

RIESGO ASOCIADO AL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO CORONAVIRUS 2 EN ADULTOS FALLECIDOS, HOSPITAL MUNICIPAL BOLIVIANO HOLANDÉS, MUNICIPIO EL ALTO, 2020

*RISK ASSOCIATED WITH SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS
2 IN DECEASED ADULTS, DUTCH BOLIVIAN MUNICIPAL HOSPITAL, EL ALTO
MUNICIPALITY, 2020*

Santos-Magne Paola A.*

*Médico Salubrista/Epidemiólogo, posgrado en Investigación Científica, Infraestructura Hospitalaria, Inmunología Celular y Molecular, Bioestadística Descriptiva e Inferencial, Diabetología, Docencia y Gestión de Aula en Educación Superior, Experto de Cooperación al Desarrollo e Implementación de la agenda 2030 y Doctorante en Epidemiología.

Autor para correspondencia: Dra. M.Sc. Paola Andrea Santos Magne, La Paz – Bolivia,
paola177santos@gmail.com

RECIBIDO: 03/06/2022

ACEPTADO: 24/03/2023

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2, es un problema de Salud Pública, por su alta tasa de mortalidad en la primera ola de la pandemia.

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo asociados a la Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 en pacientes fallecidos internados en el área Covid y Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Municipal Boliviano Holandés, Municipio El Alto, en los meses de marzo a diciembre 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional analítico de casos y controles, los casos 25 fueron pacientes fallecidos de neumonía por SARS-CoV-2 durante la estadía hospitalaria y los controles 75 pacientes no fallecidos por la enfermedad. La fuente de información fue el expediente clínico, ficha de notificación epidemiológica y certificado médico único de defunción. Se clasificó las causas de fallecimiento según el Código internacional de enfermedades CIE 10.

RESULTADOS: Se obtuvo información de 25 casos y 75 controles, relación 1:3. Pacientes fallecidos del sexo masculino 72% con $p=0.040$ (OR 2.77 IC_{95%} 1.042 - 7.449); La edad de 60 años con $p=0.000$ (OR 4.12 IC_{95%} 1.596 - 10.664); lugar de residencia urbano 88%; el periodo infeccioso fue de 9.68 días (IC_{95%} 7.83-11.52), tiempo de internación 6.60 días $p=0.010$ (OR 4.03 IC_{95%} 1.446 - 11.231); las Enfermedades Crónicas no Transmisibles 80% con $p=0.040$ (OR 2.98 IC_{95%} 1.009 - 8.779); los pacientes internados en el área COVID tuvo una mortalidad de 68% con $p=0.010$ (OR 0.25 IC_{95%} 0.083 - 0.774) y recibieron tratamiento farmacológico 72%.

CONCLUSIÓN: El sexo masculino, mayor de 60 años y las enfermedades Crónicas no Transmisibles son un factor de riesgo para altas tasas de letalidad, resultados respaldados según Serra Valdés¹.

PALABRAS CLAVES: Neumonía por SARS-CoV-2; Fallecidos por SARS CoV-2; Enfermedades Crónicas no Transmisibles; Factores asociados.

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Pneumonia due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 is a Public Health problem, due to its high mortality rate in the first wave of the pandemic.*

OBJECTIVE: *To determine the risk factors associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 pneumonia in deceased patients hospitalized in the Covid area and Intensive Care Unit of the Bolivian Dutch Municipal Hospital, El Alto Municipality, from March to December 2020.*

MATERIAL AND METHODS: *Analytical observational study of cases and controls, 25 cases were patients who died of SARS-CoV-2 pneumonia during their hospital permanence, and 75 controls were patients who did not die from the disease. The source of information was the clinical record. The method was documentary analysis, instruments were clinical histories, epidemiological notification sheet and official medical death certificate. The causes of death were classified according to the International Code of Diseases CIE 10.*

RESULTS: *Information was obtained from 25 cases and 75 controls, ratio 1:3. 72% male patients who died with $p=0.040$ (OR 2.77 95% CI 1.042 - 7.449); The 60 years old with $p=0.000$ (OR 4.12 IC95% 1.596 - 10.664); urban area of residence 88%; the infectious period was 9.68 days (95%CI 7.83-11.52), hospitalization time 6.60 days $p=0.010$ (OR 4.03 95%CI 1.446 - 11.231); Chronic Noncommunicable Diseases of 80% with $p=0.040$ (OR 2.98 IC95% 1.009 - 8.779); The patients hospitalized in the COVID area had a mortality of 68% with $p=0.010$ (OR 0.25 IC95% 0.083 - 0.774) and 72% received pharmacological treatment.*

CONCLUSION: *The male, over 60 years old and Chronic Non-Communicable Diseases are a risk factor for high-risk rates in high mortality rates, results are supported by Serra Valdés¹.*

KEYWORDS: *SARS-CoV-2 pneumonia; Deaths from SARS CoV-2; Chronic non-communicable diseases; Associated factors.*

INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo 2020 se declara PANDEMIA "Enfermedad por Coronavirus". El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), lo denomina SARS-CoV-2.^{2,5} La aparición del Síndrome Respiratorio Agudo Severo, marca el tercer coronavirus altamente patógeno.⁶

La primera defunción reportada por la COVID-19 correspondió a un paciente de sexo masculino de 61 años con antecedente de tumor abdominal y cirrosis, ingresó al hospital con dificultad respiratoria y neumonía severa.^{2,4}

Los primeros casos reportados en Bolivia fue el 10/03/2020, dos mujeres que estuvieron en Italia y presentaron síntomas posteriores a su llegada al país.^{2,3,15} El tercer caso, de contagio local y se reportó en la ciudad de Oruro.⁷

La Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2: Es una afección aguda con hipoxemia severa e infiltraciones pulmonares bilaterales, caracterizada por neumonía aguda con hipoxemia severa e infiltraciones pulmonares

intersticiales.^{2,3,8} El virus SARS-CoV-2 puede detectarse inicialmente de 1 a 2 días antes del inicio de los síntomas y puede persistir durante 7 a 12 días en casos moderados y hasta 2 semanas en casos graves (2-14 días)^{2,11} El mecanismo de infección de SARS-CoV-2 comienza con la unión del virión a un receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la célula huésped y su posterior entrada por endocitosis.¹⁴ **La mortalidad por SARS-CoV-2** fue del 4,5% en pacientes con COVID-19 de diversa gravedad.¹⁵

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus (SARS-CoV-2) que produce síntomas similares a la gripe y en algunos casos Infección Respiratoria Aguda Grave. Se transmite a través de gotas y fómites de una persona infectada.^{2,26}

Diagnóstico: Abordaje clínico: Los síntomas de COVID-19 no son específicos y la presentación de la enfermedad puede variar desde ningún síntoma (asintomático) hasta neumonía grave y muerte. Las personas con COVID-19 desarrollan síntomas respiratorios leves y fiebre, en un promedio de

5-6 días después de la infección (período de incubación medio 5-6 días, rango 1-14 días.)

^{2,12} **Manifestaciones Clínicas:** manifestaciones cardiovasculares durante el curso de la infección, aumenta la troponina, el BNP y el NT-proBNP. Se ha descrito una mayor prevalencia de trombosis venosa distal asociado con niveles más altos de dímero D. Manifestaciones hematológicas: linfopenia (47%) y niveles elevados de PCR (65,9%), transaminasas, enzimas cardíacas, dímero D, VSG y procalcitonina elevados. Manifestaciones neurológicas: cefalea, mareos.¹⁶

Tratamiento: En áreas de internación¹⁰ con Oxigenoterapia: administrar de forma inmediata a pacientes que lo requieran de acuerdo a criterio médico. Reposición de líquidos: con precaución la reposición. Corticoides: reducen la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad en pacientes con enfermedad grave.¹⁸ Monitorización: Para identificar y tratar oportunamente complicaciones asociadas. Antibióticos: Indicado para el manejo de complicaciones infecciosas bacterianas.²

Las Enfermedades Crónicas no Transmisibles: Representan una epidemia.¹³ Asociados con la gravedad de la enfermedad COVID-19 la edad adulta ⁹, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica e inmunosupresión.^{17,19,20,22,23,24} La obesidad en las personas <60 años es un factor de riesgo epidemiológico recién identificado que puede contribuir al aumento de las tasas de morbilidad.^{3,16,19,20,21} La Hipertensión Arterial representa el peor pronóstico, se ha asociado a complicaciones como daño miocárdico agudo, taquibradiarritmias y enfermedad tromboembólica.

MÉTODO: Enfoque Cuantitativo, observacional, retrospectivo, diseño de casos y controles, los casos son pacientes fallecidos con Neumonía por SARS-CoV-2, y los controles pacientes que no fallecieron por la enfermedad internados en el área de COVID y Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Municipal Boliviano Holandés del municipio de El Alto^{25,28} durante la gestión 2020. un total de 37 pacientes fallecidos de Neumonía por SARS-CoV-2 y 109 pacientes que no fallecieron. En ambos casos se excluyeron pacientes que fueron internados en otros servicios del Hospital,

que ingresaron solo con prueba rápida positivo o dudoso para COVID-19, placa radiográfica simple de tórax y pacientes o familiares que solicitaron alta hospitalaria.

MUESTRA: Para determinar el tamaño muestral para comparar las proporciones de las muestras y determinar la asociación entre variables, se utilizó el algoritmo:²⁹

$$w = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)}$$

Para la probabilidad de exposición entre los casos se tomó como referencia los resultados de un estudio realizado en Bolivia, Colombia y Perú ³⁰ Una vez conocida la frecuencia se procede al cálculo del tamaño muestral con la fórmula:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2} * \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Con un nivel de significancia del 95%, poder estadístico 80%. Se obtiene un tamaño de muestra de 24,3 por lo tanto se requiere estudiar: 25 pacientes "casos" y 75 pacientes "control", relación 1:3, con un total de 100 datos. Teorema del límite central, el cual señala que una muestra de más de 100 casos será una muestra con una distribución normal, lo cual sirve para el propósito de hacer estadística inferencial. ⁽³¹⁾

Tipo de muestra: Probabilística para la comparación de 2 proporciones.

Donde:

$Z_{1-\alpha}$: Nivel de confiabilidad	1.96
$Z_{1-\beta}$: Poder estadístico generalmente 0,8*	0.842
p: Promedio de probabilidades ($p_1 + p_2 / 2$)	0.624
p_1 : Probabilidad de exposición entre los casos	0.815
p_2 : Probabilidad de exposición entre los controles	0.433
W: OR probable asociado al factor de estudio	1.001

Desarrollo de la fórmula:

$$n = \frac{[1,960 \cdot \sqrt{(2(0,624)(1-0,624))} + 0,842 \cdot \sqrt{(0,815(1-0,815))} + 0,433(1-0,433)]^2}{(0,815-0,433)^2}$$

$$n = \frac{[1,960 \cdot 0,685 + 0,842 \cdot 0,762] \cdot 2}{0,382}$$

$$n = \frac{3,937}{0,382}$$

$$n = 24,03$$

ESTADÍSTICA: Se realizó un análisis bivariado, de la variable dependiente Neumonía por SARS-CoV-2, con las variables independiente (sexo, edad, Lugar de residencia, Periodo de incubación, Tiempo de internación, Servicio de internación, Enfermedades Crónicas no Transmisibles y Tratamiento previo con medicamentos). Se utiliza Estadística descriptiva para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central y para variables categóricas frecuencias absolutas y relativas porcentuales. En relación a la Estadística analítica para la medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó con la prueba

χ^2 de dependencia "Pearson", para medir la fuerza de asociación se utilizó la estimación del Odds ratio (OR), con precisión al 95% para el I.C. En todos los casos, como grado de significancia estadística se empleó un p valor <0,05. El análisis estadístico se realizó con el paquete IBM/SPSS® versión 22.

Ética: La autorización por la dirección de Hospital para la realización del presente estudio, se coordinó con el área de estadística para la revisión de expedientes clínicos, toda la información recabada se manejó de manera confidencial identificándolos con iniciales, la información que se obtuvo es para cumplir con los objetivos del estudio.

Cuadro N° 1. Factores de riesgo asociados a la Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 en adultos fallecidos del Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020

FACTOR	Casos n=25 (%)	Controles n=75 (%)	Valor p Chi 2	OR (IC 95%)
Sexo masculino femenino	18 (72) 7 (28)	36 (48) 39 (52)	0.040 1	2.77 (1.042 - 7.449)
Edad ≥ 60 años < 59 años	15 (60) 10 (40)	55 (73,3) 20 (26,7)	0.000 1	4.12 (1.596 - 10.664)
Tiempo de Internación ≤ 10 días > 11 días	19 (76) 6 (24)	33 (44) 42 (56)	0.010 1	4.03 (1.446 - 11.231)
Enfermedades crónicas No Transmisibles Con antecedentes Sin antecedentes	20 (80) 5 (20)	53 (70,7) 22 (29,3)	0.040 1	2.98 (1.009 - 8.779)
Unidad de Internación COVID UTI (Unidad de Terapia Intensiva)	17 (68) 8 (32)	67 (89,3) 8 (10,7)	0.010 1	0.25 (0.083 - 0.774)

FUENTE: Elaboración propia, en base a los datos recolectados de historias clínicas y Certificado médico único de defunción (CEMEUD) del Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

RESULTADOS

El sexo (masculino), la edad (≥ de 60 años), el Tiempo de Internación (≤ 10 días) y las

Enfermedades Crónicas no Transmisibles (como antecedente) son factores de riesgo significativos y existe asociación con la mortalidad de Neumonía por SARS-CoV-2.

Cuadro N° 2. Promedio de la variable Edad, en adultos fallecidos con Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2, Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

Estadísticos descriptivos		Edad (años)	
		Neumonía por SARS CoV 2	
		Paciente fallecido (n=25)	Paciente vivo (n=75)
Media		60.36	50.60
Error estándar		2.038	1.61
Intervalo de confianza al 95%	Límite inferior	56.15	47.39
	Límite superior	64.57	53.81

FUENTE: Elaboración propia, en base a los datos recolectados de historias clínicas y Certificado médico único de defunción (CEMEUD) del Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

El promedio de la edad de los pacientes 60,36 años, con un error estándar 2.038 y con IC adultos fallecidos de Neumonía por Síndrome al 95% (56.15 - 64.57 años). Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 es de

Cuadro N° 3. Frecuencia Absoluta y Relativa del Sexo y Lugar de Residencia en adultos fallecidos con Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2, Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

Características demográficas		Neumonía por SARS CoV 2			
		Paciente fallecido (n=25)		Paciente vivo (n=75)	
		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	18	72.0	36	48.0
	Femenino	7	28.0	39	52.0
Lugar de Residencia	Urbano	22	88.0	65	86.7
	Rural	3	12.0	10	13.3

FUENTE: Elaboración propia, en base a los datos recolectados de historias clínicas y Certificado médico único de defunción (CEMEUD) del Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

El sexo con mayor mortalidad fue el masculino frecuencia de los pacientes adultos fallecidos de en un 72% (18) en relación al sexo femenino Neumonía por SARS-CoV-2 es del área urbana con el 28% (7). El lugar de residencia de mayor con 88% (22) con respecto al área rural 12% (3)

Cuadro N° 4. Promedio de las variables Periodo incubación del virus y Tiempo de internación de adultos fallecidos con Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2, Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

Estadísticos descriptivos		Periodo de Incubación		Tiempo de Internación	
		Paciente fallecido (n=25)	Paciente vivo (n=75)	Paciente fallecido (n=25)	Paciente vivo (n=75)
Media		9.68	8.90	6.60	14.04
Error estándar		0.89	0.53	1.16	1.20
Intervalo de confianza al 95%	Límite inferior	7.83	7.86	4.20	11.65
	Límite superior	11.52	9.96	9.00	16.43

FUENTE: Elaboración propia, en base a los datos recolectados de historias clínicas y Certificado médico único de defunción (CEMEUD) del Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

El promedio del periodo de Incubación del virus en pacientes adultos fallecidos de Neumonía por SARS-CoV-2 es 9.68 días, con un error estándar 0.89 y IC al 95% (7.83 - 11.52 días).

El promedio del tiempo de internación de pacientes adultos fallecidos de Neumonía por SARS-CoV-2 es de 6.60 días, con un error estándar 1.16 e IC al 95% (4.20 - 9.00 días).

Cuadro N° 5. Relación de la Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 con las Enfermedades Crónicas no Transmisibles y el Tratamiento previo con medicamentos, en adultos fallecidos del Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

Servicio de Internación	Neumonía por SARS CoV 2			
	Paciente fallecido (n=25)		Paciente vivo (n=75)	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Área COVID	17	68.0	67	89.3
Unidad de Terapia Intensiva	8	32.0	8	10.7

FUENTE: Elaboración propia, en base a los datos recolectados de historias clínicas y Certificado médico único de defunción (CEMEUD) del Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

El 80% (20) de los pacientes fallecidos presentan antecedentes de Enfermedades Crónicas no transmisibles. Existe asociación significativa entre la mortalidad de Neumonía por SARS-CoV-2 y el tener antecedentes de Enfermedades Crónicas no transmisibles. ($\chi^2=4.13$; p valor=0.040). Aquellos pacientes con Enfermedades Crónicas no Transmisibles tienen la probabilidad de 2.98 VECES de fallecer de Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 en comparación de aquellos que no tienen antecedente de ENTs. OR: 2.98 (1.01 – 8.78)

Del total de 25 casos de adultos fallecidos de Neumonía por SARS-CoV-2, presenta 72% (28) antecedentes de tratamiento previo con medicamentos. No existe asociación significativa entre la mortalidad de Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 y tener antecedentes de tratamiento previo con medicamentos. ($\chi^2=0.07$; p valor=0.790) por lo tanto el haber recibido tratamiento previo con medicamentos no es un factor de riesgo para la mortalidad de Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2. OR: 0.87 (0.35 – 2.41)

Cuadro N° 6. Relación de la Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 con la unidad de mayor mortalidad, en adultos fallecidos del Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

Antecedentes		Neumonía por SARS CoV 2			
		Paciente fallecido (n=25)		Paciente vivo (n=75)	
		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Enfermedades crónicas No Transmisibles	Si	20	80.0	43	57.3
	No	5	20.0	32	42.7
Tratamiento previo*	Si	18	72.0	56	74.7
	No	7	28.0	19	25.3

FUENTE: Elaboración propia, en base a los datos recolectados de historias clínicas y Certificado médico único de defunción (CEMEUD) del Hospital Municipal Boliviano Holandés, 2020.

* Tratamiento previo (antibióticos, antipiréticos, analgésicos y corticoides)

El servicio con mayor mortalidad es el área COVID con 68% (17) con respecto a la Unidad de Terapia Intensiva con 32% (8) Sin embargo, existe asociación significativa entre la unidad de internación área COVID y sobrevivir a la enfermedad en pacientes adultos vivos. ($\chi^2=6.35$; p valor=0,010) por lo tanto el estar internado en el servicio de área COVID es un factor de protección

para evitar mayor mortalidad de Neumonía por SARS-CoV-2. OR = 0.25 IC95% (0.83 – 0.77)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El sexo con mayor mortalidad es el masculino en un 72%, en el estudio llevado a cabo en 3 países de gran altura por Viruez, J.⁵ El 67,5% corresponde al sexo masculino.

Los pacientes adultos fallecidos del área COVID presentaron factores (que el sexo masculino, la edad \geq de 60 años, el Tiempo de Internación \leq 10 días y las Enfermedades Crónicas no Transmisibles) son factores de riesgo significativos y existe asociación con la mortalidad de Neumonía por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2. Estos resultados son respaldados según Serra Valdés¹, MA se tiene un p-valor menor a 0,05. Y Sagnelli C.³

En el estudio por Ortega, M.²⁷ Se ha estimado que el período de incubación del virus es de aproximadamente 5-7 días, aunque en algunos casos 14 días. La tasa de reproducción del SARS-coV-2 es de aproximadamente 2.2-2.6, y su intervalo de serie promedio es de 7.5 días. Se sabe que la mayor carga viral se encuentra en el tracto respiratorio superior hasta 3 días después del inicio de los síntomas, también se ha descrito la transmisión entre 1 y 3 días antes del inicio de los síntomas, lo que indica que la carga viral puede ser suficiente para su transmisión incluso antes de que surjan los síntomas dentro de estudio realizado el periodo de infección menor a 14 días del 88%.

Al colapsar las Unidades de Terapia Intensiva, se implementaron áreas COVID en hospitales

(medida estratégica), para el tratamiento de pacientes positivos. Y el estar internado en el servicio COVID, es un factor protector significativo, para evitar el incremento de la mortalidad de Neumonía por SARS-CoV-2. Dato importante en este estudio para justificar el beneficio de las áreas de aislamiento.

Las limitaciones están enfocadas en la calidad del dato y el llenado correcto del expediente clínico.

Por lo tanto concluyo que en una crisis epidémica es necesario establecer un Sistema específico de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria por mortalidad de COVID-19 que permita conocer las causas de todas las defunciones en tiempo real.⁴

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No declaro ningún conflicto de interés

AGRADECIMIENTOS

A la Jefatura de Enseñanza e investigación del Hospital Municipal Boliviano Holandés por la oportunidad de investigación, Al Jefe de Servicio del área COVID, Dr. Adrián Laime, por sus enseñanzas en el manejo terapéuticos de pacientes infectados por SARS-CoV-2 y la orientación para realizar este trabajo de investigación.

REFERENCIAS

1. Serra-Valdés M. Las enfermedades crónicas no transmisibles y la pandemia por COVID-19. *Revista Finlay (Internet)*. 2020. 10(2): 1-10.
2. Ministerio de Salud y Deportes. GUÍA Y DE MANEJO COVID -19 MANEJO. 2020;19:1-140.
3. Sagnelli C, Celia B, Monari C, Cirillo S, De Angelis G, Bianco A, et al. Management of SARS-CoV-2 pneumonia. Vol. 93, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc; 2021,1276-87
4. Emans SJ, Ford CA, D M, Jr CEI, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. 2020;(January):2020-2.
5. Viruez J, Molano D, Gomez M, et al. Neumonía por SARS-CoV-2 en cuidados intensivos a tres niveles de altitud en SARS-CoV-2. 2021; 13(1):8
6. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100-15.
7. Urgente.bo. Reportan primer caso de COVID-19 en La Paz, sube a 15 la cifra en Bolivia La Paz; 2020. Disponible en: <https://urgente.bo/noticia/reportan-primer-caso-de-covid-19-en-la-paz-sube-15-la-cifra-en-bolivia>.
8. Rubio L, Suárez J, Santos I, et al. Autopsia en muertes por Covid-19: análisis y recomendaciones a través de una revisión. *Revista Ciencias Forenses Honduras*. 2020;6(1):14-27.
9. Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española*. 2021. p.1. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>

10. Bois CH, Saint NG. Departamento de Medicina. 2021. p.1. Disponible en: saintbois.com.uy/innovaportal/dpto_de_medicina.html
11. News Medical Life Sciences. Periodo de Incubación COVID-19].202. p.1. Disponible en: news-medical.net/health/coronavirus-incubación-periodo.
12. Asociación Española de Enfermería en Cardiología. Tiempo de internación. 2021.p.1. Disponible en: enfermeriaen cardiología.com/descriptores/tiempo-de-internación.
13. Asociación Protección a la Salud. Enfermedades Crónicas no Transmisibles.2019.p.1. Disponible en: [https://www.prosalud.org/noticia\(ECNT\)](https://www.prosalud.org/noticia(ECNT))
14. Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal Odontostomatology*. 2020;14(3):331–7.
15. Kopturk N, Babayigit C, Kul S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Revista Respiratory Medicine*. 2021 April;183(0):106433. Disponible en <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611121001396>
16. Ortega M, Fraile-martínez O, Sánchez-trujillo, et al. Una mirada integradora al SARS-CoV-2. 2021;2:415–34.
17. Hospital del Norte. Revista científica “imaraña”.2020;1(2):1-41.
18. Sánchez J, Hoyos M, Rodríguez R,. Mantenimiento de tratamientos crónicos en pacientes afectados de COVID-19. *Revista Formación Medica Continua en Atención Primaria*.2021;28(3):191–201. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.01.006>
19. Jayawardena R, Jeyakumar D, Misra A, et al. Obesity: A potential risk factor for infection and mortality in the current COVID-19 epidemic. *Revista Diabetes and Metabolic Syndrome Clinical Research Reviews*. 2020;14(6):2199–203. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.001>
20. Gao M, Piernas C, Astbury N,. et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. 2021:1-10. Disponible en: www.thelancet.com/diabetes-endocrinologyPublishedonlin
21. Lighter J, Phillips M, Hochman S,. et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Revista Clinical Infectious Diseases*,28,julio,2020;71(15):896–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/896/5818333>
22. Ren J, Zhan A, Wang X,. et al. Traditonal Chinese medicine for COVID-19 treatment. *Revista. Journal Pharmacological Research*.2020;104743. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104743>
23. Águila-Gordo D, Martínez del Río J, Mazoterías-Muñoz V,. et al. Mortality and associated prognostic factors in elderly and very elderly hospitalized patients with respiratory disease COVID-19. *Revista Española de Geriatría Gerontología*. 2021:1–9.
24. Tarragón B, Valdenebro M, Serrano M,. Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Revista de Nefrología*. 2021;41(1):34–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.08.005>
25. Servicio Departamental de Salud, La Paz (SEDES). Audiencia Pública de Rendición de Cuentas.2018.p.10. Disponible en: https://www.sedeslapaz.gob.bo/sites/default/files/_reduce.pdf.
26. Andrade JA, Muzykovsky K, Truong J. Risk factors for mortality in COVID-19 patients in a community teaching hospital. *Journal Medical Virology*. 2021;93(5):3184–93.
27. Ortega M, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. An integrative look at SARS-CoV-2. *Revista International Journal of Molecular Medicine*, 2021;47(2):415–34.
28. Servicio Departamental de Salud La Paz. Pandemia Coronavirus COVID- 19. Seguimiento de los casos COVID 19. 2020. Disponible en: <https://www.sedeslapaz.gob.bo/convertido.pdf>.
29. Díaz P, Fernández P. Investigación: Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cadena de Atención Primaria Actual*. 2002;9(1709):148–50.
30. Donnelly JP, Wang XQ, Iwashyna TJ, Prescott HC. Readmission and Death after Initial Hospital Discharge among Patients with COVID-19 in a Large Multihospital System. *JAMA - America Medical Association*. 2021;325(3):304–6
31. Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., Baptista Lucio, M. Definición del alcance de la investigación a realizar: exploratoria, descriptiva, correlacional o explicativa, *Metodología de la investigación*. 2010 (5): p. 189.