-5)	20 (16,4)	18 (23,4)	2 (4,4)	<0,001
Moderado (5-15)	48 (39,3)	37 (48,1)	11 (24,4)	
Severo (>15)	46 (37,7)	15 (19,5)	31 (68,9)	
Laboratorio				
PaO ₂ /FiO ₂ * (n=109)	169,7 ± 99	212,7 ± 93	106,2 ± 70	<0,001
Leucocitos (x mm ³)** (n=117)	11630 (9219-15530)	10845 (8765-15365)	12880 (9580-16600)	0,099
Linfocitos (x mm ³)** (n=117)	1050 (730-1400)	1110 (815-1435)	950 (670-1370)	0,313
Índice neutrófilos/linfocitos* (n=117)	11,2 ± 6,6	10,2 ± 5,4	12,9 ± 8,0	0,016
Plaquetas (x10 ⁹ /L)* (n=116)	307 ± 102	320 ± 100	285 ± 104	0,037
PCR (mg/dL)* (n=117)	225 ± 118	204 ± 120	260 ± 106	0,006
Ferritina (mg/L)** (n=62)	774 (380-1000)	752 (399-1000)	828 (370-1000)	0,857
LDH (mg/dL)** (n=107)	414 (324-517)	382 (305-453)	487 (390-612)	<0,001
Dímero D (mg/dL)** (n=62)	0,87 (0,53-1,88)	0,72 (0,45-1,61)	1,08 (0,83-5,37)	0,008
Troponina (ng/mL)** (n=60)	0,01 (0,01-1,13)	0,01 (0,01-0,12)	0,01 (0,01-1,95)	0,257

* Media ± DE; **Mediana (RIC); ¶ Variables categóricas: prueba exacta de Fischer; variables continuas de distribución normal: t de Student; variables continuas de distribución no normal: prueba U de Mann Whitney.

IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; T: temperatura; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria por minuto; SatO₂: saturación oxígeno; PaO₂/FiO₂: índice presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasas.

300-201), severo (PaO₂/FiO₂ 200-101, proteína C reactiva [PCR] 5-249 mg/dL, linfocitos <800/mm³) y crítico (PaO₂/FiO₂ ≤100, PCR >250 mg/dL) según criterios adaptados de China [9,10]. Se usó un *score* de severidad tomográfico tomando en cuenta la clasificación propuesta por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México [11] en leve (1 a 5 puntos), moderada (>5 a 15 puntos) y severa (>15 puntos), la cual se realizó por dos médicos neumólogos expertos para todos los casos. Asimismo, se clasificó la extensión porcentual pulmonar tomográfica en leve (<25%), moderado (25%-50%), severo (50%-75%) y crítico (>75%).

Para analizar los tratamientos, se utilizaron los días transcurridos entre el inicio de síntomas y el inicio del tratamiento recibido y el total de días recibidos durante la hospitalización. En el caso de los corticoides, adicionalmente se separó en el análisis el uso en pulsos y no pulsos, y se calculó la dosis total de corticoides considerando la equivalencia de dexametasona

y metilprednisolona [12], ya que la elección dependió de su disponibilidad. En el caso de ENX, se calculó la dosis total, dado que los pacientes la recibieron de forma profiláctica o como anticoagulación plena. El uso de HCQ, AZM, y ENX estuvo incluido en el protocolo de manejo inicial del HEVES, por lo que su prescripción fue generalizada, mientras que las indicaciones de LPV/r y corticoterapia sistémica quedaron bajo criterio médico.

Análisis estadístico

Se usaron estadísticos descriptivos, tales como porcentajes y medidas de tendencia central. En aquellas variables numéricas con una distribución normal se utilizó la media y la desviación estándar (DE), y en aquellas con una distribución no normal se utilizó la mediana y el rango intercuartil (RIC). Los análisis bivariados entre las variables independientes y el desenlace primario (mortalidad) se llevaron a cabo con la t de Student

Tabla 2. Caracterización de los tratamientos recibidos según condición de egreso.

Variable	Total (n=122) n (%)	Vivo (n=77) n (%)	Fallecido (n=45) n (%)	Valor de p [†]
Tiempo a inicio de tratamiento (días) [¶]				
HCQ* (n=111)	8 (7-10)	8 (7-10)	8 (6-10)	0,870
AZM* (n=113)	7 (6-10)	7 (6-10)	7 (5-10)	0,669
LPV/r* (n=58)	9 (7-13)	8,5 (7-11)	11 (7-13)	0,271
ENX profiláctica* (n=91)	8 (7-12)	8 (7-12)	8 (7-12)	0,687
ENX plena* (n=48)	10 (8-13)	11 (9-15)	9 (7-12)	0,085
Exposición a tratamiento				
Duración del tratamiento en días				
HQC* (n=111)	7 (5-8)	7 (6-8)	6 (5-9)	0,094
AZM* (n=113)	6 (5-8)	6 (6-8)	6 (5-8)	0,135
LPV/r* (n=58)	5 (3-7)	7 (4,5-8,5)	4 (2-6)	<0,001
Corticoides* ^a (n=122)	4 (0-5)	3 (0-5)	5 (3-6)	0,036
Exposición al tratamiento en dosis (mg)				
Dosis total de ENX profiláctica* (n=91)	360 (280-540)	420 (360-560)	240 (120-360)	0,011
Dosis total de ENX plena* (n=48)	600 (360-840)	600 (360-840)	600 (360-840)	0,189
Dosis equivalente de corticoide* ^b (n=122)	300 (0-625)	280 (0-625)	375 (180-750)	0,035
Uso de corticoides sistémicos				
No usó	36 (29,5)	29 (37,7)	7 (15,6)	0,008
Pulso ^c	7 (5,7)	2 (2,6)	5 (11,1)	
No pulso ^d	79 (64,8)	46 (59,7)	33 (73,3)	

*Mediana (RIC); ¶ Tiempo transcurrido en días desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del medicamento; † Variables categóricas: prueba exacta de Fischer; variables continuas de distribución no normal: prueba U de Mann-Whitney. ^a Se agrupó el uso de los corticoides dexametasona y metilprednisolona. ^b Se calculó la dosis total de corticoides considerando la bioequivalencia de dexametasona y metilprednisolona, ya que la elección dependió de su disponibilidad [12]. ^c Dosis de metilprednisolona mayor o igual a 500 mg/día. ^d Dosis de metilprednisolona igual a 125 mg/día o dexametasona igual a 16 mg/día. Se excluyeron a los pacientes que recibieron pulsos de corticoide. HCQ: hidroxiquina; AZT: azitromicina; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ENX: enoxaparina.

(variables numéricas continuas con una distribución normal), la prueba de U de Mann-Whitney (variables numéricas continuas con una distribución no normal), y la prueba exacta de Fisher (variables categóricas). En el análisis de regresión de Poisson se calcularon los riesgos relativos (RR) crudos con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95% de los factores asociados a mortalidad, y se incluyeron en un modelo multivariado aquellas variables más relevantes para el desenlace estudiado siguiendo un criterio epidemiológico y estadístico. Finalmente, se utilizó el estimador de Kaplan-Meier para evaluar las curvas de supervivencia según la severidad clínica al ingreso. Se utilizó el programa estadístico Stata versión 16.1 (Statacorp, TX, USA).

Consideraciones éticas

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación del HEVES, con código 001-

2020. El protocolo fue registrado en la base de datos del Instituto Nacional de Salud del Perú [13].

RESULTADOS

En el mes de abril del 2020, de un total de 412 pacientes hospitalizados, se incluyó a 122 pacientes con sospecha o confirmados para neumonía por el SARS-CoV-2 (Tabla 1). El 70,5% fueron de sexo masculino, con un promedio de edad de 55,8 años (rango 18-87). La mediana de tiempo de duración de síntomas fue de 7,0 días (RIC 6-10), y el de tiempo de hospitalización fue de 8,5 días (RIC 6-12). La mortalidad de nuestra muestra fue de 36,9%. De un total de 56 (45,9%) pacientes que requirieron de atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI), sólo 9 (16,1%) alcanzaron una cama UCI, con una mediana de tiempo de espera de 2 días (RIC 1-3). Casi el total de pacientes que ingresaron

con una severidad clínica moderada sobrevivieron, mientras que la mayoría de los críticos fallecieron ($p < 0,001$) (Tabla 1). Se observaron diferencias significativas en las medianas de tiempo desde inicio de síntomas a resultado positivo en las pruebas rápidas para SARS-CoV-2 (prueba estadística de Kruskal-Wallis, $p = 0,033$). Así, las medianas y RIC de tiempo en días a prueba de SARS-CoV-2 positiva para la prueba molecular ($n = 73$) fue de 7 (5-10), mientras que para la prueba rápida IgM ($n = 29$) fue de 4,5 (3-7), para la prueba rápida IgM/IgG ($n = 6$) fue de 7 (6-10), y para la prueba rápida IgG ($n = 5$) fue de 11 (9-13).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sobrevivientes y fallecidos respecto a la edad, antecedentes de HTA, SatO_2 en oximetría de pulso, índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en el AGA, conteo de plaquetas, índice neutrófilos/linfocitos (INL), PCR, dímero D (DD), LDH, y en la extensión de compromiso pulmonar y severidad tomográficos (Tabla 1). Respecto a tratamiento, se observó diferencias entre los sobrevivientes y fallecidos respecto a la dosis total usada de ENX profiláctica, la duración y la dosis total del tratamiento con corticoides, y la duración del tratamiento con LPV/r. Asimismo, si bien no hubo diferencias significativas, se observó que los sobrevivientes, en comparación a los que fallecieron, iniciaron más tempranamente LPV/r (Tabla 2).

Se encontró que las variables edad, HTA, *score* de severidad y porcentaje de compromiso pulmonar tomográficos, INL, PCR, el DD y exposición (días) corticoide sistémico incrementaron el RR de muerte, mientras que mayores niveles de SatO_2 en oximetría de pulso y de índice de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, así como la exposición a LPV/r y ENX profiláctica redujeron el RR muerte, con resultados estadísticamente significativos. No se encontraron resultados estadísticamente significativos para la exposición a HCQ y AZM. El análisis ajustado mostró que los factores edad, IMC, HTA, el índice de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, la exposición a corticoides y a LPV/r estuvieron asociados a mortalidad en nuestra cohorte de pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2 (Tabla 3). Finalmente, el gráfico de Kaplan-Meier muestra las curvas de supervivencia según la severidad clínica al ingreso de los pacientes hospitalizados por neumonía por el SARS-CoV-2 (Figura 1).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que los factores edad, HTA e IMC se asociaron a un mayor riesgo de muerte en los pacientes hospitalizados por neumonía por el SARS-CoV-2, los cuales son compatibles con los hallazgos de estudios en cohortes de otros países [14-16]. Así, se requiere de una mayor evidencia que confirme o descarte que estos factores, u otros trastornos metabólicos como la diabetes mellitus [16], están asociados a una mayor mortalidad por neumonía por el SARS-CoV-2, ya que su prevención y manejo temprano podría reducir dicho riesgo.

También se identificó que los niveles registrados al ingreso de SatO_2 en la oximetría de pulso y del $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en el AGA se

asociaron a un mayor riesgo de muerte en nuestra cohorte de pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2. De manera similar, diferentes estudios observacionales han asociado una mayor mortalidad con niveles de SatO_2 por debajo de 88% y 90% [4,17] o con niveles de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por debajo de 200 [3,18]. En ese sentido, sugerimos llevar a cabo estudios de validación para determinar si los niveles de SatO_2 y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ registrados al ingreso hospitalario podrían ser usados como factores pronósticos de mortalidad en los pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2.

El análisis bivariado de los resultados de laboratorio encontró diferencias estadísticamente significativas entre sobrevivientes y fallecidos en los niveles al ingreso de los marcadores de inflamación PCR y LDH, en el INL, el conteo de plaquetas y el DD. Asimismo, el análisis de factores de riesgo mostró que la PCR, el INL y el DD se asociaron a un mayor riesgo de muerte con resultados estadísticamente significativos. Otros estudios previos también han encontrado diferencias entre sobrevivientes y fallecidos hospitalizados por neumonía por el SARS-CoV-2 en los niveles de la PCR, LDH y el INL [19-21], los cuales se explicarían por la hiperactivación de la inmunidad innata y un estado de hiperinflamación en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 [22,23]. Asimismo, otros estudios han descrito trastornos de la hemostasia, consecuencia de la disfunción endotelial inducida por dicha infección, lo que produce un estado de hipercoagulabilidad e hiperviscosidad que conllevan a un mayor consumo plaquetario y liberación de DD [24,25]. También se ha reportado que las alteraciones del DD y la trombocitopenia estarían asociadas a una mayor mortalidad en los pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2 [26,27]. En ese sentido, se requieren de mayores estudios que evalúen si estos marcadores de laboratorio pueden ser usados como predictores de muerte o mal pronóstico en los pacientes hospitalizados por neumonía a causa del SARS-CoV-2.

Nuestros resultados mostraron que el porcentaje de extensión del compromiso pulmonar se asoció a un mayor riesgo de muerte, mientras que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los patrones radiológicos de los sobrevivientes y fallecidos. Es reconocida la alta sensibilidad de la tomografía para el diagnóstico precoz de la neumonía por el SARS-CoV-2, así como su utilidad en la evaluación de la severidad y el seguimiento [28]. En contraste a nuestros resultados, otros estudios han descrito que tanto la extensión como el patrón radiológico predominante serían determinantes para definir la severidad del compromiso pulmonar, proponiendo un modelo con estas dos características radiológicas para predecir la mortalidad [29]. Así, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México [11], tomando en cuenta dichos hallazgos, propuso clasificar el *score* de severidad tomográfico en leve (1 a 5 puntos), moderado (>5 a 15 puntos) y severo (>15 puntos), el cual ha presentado una asociación estadísticamente significativa con un mayor riesgo de muerte en nuestra cohorte. Se requieren de mayores estudios que validen esta clasificación radiológica como predictor de muerte o mal pronóstico en los pacientes hospitalizados por neumonía a causa del SARS-CoV-2.

Tabla 3. Factores clínicos y de tratamiento asociados a mortalidad por neumonía por SARS-CoV-2.

Variable	Modelo crudo		Modelo ajustado*	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RRa (IC 95%)	Valor de p
Edad	1,05 (1,04-1,07)	<0,001	1,03 (1,00-1,06)	0,021
IMC	1,02 (1,00-1,05)	0,059	1,03 (1,01-1,05)	0,006
HTA	1,89 (1,18-3,02)	0,008	1,68 (1,09-2,56)	0,017
SatO ₂ oximetría de pulso	0,96 (0,95-0,98)	<0,001	--	
Porcentaje de compromiso pulmonar	15,2 (4,66-49,86)	<0,001	--	
Score de severidad en tomografía	1,67 (1,25-2,23)	<0,001	--	
PaO ₂ /FiO ₂	0,99 (0,98-0,99)	<0,001	0,99 (0,99-1,00)	<0,001
Índice neutrófilos linfocitos	1,03 (1,01-1,06)	0,006	--	
Plaquetas (celx10 ⁹ /L)	1,00 (1,00-1,00)	0,090	--	
PCR (mg/dL)	1,00 (1,00-1,00)	0,013	--	
LDH (mg/dL)	1,00 (0,99-1,00)	0,408	--	
DD (mg/dL)	1,08 (1,05-1,11)	<0,001	--	
Días de uso de corticoide sistémico	1,10 (1,02-1,18)	0,005	1,18 (1,09-1,27)	<0,001
Días de uso de LPV/r	0,85 (0,76-0,95)	0,005	0,83 (0,76-0,91)	<0,001
Dosis total de ENX profiláctica	1,00 (1,00-1,00)	0,011	--	
Dosis total de ENX plena	1,00 (1,00-1,00)	0,769	--	
Días de uso de HCQ	0,90 (0,81-1,01)	0,096	--	
Días de uso de AZM	0,91 (0,80-1,04)	0,211	--	

* El modelo incluyó las variables edad, sexo, IMC, hipertensión arterial, PaO₂/FiO₂, y la exposición (días de tratamiento) a corticoides sistémicos y LPV/r (n=53). Se optó por seleccionar la variable PaO₂/FiO₂ y desestimar las variables SatO₂ en oximetría de pulso, porcentaje de compromiso pulmonar y score de severidad en la tomografía debido a de ellos, el primero es un marcador de laboratorio objetivo utilizado ampliamente para medir el compromiso clínico en los procesos pulmonares. No se incluyeron los análisis de laboratorio porque su medición estuvo relacionada a la disponibilidad de los reactivos. No se incluyó a la ENX profiláctica porque el tamaño del efecto fue mínimo.

En relación con los tratamientos, es importante destacar que el diseño del presente estudio no permite derivar conclusiones acerca de la eficacia y seguridad de los medicamentos, sino que permiten generar hipótesis preliminares para que sean evaluados en estudios más amplios. Así, se encontró resultados estadísticamente significativos respecto a la exposición a corticoides, LPV/r y ENX profiláctica y su asociación con la mortalidad, mientras que no se encontró resultados estadísticamente significativos con la exposición a HCQ y AZM. Estos hallazgos tienen un alto riesgo de sesgos, principalmente debido al hecho de que la indicación de algunos de los tratamientos se puede haber relacionado a gravedad clínica valorada por el médico tratante. Respecto a los corticoides, los resultados mostraron que su uso, especialmente en forma de pulsos, así como una mayor duración de tratamiento, se asociaron a un mayor riesgo de muerte. Cabe indicar que las dosis usadas en el periodo en el cual se llevó a cabo el estudio fueron altas, con dosis de metilprednisolona entre 125 mg a 500 mg diarios, así como de dexametasona entre 12 mg a 20 mg diarios,

lo cual puede haber sido perjudicial en los pacientes que se encontraban en una fase inicial de la infección por el SARS-CoV-2. Estos hallazgos serían compatibles con estudios previos en pacientes con SARS y MERS que mostraron que el uso de corticoides retrasa el aclaramiento viral [6], y estudios preliminares en pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2 que sugieren que el uso de corticoides está asociado a un mayor riesgo de muerte [30]. En esta misma línea, los hallazgos preliminares de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) han mostrado que las dosis bajas de corticoides (dexametasona 6 mg) reduce la mortalidad de los pacientes hospitalizados por neumonía a causa del SARS-CoV-2 hasta en un 20% [31], por lo que se requieren de mayores estudios que definan el balance riesgo beneficio de los corticoides en este grupo de pacientes.

Por otro lado, los resultados mostraron que la exposición a LPV/r y ENX a dosis profilácticas estuvieron asociados a un menor riesgo de muerte en los pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2. Con respecto a LPV/r, un ECA mostró que su uso redujo la mortalidad hasta en un 8% [32], y un estudio no aleatorizado

mostró un beneficio en síntomas y en aclaramiento viral, en pacientes hospitalizados por neumonía a causa del SARS-CoV-2 [33]. De forma similar, aún no se cuenta con evidencia definitiva en relación al perfil de eficacia y seguridad de ENX a dosis profilácticas o plenas en pacientes infectados por el SARS-CoV-2, aunque se recomienda la anticoagulación oportuna profiláctica en ausencia de contraindicaciones absolutas para todos los casos que requieran hospitalización por neumonía a causa del SARS-CoV-2, siendo la heparina de bajo peso molecular (HBPM o ENX) el mayormente recomendado [21,34]. En ese sentido, debido a que aún existe controversia en relación con la efectividad de LPV/r y ENX, se sugiere que se esperen los resultados de ECAs amplios que evalúen su eficacia y seguridad en el manejo de los pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2. Finalmente, no se encontró ninguna relación entre el uso de HCQ y AZM con la mortalidad de nuestros pacientes con neumonía por el SARS-CoV-2. Múltiples estudios han sugerido que estos medicamentos no tendrían ningún beneficio, ni en la mortalidad ni en el aclaramiento viral, en el manejo de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 [5,35], por lo que, a la fecha, ya no se viene recomendando su uso.

El análisis de las pruebas diagnósticas del SARS-CoV-2 mostró diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo a resultado positivo de las pruebas rápidas de los marcadores IgM, IgM/IgG e IgG. En línea con nuestros resultados, un estudio indicó que las pruebas rápidas podrían arrojar un resultado positivo IgM dentro de los cinco días de iniciado los síntomas (< 40% de sensibilidad), y un resultado positivo IgG luego de once días de iniciado los síntomas (98% de sensibilidad) [36]. Si bien estos hallazgos son preliminares, ya que se requieren de mayores estudios de validación de las pruebas rápidas como método

diagnóstico en el ambiente hospitalario, estos resultados podrían orientar a los clínicos para su interpretación.

En el gráfico de Kaplan-Meier se puede apreciar el comportamiento de la SG según la severidad clínica de la neumonía por el SARS-CoV-2. Pocos estudios han propuesto una clasificación clínica de la severidad de esta enfermedad, siendo una de las más reconocidas la planteada por el grupo chino que utiliza parámetros ventilatorios para agrupar a los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en leve, moderado, severo y crítico [10,37]. Los especialistas del HEVES consideran, adicionalmente a los parámetros ventilatorios, como FR, SatO₂ en oximetría de pulso, e índice de PaO₂/FiO₂ en el AGA, a los resultados del marcador inflamatorio de la PCR. Así, nuestros hallazgos sugieren que el ingreso hospitalario con neumonía por SARS-CoV-2 en un estado severo o crítico estaría asociado a aumento en siete y 16 veces, respectivamente, en el RR de muerte comparado con un estado moderado, lo cual plantea la hipótesis para futuras investigaciones de que un manejo temprano podría mejorar los desenlaces clínicos en estos pacientes.

Los resultados del presente estudio se deben interpretar teniendo en cuenta los sesgos inherentes a su diseño. Se debe considerar, por ejemplo, la temporalidad retrospectiva de la recolección de datos, la dificultad para el seguimiento de todos los pacientes que ingresaron a UCI, y el pequeño tamaño de muestra que podría limitar el poder estadístico. Asimismo, es importante considerar que los modelos de análisis multivariado no fueron ajustados por múltiples confusores, por lo que estos resultados se deben considerar como preliminares, y deben

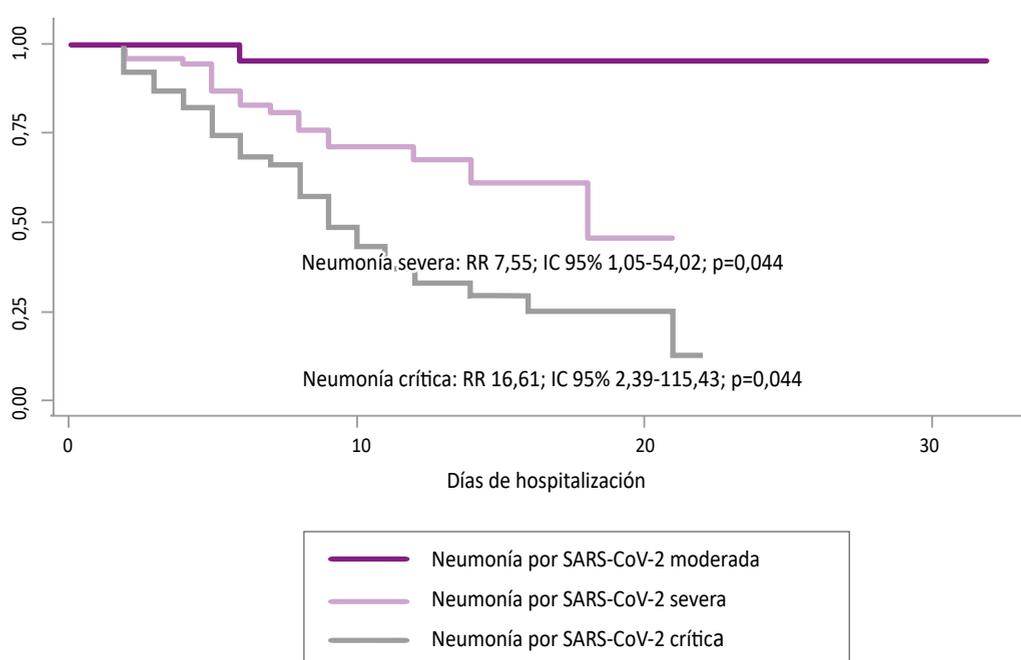


Figura 1. Curvas de supervivencia según la severidad clínica de la neumonía por SARS-CoV-2.

interpretarse como medidas de asociación, y no como medidas de causalidad.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que los factores edad, IMC, HTA, índice PaO₂/FiO₂, y la exposición a corticoides y LPV/r estuvieron asociadas a la mortalidad en nuestra cohorte de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Estos hallazgos sugieren que las personas adultas mayores, con HTA y con mayores niveles de IMC, deben extremar los cuidados para evitar el desarrollo de cuadros graves de neumonía por SARS-CoV-2. Asimismo, nuestros hallazgos sugieren que, en el manejo de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, la exposición temprana a LPV/r estaría asociado a un menor riesgo de muerte, mientras que el uso de dosis altas de corticoides estaría asociado a un mayor riesgo de muerte. Resaltando la polémica sobre los diseños y limitaciones de los estudios publicados, se necesitan de ECA que sostengan o refuten los hallazgos, mientras que los clínicos y los pacientes deben ser conscientes del balance riesgo beneficio de estos medicamentos, antes de prescribir y consentir su administración.

Agradecimientos: al Dr. Carlos León y la Dra. Cecilia Constantino, por las facilidades para desarrollar la investigación en el HEVES. A María Lazo por la revisión crítica del manuscrito.

Contribuciones de autoría: todos los autores participaron en la concepción y diseño del estudio, y en la recolección de los resultados. MRZ, AQA, VDL y AMT participaron en el análisis e interpretación de los datos. Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito. MRZ, AQA, y AMT participaron en la revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final. VDL diseñó el aplicativo para la recolección de los datos. MRZ se encargó de la asesoría estadística.

Potencial conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: autofinanciado.

ORCID

Milton J. M. Rodríguez-Zúñiga, <https://orcid.org/0000-0002-9413-2439>

Ana Quintana-Aquehua, <https://orcid.org/0000-0001-5285-5762>

Víctor Hugo Díaz-Lajo, <https://orcid.org/0000-0002-8481-7928>

Katerinee Soledad Charaja-Coata, <https://orcid.org/0000-0002-4023-5109>

Walter Surriel Becerra-Bonilla, <https://orcid.org/0000-0001-6271-5448>

Kori Cueva-Tovar, <https://orcid.org/0000-0002-6885-1966>

Giancarlo A. Valle-Gonzalez, <https://orcid.org/0000-0002-4914-473X>

Paol Rojas-De-La-Cuba, <https://orcid.org/0000-0002-2652-211X>

Connie Arly Alva-Gutierrez, <https://orcid.org/0000-0001-8790-1204>

Belen Cerpa-Chacaliaza, <https://orcid.org/0000-0002-9592-0218>

Alberto Mendoza-Ticona, <https://orcid.org/0000-0002-2571-2894>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. Covid 19 en el Perú [Internet]. Lima: MINSa; 2020 [citado el 15 de setiembre de 2020]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(5). doi: 10.1183/13993003.00524-2020.
4. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
5. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):287-96. doi: 10.7326/m20-2496.
6. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020;34(6):1503-11. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3.
7. Acosta G, Escobar G, Bernalola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Description of patients with severe COVID-19 treated in a national referral hospital in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):253-8. doi: 10.17843/rpmpes.2020.372.5437.
8. Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA [Internet]. Lima: MINSa; 2020 [citado el 27 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>
9. Mendoza-Ticona A, Valencia Mesias G, Quintana Aquehua A, Cerpa Chacaliaza B, García Loli G, Álvarez Cruz C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. *Acta Med Peru*. 2020;37:186-91. doi: 10.35663/amp.2020.372.968.
10. Universidad de Zhejiang. Manual de Prevención y Tratamiento de Covid-19 [Internet]. 2020 [citado el 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.embajadachina.org.pe/esp/sghd/t1763911.htm>
11. Juárez-Hernández F. COVID-19. Diagnóstico por imagen y espectro radiológico [Internet]. 2020 [citado el 2 de junio de 2020]. Disponible en: <https://saluddigital.com/wp-content/uploads/2020/04/Correos-electr%C3%B3nicos-COVID-19-Dx-Imagen-y-Espectro-radiolo%CC%81gico.pdf>
12. Farinde A. Corticosteroid Dose Equivalents. Medscape [Internet]. 2019 [citado el 17 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2172042-overview>
13. Instituto Nacional de Salud del Perú. Factores clínicos asociados a mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital de Emergencias Villa el Salvador [Internet]. Lima: INS; 2020 [citado el 17 de setiembre de 2020]. Disponible en: https://www.ins.gob.pe/prisa/ver_investigacion.aspx?BA309686-3DE8-418B-AE50-1897D2AAA3DD
14. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of Body mass index (BMI) with Critical COVID-19 and in-hospital Mortality: a dose-response meta-analysis. *Metabolism*. 2020;154373. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154373.

15. 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. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
16. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health*. 2020;45(6):1270-82. doi: 10.1007/s10900-020-00920-x.
17. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1138-47. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006.
18. 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*. 2020;48(9):e799-e804. doi: 10.1097/ccm.0000000000004457.
19. Bannaga AS, Tabuso M, Farrugia A, Chandrapalan S, Somal K, Lim VK, et al. C-reactive protein and albumin association with mortality of hospitalised SARS-CoV-2 patients: A tertiary hospital experience. *Clin Med*. 2020;20(5):463-7. doi: 10.7861/clinmed.2020-0424.
20. Breakey N, Escher R. D-dimer and mortality in COVID-19: a self-fulfilling prophecy or a pathophysiological clue? *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20293. doi: 10.4414/sm.w.2020.20293.
21. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19: orientaciones provisionales, 13 de marzo de 2020 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [citado el 2 de junio de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331660>
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
23. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2128-38. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3.
24. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1330-41. doi: 10.1182/blood.2020007252.
25. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47. doi: 10.1002/ajh.25829.
26. Shi L, Wang Y, Wang YD, Duan GC, Yang HY. D-dimer is associated with the risk of mortality in Coronavirus Disease 2019 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(16):8576-9. doi: 10.26355/eurrev_202008_22655.
27. Koupenova M. Potential role of platelets in COVID-19: Implications for thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):737-40. doi: 10.1002/rth2.12397.
28. Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Agostini A, Borgheresi A, Minorati D, et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *Radiol Med*. 2020;125(7):636-46. doi: 10.1007/s11547-020-01237-4.
29. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230548. doi: 10.1371/journal.pone.0230548.
30. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(1):e13-e20. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
31. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
32. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
33. Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(6):3390-6. doi: 10.26355/eurrev_202003_20706.
34. Fontana P, Casini A, Robert-Ebadi H, Glauser F, Righini M, Blondon M. Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20301. doi: 10.4414/sm.w.2020.20301.
35. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):384. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.
36. Traugott M, Aberle SW, Aberle JH, Griebler H, Karolyi M, Pawelka E, et al. Performance of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Assays in Different Stages of Infection: Comparison of Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assays and Rapid Tests. *J Infect Dis*. 2020;222(3):362-6. doi: 10.1093/infdis/jiaa305.
37. Yan X, Han X, Peng D, Fan Y, Fang Z, Long D, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of 218 Patients With COVID-19: A Retrospective Study Based on Clinical Classification. *Front Med*. 2020;7:485. doi: 10.3389/fmed.2020.00485.