



**UNIVERSIDAD MAYOR REAL Y PONTIFICIA DE
SAN FRANCISCO XAVIER
DE CHUQUISACA**

**Factores epidemiológicos y clínicos asociados a las
muertes por COVID-19 en pacientes hospitalizados en
la UCI del Hospital Obrero N°3 de Santa Cruz de la
Sierra-Bolivia, gestiones 2020 a 2023**

Daisy Cecilia Ugarte Coronel

**Tutora:
PhD Arletta Rocio Añez Valdez**

Doctorado en Epidemiología

2026

Declaración de originalidad y derechos de autor

Como autora declaro que el presente trabajo académico es original, excepto donde he reconocido la información generada por otros autores por medio de citas en el estilo requerido.

En caso de existir información confidencial, manifiesto que he obtenido el permiso por escrito para incluir esa información en este trabajo académico

Autorizo a las instancias competentes de la Universidad Mayor, Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca (USFX) someter este trabajo académico a una evaluación de integridad académica por medio de una herramienta establecida para este propósito.

Autorizo a la USFX hacer de este trabajo académico un documento disponible para su lectura en el repositorio institucional.

Finalmente, manifiesto mi consentimiento para que este trabajo académico pueda ser publicado, total o parcialmente, respetando la propiedad intelectual del autor.

Daisy Cecilia Ugarte Coronel

Sucre, junio 2026

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi familia cuyo amor, comprensión y apoyo incondicional fueron una fuente constante de fortaleza y motivación durante todo el desarrollo de esta investigación.

A la memoria de mi padre, que desde el cielo continúa siendo mi guía y ejemplo de perseverancia, inspiración a alcanzar cada meta con dedicación y humildad.

Agradecimientos

Al concluir esta etapa de mi vida, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a quienes me acompañaron y brindaron su apoyo, inspiración y fortaleza a lo largo de este proceso.

Agradezco a la Escuela de Posgrado de la Universidad Mayor Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca por la formación académica recibida.

A los docentes, por su compromiso, orientación y enseñanzas, que constituyeron la base de mi desarrollo profesional.

A mis compañeros, por el intercambio de conocimientos y el compañerismo demostrado durante esta etapa de formación.

A mi tutora, por su guía, dedicación y acompañamiento en la realización de este trabajo de investigación.

Finalmente, al Hospital Obrero N°3, por su colaboración y disposición para facilitar la ejecución de este estudio.

Sin el apoyo de estas personas e instituciones, este trabajo no habría sido posible.

Contenido

	Página
Declaración de originalidad y derechos de autor	III
Dedicatoria.....	V
Agradecimientos	VII
Contenido.....	IX
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XV
Lista de abreviaturas y símbolos.....	XVI
Resumen.....	XIX
Abstract.....	XXI
1. Introducción.....	1
1.1. Antecedentes.....	2
1.2. Problema de investigación	3
1.3. Justificación.....	5
1.4. Campo de acción.....	6
1.5. Pregunta de investigación.....	6
1.6. Objetivos	6
1.6.1. Objetivo general.....	6
1.6.2. Objetivos específicos	7
1.7. Hipótesis.....	7
1.8. Contribución al estado del conocimiento	8
1.8.1. Estado del arte.....	9
1.9. Organización de la tesis doctoral	14
2. Marco teórico	15

2.1	Marco contextual.....	15
2.2	Marco teórico conceptual.....	17
2.2.1	Introducción	17
2.2.2	Definición y características de la COVID-19	19
2.2.2.1	Origen y evolución del SARS-CoV2	19
2.2.3	Impacto epidemiológico y situación en Bolivia.....	21
2.2.4	Letalidad	24
2.2.4.1	Letalidad por COVID-19 en pacientes críticos	26
2.2.4.2	Factores de riesgo específicos de muerte	27
2.2.4.3	Patogénesis	28
2.2.5	Modelos teóricos aplicables al estudio de la letalidad.....	29
2.2.5.1	Modelo de Leavell y Clark (niveles de prevención).....	29
2.2.5.2	Modelo de Lalonde (determinantes de la salud	30
2.2.5.3	Modelo de causalidad múltiple	30
2.2.6	Factores asociados a la muerte por COVID-19.....	31
2.2.6.1	Factores demográficos	31
2.2.6.2	Factores clínicos y comorbilidades.....	31
2.2.6.3	Factores inmunológicos y bioquímicos.....	32
2.2.6.4	Factores hospitalarios y de atención	32
2.2.6.5	Factores socioeconómicos y contextuales.....	33
2.2.7	Variantes.....	33
2.2.7.1	Clasificación de las variantes de SARS-CoV2.....	33
2.2.8	Transmisión.....	35
2.2.9	Síntomas.....	37
2.2.10	Diagnóstico	38
2.2.11	Toma de muestra y envío	39
2.2.12	Determinantes relacionados a severidad clínica	40
2.2.13	Complicaciones	41
2.2.14	Evaluación y clasificación de gravedad de los pacientes	42
2.2.14.1	Gravedad de la enfermedad del COVID – 19 según la OMS	42
2.2.15	Tratamiento	44

2.2.15.1 Tratamiento y manejo clínico en UCI.....	45
2.2.16 Medidas preventivas	46
2.2.16.1 Estrategias de prevención y control en hospitales	46
2.2.17 Vacunación contra el COVID-19.....	47
3. Marco metodológico.....	53
3.1. Enfoque metodológico	53
3.2. Tipo de estudio.....	53
3.3. Lugar de estudio	54
3.4. Población y muestra.....	54
3.4.1. Población	54
3.4.2. Definición de caso.....	55
3.4.3. Definición de control.....	55
3.4.4. Muestra.....	55
3.4.5. Técnicas de muestreo	57
3.4.6. Criterios de inclusión y exclusión.....	58
3.5. Variables del estudio	58
3.5.1. Variables dependientes e independientes	58
3.5.2. Operacionalización de las variables	59
3.6. Instrumentos, procesamiento y análisis de la información	61
3.6.1. Instrumento.....	61
3.6.2. Procesamiento y análisis de la información	61
▪ Análisis estadístico	61
3.6.3. Aspectos éticos.....	63
4. Análisis y discusión de resultados.....	65
4.1. Resultados	65
4.1.1. Análisis descriptivo	65
4.1.2. Análisis de asociación de variables	70
Comparación de medias en variables cuantitativas	75
Estratificación de variables	77
Resultados de regresión logística multivariada	79
4.2. Discusión	81

4.3. Limitaciones del estudio	87
Conclusiones y recomendaciones	93
Conclusiones	93
Recomendaciones.....	94
Sustento científico	96
Referencias bibliográficas	97
A. Anexo: Ficha de recolección de la información	1
B. Anexo: Ficha epidemiológica COVID – 19	1
C. Anexo: Acta comité de Ética en la investigación clínica	2

Lista de figuras

	Página
Figura 2.1. Estructura del Coronavirus – ARN monocatenario positivo, proteínas estructurales y envoltura (93).....	21
Figura 2.2. Esquema de transmisión horizontal y propagación del SARS-VoV-2 (152)	37
Figura 3.1. Tamaño de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes	56
Figura 3.2. Población y muestra pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023	56
Figura 4.1. Análisis bivariado de variables generales de pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023	71
Figura 4.3. Análisis bivariado de comorbilidades en pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023	74
Figura 4.4. Comparación de las medias de edad en años de los fallecidos y no fallecidos de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023.....	76
Figura 4.5. Comparación de medias entre días de internación entre los fallecidos y no fallecidos de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023	76
Figura 4.6. Comparación de medias entre días de evolución previo a la atención médica entre los fallecidos y no fallecidos de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023	77

Figura 4.7. Asociación de variable Vacuna con edad > 60 años, comorbilidad e IAAS con variable muerte de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023.....	77
Figura 4.8. Asociación de variable Días de internación, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal y medicación previa con variable muerte de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023.....	78
Figura 4.9. Resultados de regresión logística multivariada de variables en estudio de pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023.....	80
Figura 4.10. Curva ROC del modelo predictivo de regresión logística multivariada para mortalidad en pacientes con COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023.....	80
Figura A.1. Ficha de recolección de información.....	1
Figura B.1. Ficha epidemiológica COVID-19.	1
Figura C.1. Acta comité de ética.....	2

Lista de tablas

	Página
Tabla 3.1. Operacionalización de las variables de estudio de los pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante las gestiones abril 2020 a octubre 2023.....	59
Tabla 4.1. Descripción de características epidemiológicas de los pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023.....	65
Tabla 4.2. Descripción de características clínicas de los pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023	67
Tabla 4.3. Descripción de características de comorbilidad, días estancia e IAAS de los pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023	69
Tabla 4.4. Comparación de medias en variables de los pacientes COVID- 19 hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023.....	75

Lista de abreviaturas y símbolos

COVID-19.- Enfermedad del coronavirus 19

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

OMS.- Organización Mundial de la Salud

ESPII. - Enfermedad de salud pública de importancia internacional

SDRA. - Síndrome de dificultad respiratoria aguda

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa

NAAT: Amplificación de ácidos nucleicos

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2

CFS: Escala de Fragilidad Clínica

VOC: Variantes de preocupación

VOI: Variantes de interés

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

NAAT: Amplificación de ácidos nucleicos

MERS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

CID: Coagulación intravascular diseminada

TAC: Tomografía axial computarizada

PEEP: Presión positiva al final de la espiración

CPAP: Presión positiva continua durante la inspiración y la espiración

PAM: Presión arterial media

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

LDH: Lactato deshidrogenasa

FDA: Administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

PCR: Proteína C reactiva

PAI: Programa ampliado de inmunización

Resumen

Introducción

La COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, es una enfermedad infecciosa de alta transmisibilidad que puede evolucionar desde cuadros leves hasta críticos y muerte, generando una presión sin precedentes sobre los sistemas de salud y, en particular, sobre las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Estudios internacionales identifican como factores de riesgo de mortalidad la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, y otros. En Bolivia, la rápida propagación del virus y la saturación hospitalaria evidenciaron limitaciones estructurales, con altas tasas de mortalidad en pacientes críticos. En este contexto, resulta fundamental identificar los factores asociados a la muerte en pacientes hospitalizados en UCI, con el fin de optimizar la atención clínica, priorizar recursos y fortalecer la preparación ante futuras emergencias sanitarias.

Objetivo

El objetivo principal fue determinar los factores clínicos y epidemiológicos asociados con la mortalidad por COVID-19 en pacientes adultos hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 entre abril de 2020 y octubre de 2023.

Métodos

Se desarrolló un estudio cuantitativo, observacional, analítico y retrospectivo, con diseño de casos y controles. La población incluyó 781 pacientes adultos, de los cuales la muestra final fue de 628 pacientes (314 casos: fallecidos; 314 controles: sobrevivientes), emparejados por edad y sexo. Se analizaron variables dependientes (mortalidad) e independientes (presentación clínica y epidemiológica, comorbilidades, días de estancia hospitalaria, infecciones asociadas a la atención en salud y vacunación), utilizando

estadística descriptiva e inferencial, con cálculo de Odds Ratio (OR) para identificar asociaciones significativas.

Resultados

Los resultados evidenciaron que la mortalidad se asoció significativamente con edad avanzada, presencia de comorbilidades, mayor duración de la estancia hospitalaria, gravedad clínica al ingreso y complicaciones hospitalarias, mientras que la vacunación contra COVID-19 constituyó un factor protector.

Conclusiones

Se concluye que la mortalidad en pacientes críticos de UCI está determinada por factores clínicos y epidemiológicos específicos, y que la vacunación disminuye de manera significativa el riesgo de muerte. Estos hallazgos proporcionan evidencia local relevante para la toma de decisiones clínicas, estrategias de prevención y manejo temprano de pacientes críticos con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, mortalidad, cuidados intensivos, Bolivia.

Abstract

Introduction

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, is a highly transmissible infectious disease that can progress from mild to critical illness and death, generating unprecedented pressure on healthcare systems and, in particular, on Intensive Care Units (ICUs). International studies identify advanced age, comorbidities, and other risk factors for mortality. In Bolivia, the rapid spread of the virus and hospital overcrowding revealed structural limitations, with high mortality rates among critically ill patients. In this context, it is essential to identify the factors associated with death in patients hospitalized in ICUs in order to optimize clinical care, prioritize resources, and strengthen preparedness for future health emergencies.

Objective

The main objective was to determine the clinical and epidemiological factors associated with COVID-19 mortality in adult patients hospitalized in the ICU of Hospital Obrero N°3 between April 2020 and October 2023.

Methods

A quantitative, observational, analytical, and retrospective case-control study was conducted. The population included 781 adult patients, of whom the final sample consisted of 628 patients (314 cases: deceased; 314 controls: survivors), matched for age and sex. Dependent (mortality) and independent (clinical and epidemiological presentation, comorbidities, length of hospital stay, healthcare-associated infections, and vaccination)

variables were analyzed using descriptive and inferential statistics, with odds ratio (OR) calculation to identify significant associations.

Results

The results showed that mortality was significantly associated with advanced age, presence of comorbidities, longer hospital stay, clinical severity at admission, and hospital complications, while COVID-19 vaccination was a protective factor.

Conclusions

It is concluded that mortality in critically ill ICU patients is determined by specific clinical and epidemiological factors, and that vaccination significantly reduces the risk of death. These findings provide relevant local evidence for clinical decision-making, prevention strategies, and early management of critically ill patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, mortality, intensive care, Bolivia.

1. Introducción

A finales del 2019 en Wuhan (China) se notificaron casos de neumonía provocados por un nuevo coronavirus, patógeno que fue denominado SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) (1–7).

La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa, que puede causar un síndrome respiratorio agudo con sintomatología leve, moderada hasta una enfermedad grave y la muerte (8,9).

Esta infección afectó a millones de personas en todo el mundo y provocó millones de muertes (10–12).

Debido a los elevados niveles de transmisión del virus, la gravedad de los cuadros clínicos y el incremento acelerado en el número de casos a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el 30 de enero de 2020 al brote de COVID-19 como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) (10,13). Posteriormente, ante la propagación sostenida del virus en múltiples continentes y el aumento exponencial de los contagios y muertes, el 11 de marzo de 2020 la OMS la calificó oficialmente como pandemia mundial (14–17).

La COVID-19 significó una amenaza global incuestionable (18,19) potencialmente mortal, debido a su impacto varias regiones aumentaron la capacidad de las unidades de cuidados intensivos para atender a un número expresivo de pacientes críticos (20,21) que a menudo requieren hospitalizaciones prolongadas a diferencia de otras neumonías virales, esto desbordó los sistemas de atención sanitaria al provocar alta tasa de enfermedad crítica (22–26).

Los factores de asociados a muerte en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) no se han determinado bien (27–29), comprenderlos es crucial para la toma de decisiones compartida como para la planificación de nuevas emergencias.

La identificación de factores asociados a la muerte en adultos con COVID-19 ingresados a unidades de cuidados intensivos ha sido ampliamente estudiada a nivel internacional.

Una revisión sistemática realizada en Sudáfrica, que incluyó 58 estudios con 44.305 pacientes, concluyó que la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la evaluación de la gravedad de la enfermedad mediante puntuaciones clínicas y la respuesta del huésped se asociaron significativamente con la muerte, mientras que el sexo masculino y el índice de masa corporal elevado no mostraron asociación (5)

De igual manera, en Londres, una revisión sistemática que integró 49 estudios y 602 234 casos identificó que la edad avanzada, las comorbilidades, los biomarcadores inflamatorios circulantes y el daño orgánico representaban los principales predictores de mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (30).

Por su parte, una revisión realizada en Francia, que incluyó 36 estudios con 11 989 pacientes, evidenció que la fragilidad, medida mediante la Escala de Fragilidad Clínica (CFS), se asoció de forma significativa con la mortalidad a 1 y 3 meses ([HR]: 3,2 [IC 95%: 2,56–4,13] y HR: 2,83 [IC 95%: 1,96–4,08]) (31).

En conjunto, la evidencia disponible demuestra que la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la fragilidad y ciertas condiciones clínicas específicas —como el cáncer— constituyen factores determinantes asociados con la muerte por COVID-19 en pacientes críticos, lo que subraya la importancia de analizar estos factores en contextos locales, como el del Hospital Obrero N°3.

1.1. Antecedentes

La pandemia por COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, emergió a finales de 2019 y se propagó rápidamente a nivel mundial, afectando gravemente los sistemas de salud de todos los continentes (29,32,33). En América Latina, el virus se introdujo a inicios de 2020 y, en cuestión de semanas, la mayoría de los países registraron transmisión comunitaria, configurando una de las crisis sanitarias más graves del siglo XXI (34,35).

En Bolivia, los primeros dos casos confirmados de COVID-19 se notificaron el 10 de marzo de 2020 en los departamentos de Oruro y Santa Cruz (36). Ese mismo día, el Ministerio de Salud declaró oficialmente la presencia del virus en el país e implementó medidas de contención como el aislamiento preventivo, suspensión de actividades

educativas, cancelación de vuelos internacionales y cierre de fronteras (5). Sin embargo, hacia finales de marzo, la transmisión comunitaria ya se encontraba establecida en varias regiones del país.

Durante los primeros meses de la pandemia, la respuesta sanitaria se concentró en reforzar los hospitales de referencia y crear unidades especializadas para la atención de casos graves. A mediados de 2020, Bolivia atravesó su primera ola epidémica, caracterizada por una alta tasa de letalidad (5,9 %) y un notable incremento de la demanda hospitalaria (36). En 2021, con la aparición de nuevas variantes del virus, se registraron sucesivas olas que afectaron de forma desigual a los distintos departamentos, evidenciando limitaciones en el acceso a pruebas diagnósticas, disponibilidad de oxígeno y capacidad en unidades de cuidados intensivos (36).

De acuerdo con datos del Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, entre el 10 de marzo de 2020 y la semana epidemiológica 40 de 2023, se registraron 1.208.878 casos confirmados de COVID-19 y 22.404 fallecidos. El departamento de Santa Cruz de la Sierra fue el más afectado, con 439.465 casos confirmados y 9.044 defunciones acumuladas, concentrando la mayor carga de enfermedad y mortalidad del país (37).

Estos datos reflejan la evolución dinámica de la pandemia en Bolivia, con picos epidémicos de distinta magnitud y letalidad variable. Asimismo, evidencian la presión ejercida sobre el sistema sanitario, particularmente sobre las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde la mortalidad alcanzó cifras elevadas durante las primeras olas. En este contexto, el estudio de los factores asociados a la muerte en pacientes hospitalizados cobra relevancia para comprender los determinantes locales de la mortalidad y fortalecer la preparación ante futuras emergencias sanitarias (9).

1.2. Problema de investigación

Desde finales de 2019, el mundo ha enfrentado un fenómeno que puso a prueba la capacidad de respuesta de los sistemas de salud: la infección por el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19. Esta patología representó una alerta global por su alta transmisibilidad y el impacto sanitario, social y económico que generó en diversos países.

La COVID-19 significó un desafío sin precedentes para los sistemas de salud a nivel mundial. Si bien actualmente ya no es considerada una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) y se encuentra bajo vigilancia epidemiológica regular, su impacto continúa motivando la búsqueda de estrategias que permitan fortalecer la preparación ante posibles eventos de similar magnitud en el futuro.

Desde la notificación del primer caso en diciembre de 2019, se han desarrollado numerosos estudios orientados a identificar los factores asociados a la severidad y muerte por COVID-19 (13), considerando que las enfermedades transmisibles no afectan de igual manera a todas las personas. La mayoría de los casos presentan una evolución leve o moderada; sin embargo, un porcentaje menor desarrolla cuadros graves que requieren manejo especializado en unidades de cuidados intensivos (38).

Entre los factores de riesgo asociados a la muerte se han identificado la edad avanzada (16), el sexo masculino (17), la presencia de comorbilidades (39), y la inmunosupresión (40). No obstante, es fundamental contar con estudios locales que permitan conocer el comportamiento de los casos graves en nuestra población y los factores específicos que contribuyen a su desenlace fatal. En este contexto, el presente estudio tiene como finalidad identificar los factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI de un establecimiento de tercer nivel de atención.

La muerte por COVID-19 varía según el contexto epidemiológico, los recursos sanitarios disponibles y las características demográficas de cada país o región. En Bolivia, el sistema de salud se vio profundamente afectado, revelando sus limitaciones estructurales y la falta de capacidad para responder de manera oportuna ante la magnitud del brote. La saturación de los servicios, el incremento en la demanda de pacientes críticos y la insuficiencia de recursos humanos y materiales generaron un impacto negativo sin precedentes en la atención hospitalaria.

Frente a los antecedentes antes mencionado esta situación, resulta esencial analizar los factores asociados a las muertes por COVID-19 en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, con el propósito de identificar grupos de riesgo y fortalecer las estrategias de intervención clínica. Este tipo de análisis permitirá priorizar la atención de

pacientes con mayor probabilidad de desenlace fatal y contribuir a la reducción de los indicadores de mortalidad en el ámbito hospitalario.

Los datos de mortalidad reflejan el impacto negativo de la enfermedad y evidencian la necesidad de fortalecer los sistemas de salud mediante políticas basadas en evidencia científica, orientadas a mejorar la respuesta ante futuras emergencias sanitarias.

1.3. Justificación

La mortalidad constituye un indicador clave del estado de salud de una población, ya que presenta una relación inversa con el bienestar general: a mayor mortalidad, peor es el estado de salud de los individuos que la conforman. Este indicador permite, además, dimensionar la gravedad de una enfermedad y evaluar la efectividad de las estrategias implementadas para su control.

La atención de pacientes con cuadros clínicos graves implica un considerable gasto económico para los establecimientos de salud, derivado del incremento en los días de hospitalización, el uso de unidades de cuidados intensivos, la administración de medicamentos de alto costo y la demanda de recursos humanos especializados. A ello se suma el impacto emocional y social que experimentan las familias de los pacientes en estado crítico.

En este contexto, conocer los factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados reviste gran importancia, ya que permitirá identificar los determinantes más relevantes de mortalidad y desarrollar estrategias orientadas a su control. Los hallazgos de esta investigación contribuirán a mejorar la toma de decisiones clínicas y a optimizar la asignación de recursos en el manejo de pacientes críticos.

Asimismo, la difusión de la información obtenida hacia la población favorecerá las acciones de promoción de la salud, sensibilizando sobre los factores de riesgo modificables y fomentando comportamientos preventivos que fortalezcan la salud colectiva.

Si bien desde mayo de 2023 la Organización Mundial de la Salud declaró el fin de la emergencia sanitaria por COVID-19, integrando su vigilancia al sistema regular de monitoreo epidemiológico, resulta fundamental conocer los factores predisponentes de mortalidad para comprender el comportamiento de la enfermedad en nuestro medio. Este conocimiento permitirá fortalecer las políticas públicas y la capacidad de respuesta del sistema de salud ante futuros eventos de similar magnitud.

1.4. Campo de acción

El campo de acción de la presente investigación se inscribe en la epidemiología analítica hospitalaria, entendida como el área de la epidemiología orientada al análisis inferencial de asociaciones entre factores de exposición y desenlaces en salud en poblaciones clínicas. Asimismo, se delimita al contexto de población hospitalaria con patología infecciosa de alta severidad, en el cual la observación de eventos críticos permite la aproximación a relaciones de tipo explicativo dentro de un marco observacional analítico, propio de la epidemiología moderna.

1.5. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores epidemiológicos y clínicos asociados a las muertes por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 de Santa Cruz de la Sierra - Bolivia durante el periodo abril 2020 a octubre 2023?

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo general

Determinar los factores epidemiológicos y clínicos asociados con la muerte por COVID-19, en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo abril 2020–octubre 2023.

1.6.2. Objetivos específicos

- Analizar la asociación entre la presentación epidemiológica y clínica de los pacientes hospitalizados en la UCI con infección COVID-19 y la muerte.
- Identificar la asociación entre las comorbilidades presentes de los pacientes con infección COVID-19 hospitalizados en la UCI y la muerte.
- Determinar la asociación entre el número de días de estancia hospitalaria de los pacientes hospitalizados en la UCI con infección y muerte por COVID-19.
- Establecer la asociación entre las infecciones asociadas a la atención en salud en pacientes hospitalizados en la UCI por COVID-19 y la muerte.
- Evaluar la asociación entre el estado de vacunación contra COVID-19 y la mortalidad en pacientes hospitalizados en la UCI

1.7. Hipótesis

Hipótesis de estudio

Se plantea que existen factores epidemiológicos y clínicos asociados a la mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo abril 2020 a octubre 2023, medidos mediante Odds Ratio (OR).

En ese sentido, se espera encontrar que:

- H1: Las características epidemiológicas y clínicas de ingreso a UCI se asocian con mayor probabilidad de muerte por COVID-19 ($OR > 1$), constituyéndose en factores de riesgo.
- H2: La presencia de comorbilidades se asocia con mayor probabilidad de mortalidad ($OR > 1$).
- H3: Una mayor duración de la estancia hospitalaria en UCI se asocia con mayor probabilidad de muerte por COVID-19 ($OR > 1$), reflejando mayor severidad del cuadro clínico.
- H4: La presencia de infecciones asociadas a la atención en salud se asocia con mayor probabilidad de mortalidad en pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI ($OR > 1$).

- H5: La vacunación contra COVID-19 se asocia con menor probabilidad de muerte (OR < 1), constituyéndose en un factor protector.

1.8. Contribución al estado del conocimiento

La presente investigación representa un aporte significativo al conocimiento científico sobre la muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3, particularmente en un contexto nacional donde la información detallada sobre los determinantes clínicos y epidemiológicos de mortalidad en pacientes críticos es limitada. A nivel global, numerosos estudios han documentado factores de riesgo asociados a desenlaces fatales por COVID-19, incluyendo edad avanzada, presencia de comorbilidades crónicas, sexo masculino y tiempo de evolución de la enfermedad. Sin embargo, existe una brecha importante en la literatura que caracterice de manera específica la población boliviana, considerando sus particularidades demográficas, socioeconómicas y estructurales del sistema sanitario.

Este estudio se distingue por su enfoque integral, al analizar simultáneamente variables clínicas, epidemiológicas y de gestión hospitalaria, lo que permite una caracterización más completa de los determinantes de muerte en UCI durante las seis olas de la pandemia en Bolivia. Los resultados obtenidos evidencian que la edad avanzada, la presencia de comorbilidades crónicas —especialmente la enfermedad renal—, la demora en la admisión hospitalaria y IAAS son factores críticos que incrementan significativamente la muerte. Este hallazgo proporciona evidencia específica para la población local, complementando la literatura internacional y sirviendo como referencia para comparaciones regionales en América Latina.

Desde una perspectiva práctica, los resultados de esta tesis tienen implicaciones directas en la atención clínica y la gestión hospitalaria. La identificación de pacientes de alto riesgo permite priorizar recursos humanos y materiales, optimizar la asignación de camas UCI y mejorar la eficiencia en la toma de decisiones clínicas, especialmente durante picos de alta demanda hospitalaria. Además, la investigación refuerza la importancia de implementar protocolos estrictos de prevención y control de infecciones nosocomiales, así como estrategias de estratificación temprana que reduzcan la progresión de la enfermedad y mejoren la supervivencia de los pacientes críticos.

En términos de políticas sanitarias, este estudio aporta información relevante para el diseño de estrategias de planificación hospitalaria y de respuesta ante emergencias sanitarias, especialmente en contextos con limitaciones estructurales y recursos críticos escasos. Los resultados pueden guiar la formulación de lineamientos nacionales para la atención de pacientes críticos, optimizando la distribución de recursos y fortaleciendo la resiliencia del sistema de salud frente a futuras pandemias u otras enfermedades de alta severidad.

Finalmente, este trabajo establece bases sólidas para futuras investigaciones científicas. Las líneas de estudio derivadas incluyen análisis multicéntricos y prospectivos que incorporen variables adicionales, como carga viral, marcadores inflamatorios, intervenciones terapéuticas específicas y determinantes socioeconómicos, con el objetivo de profundizar en los mecanismos de muerte y validar los hallazgos observados. Asimismo, abre la posibilidad de realizar estudios comparativos con otras regiones de América Latina, contribuyendo a consolidar un conocimiento regional robusto sobre la COVID-19 en pacientes críticos.

En síntesis, esta tesis amplía de manera significativa el conocimiento sobre los factores de riesgo de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19, ofreciendo evidencia científica local y regional, generando impacto práctico en la atención clínica y la gestión hospitalaria, y constituyendo un insumo clave para la formulación de políticas de salud y el diseño de investigaciones futuras en el ámbito de la medicina crítica y la epidemiología de emergencias sanitarias.

1.8.1. Estado del arte

La pandemia por COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha generado uno de los mayores desafíos sanitarios contemporáneos, debido a su elevada transmisibilidad, su impacto sistémico y la significativa mortalidad observada en pacientes con enfermedad grave. En este escenario, las UCI se convirtieron en el principal punto de atención para los casos críticos, lo que impulsó el desarrollo de múltiples investigaciones orientadas a identificar los factores asociados a la mortalidad. Estas investigaciones han buscado no solo describir la evolución clínica de los pacientes, sino también establecer modelos

predictivos que permitan anticipar desenlaces adversos y optimizar la toma de decisiones clínicas.

La evidencia científica internacional ha demostrado de manera consistente que la mortalidad por COVID-19 en pacientes críticos es el resultado de una interacción compleja entre factores demográficos, clínicos, fisiopatológicos y relacionados con la atención sanitaria. Entre los factores más ampliamente documentados destaca la edad avanzada, la cual ha sido identificada como uno de los predictores más sólidos de mortalidad. Diversos estudios han demostrado que los pacientes mayores de 60 ó 65 años presentan un riesgo significativamente mayor de fallecimiento en comparación con grupos etarios más jóvenes, lo que se atribuye a la inmunosenescencia, la disminución de la respuesta inmune adaptativa y la mayor prevalencia de enfermedades crónicas (16,41).

De forma complementaria, el sexo masculino ha sido consistentemente asociado con mayor mortalidad en múltiples cohortes internacionales. Esta diferencia ha sido explicada por factores biológicos, como la modulación hormonal de la respuesta inmune, así como por diferencias en la expresión de receptores celulares involucrados en la entrada del virus, además de factores conductuales que pueden influir en la exposición y en la consulta tardía a los servicios de salud. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que esta asociación puede atenuarse o perder significancia tras el ajuste por variables clínicas y comorbilidades, lo que sugiere la presencia de factores de confusión relevantes (42).

En cuanto a las comorbilidades, existe un consenso robusto en la literatura respecto a su papel determinante en la evolución clínica de los pacientes con COVID-19. Enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal crónica han sido ampliamente asociadas con mayor riesgo de mortalidad (41,43). Estas condiciones predisponen a un estado inflamatorio crónico de bajo grado, disfunción endotelial y alteraciones metabólicas que favorecen la progresión hacia formas severas de la enfermedad, incluyendo el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la coagulopatía asociada a COVID-19 y el fallo multiorgánico. Desde el punto de vista clínico, la gravedad del cuadro al ingreso hospitalario constituye un determinante fundamental del pronóstico. La presencia de síntomas como disnea, hipoxemia severa, alteraciones del estado de conciencia y signos de compromiso sistémico se ha asociado con una mayor probabilidad de muerte (16,30). En este contexto, la

necesidad de soporte ventilatorio invasivo y la alteración de parámetros respiratorios han sido identificadas como indicadores indirectos de gravedad, estrechamente vinculados con desenlaces adversos en pacientes críticos. Asimismo, la progresión rápida de la insuficiencia respiratoria se ha relacionado con una mayor mortalidad, lo que evidencia la importancia de la detección temprana y el manejo oportuno.

Otro aspecto relevante en la literatura es el tiempo de evolución de la enfermedad previo a la hospitalización. Se ha descrito que los pacientes que demoran en acudir a los servicios de salud o que presentan un mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la atención especializada tienen peores desenlaces clínicos. Este fenómeno podría explicarse por la progresión no controlada de la respuesta inflamatoria, el desarrollo de complicaciones trombo inflamatorias y la llegada tardía a intervenciones terapéuticas efectivas (44).

Asimismo, la estancia hospitalaria prolongada ha sido asociada con mayor riesgo de complicaciones, especialmente infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), las cuales incrementan la mortalidad en pacientes críticos debido a la adquisición de patógenos nosocomiales resistentes y al deterioro progresivo del estado general del paciente. Estas infecciones representan un factor adicional que complica la evolución clínica y aumenta la carga asistencial en las unidades de cuidados intensivos.

En los últimos años, la vacunación contra SARS-CoV-2 ha emergido como uno de los factores más importantes en la modificación del curso clínico de la enfermedad. La evidencia acumulada ha demostrado que la vacunación completa reduce de manera significativa el riesgo de hospitalización, ingreso a UCI y mortalidad. En pacientes ya hospitalizados, diversos estudios han evidenciado que aquellos con esquema de vacunación completo presentan menor probabilidad de evolución a desenlace fatal, incluso después del ajuste por edad, comorbilidades y severidad clínica al ingreso, lo que sugiere un efecto protector independiente (45).

En el contexto de América Latina, los estudios disponibles han mostrado resultados consistentes con la evidencia global, aunque con particularidades relacionadas con las condiciones estructurales de los sistemas de salud. Investigaciones realizadas en países como Colombia, Ecuador y Perú han identificado que la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades continúan siendo factores asociados a la mortalidad en pacientes críticos (46,47). Sin embargo, también se ha observado que factores como la

saturación hospitalaria, el acceso tardío a la atención médica, la disponibilidad de recursos críticos y las diferencias en la calidad de la atención pueden modificar significativamente los desenlaces clínicos.

Por otra parte, en regiones de altura como los países andinos, se ha propuesto que la hipoxia crónica adaptativa podría influir en la fisiopatología de la COVID-19, generando posibles diferencias en la respuesta clínica de los pacientes. Algunos estudios sugieren variaciones en la presentación de la enfermedad y en la necesidad de soporte ventilatorio; sin embargo, la evidencia aún es limitada y no concluyente (47). Esto refuerza la necesidad de generar evidencia local que permita comprender mejor el comportamiento de la enfermedad en estos contextos específicos.

En Bolivia, la producción científica relacionada con los factores asociados a la mortalidad por COVID-19 ha experimentado un desarrollo progresivo durante los últimos años, aunque continúa siendo limitada en comparación con la evidencia generada en otros países de América Latina. Los estudios disponibles han confirmado que la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades constituyen importantes determinantes de mortalidad, reproduciendo patrones epidemiológicos observados a nivel internacional. En este sentido, Limachi-Choque et al. identificaron en una cohorte multicéntrica de pacientes hospitalizados que la edad avanzada, el sexo masculino y el grupo sanguíneo A se asociaban de manera independiente con un mayor riesgo de fallecimiento, destacando además que el incremento de la mortalidad se observaba desde grupos etarios relativamente más jóvenes que los reportados en países desarrollados, lo que podría reflejar desigualdades estructurales en el acceso a la atención sanitaria y una elevada carga de enfermedades crónicas subyacentes (48). De forma similar, Alejo-Pocoma et al. evidenciaron que la insuficiencia respiratoria severa al ingreso, junto con la presencia de comorbilidades, constituía uno de los principales predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes atendidos en un hospital de referencia de la ciudad de La Paz (49). Posteriormente, la introducción de la vacunación motivó nuevas líneas de investigación orientadas a evaluar su impacto sobre la letalidad. Los resultados obtenidos por Ito et al. demostraron una reducción significativa de la mortalidad y de las formas graves de la enfermedad en población vacunada del departamento de La Paz (50), hallazgo que fue respaldado por el

estudio de Ugarte Coronel y Añez Valdez, quienes observaron una menor letalidad entre pacientes críticos internados en unidades de cuidados intensivos que contaban con esquemas de vacunación completos, sugiriendo que el efecto protector de la inmunización puede mantenerse incluso en estadios avanzados de la enfermedad (51). Asimismo, los análisis epidemiológicos y de gestión sanitaria desarrollados en Bolivia bajo la línea de investigación impulsada por Navía Gutiérrez han puesto de manifiesto que la disminución progresiva de la letalidad observada durante las sucesivas olas pandémicas no puede atribuirse exclusivamente a factores clínicos individuales, sino también al incremento de la cobertura vacunal, al fortalecimiento de la capacidad resolutive hospitalaria y a la adaptación progresiva de los servicios de salud frente a la emergencia sanitaria (52).

No obstante, un análisis crítico de la literatura nacional evidencia limitaciones metodológicas importantes. La mayoría de los estudios corresponden a diseños retrospectivos, realizados en uno o pocos centros hospitalarios, con tamaños muestrales reducidos y escasa incorporación de variables clínicas relevantes, como biomarcadores pronósticos, soporte ventilatorio, complicaciones y evolución temporal de los pacientes críticos. Además, son escasas las investigaciones que han evaluado simultáneamente factores demográficos, clínicos, epidemiológicos y terapéuticos mediante modelos multivariados robustos.

En consecuencia, persiste un vacío de conocimiento respecto a los factores independientes asociados a la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 internados en unidades de cuidados intensivos en hospitales bolivianos. Esta situación justifica la necesidad de generar evidencia local que permita fortalecer la estratificación pronóstica y optimizar la toma de decisiones clínicas en contextos de alta complejidad.

A pesar de los avances en la comprensión de los factores asociados a la mortalidad por COVID-19, persisten vacíos importantes de conocimiento. En particular, la heterogeneidad de los resultados entre estudios puede explicarse por diferencias metodológicas, poblacionales y contextuales. Asimismo, aunque los modelos multivariados han permitido ajustar parcialmente el efecto de variables confusoras, la confusión residual y la ausencia de variables no medidas siguen siendo limitaciones frecuentes.

En este sentido, resulta fundamental el desarrollo de estudios analíticos en contextos locales que permitan identificar con mayor precisión los factores asociados a la mortalidad

en pacientes críticos, así como evaluar el impacto de intervenciones como la vacunación en escenarios reales de atención. El presente estudio se inscribe en esta línea de investigación, aportando evidencia relevante desde un hospital de referencia en Bolivia y contribuyendo a la comprensión del comportamiento de la enfermedad en poblaciones de características similares.

1.9. Organización de la tesis doctoral

La presente tesis doctoral se estructura en cinco capítulos, además de las secciones de referencias bibliográficas y anexos, organizados de manera sistemática para garantizar la coherencia interna del estudio.

El Capítulo I, correspondiente a la Introducción, presenta el planteamiento del problema, los objetivos de la investigación, la hipótesis, las variables de estudio, así como la justificación y delimitación del trabajo.

El Capítulo II, denominado Marco teórico, desarrolla los antecedentes y los fundamentos conceptuales y teóricos que sustentan la investigación.

El Capítulo III, Marco metodológico, expone el diseño de la investigación, la población y muestra, los criterios de selección, los métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos, así como los procedimientos de análisis y las consideraciones éticas.

El Capítulo IV, Análisis y discusión de resultados, presenta los resultados obtenidos a partir del procesamiento y análisis de los datos.

El Capítulo V, Conclusiones y recomendaciones, recoge las conclusiones derivadas del estudio y las recomendaciones correspondientes.

Finalmente, se incluyen las referencias bibliográficas y los anexos, que contienen información complementaria e instrumentos utilizados en la investigación.

2. Marco teórico

2.1 Marco contextual

El presente estudio se desarrolla en el contexto de la pandemia por COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, declarada emergencia de salud pública de importancia internacional por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en enero de 2020 y posteriormente pandemia en marzo del mismo año. Esta crisis sanitaria global generó una alteración profunda en los sistemas de salud a nivel mundial, debido a la rápida propagación del virus, la elevada proporción de casos graves y la alta demanda de atención hospitalaria, particularmente en las UCI (53).

A nivel global, la pandemia evidenció que los pacientes críticamente enfermos presentaron altas tasas de mortalidad, especialmente aquellos que requirieron ventilación mecánica invasiva. La evolución clínica de estos pacientes estuvo determinada por factores como la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la gravedad del compromiso respiratorio y la disponibilidad de recursos sanitarios, lo cual puso en evidencia las limitaciones estructurales de los sistemas de salud para responder a una crisis de tal magnitud (53,54). En América Latina, el impacto de la pandemia fue particularmente severo debido a la fragmentación de los sistemas de salud, la desigualdad en el acceso a servicios sanitarios, la limitada capacidad hospitalaria y la escasez de recursos críticos como camas UCI, oxígeno medicinal y personal especializado. Estas condiciones contribuyeron a una elevada mortalidad hospitalaria durante las distintas olas epidemiológicas, especialmente en los años 2020 y 2021 (55).

En el caso de Bolivia, la pandemia evidenció debilidades estructurales del sistema de salud, caracterizado por una segmentación institucional y una distribución desigual de recursos entre regiones. Según reportes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el país

experimentó varias olas epidémicas entre 2020 y 2023, con incrementos significativos en hospitalizaciones y ocupación de camas UCI, particularmente en los departamentos de Santa Cruz, La Paz y Cochabamba, que concentraron la mayor carga de enfermedad grave (37,55).

El departamento de Santa Cruz de la Sierra se constituyó en uno de los principales epicentros epidemiológicos del país, debido a su alta densidad poblacional, movilidad económica y características urbanas. Durante los picos epidémicos, los establecimientos de salud de tercer nivel enfrentaron una saturación progresiva de sus unidades de cuidados intensivos, lo que condicionó la capacidad de respuesta del sistema sanitario y aumentó la mortalidad intrahospitalaria en pacientes críticos (37).

El Hospital Obrero N°3 de Santa Cruz de la Sierra, perteneciente al sistema de seguridad social de corto plazo, es un establecimiento de salud de tercer nivel de atención y centro de referencia para pacientes adultos con patologías complejas. Durante la pandemia por COVID-19, este hospital desempeñó un rol fundamental en la atención de pacientes críticos que requirieron manejo en UCI, especialmente aquellos con insuficiencia respiratoria aguda grave y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

Entre abril de 2020 y octubre de 2023, periodo correspondiente al presente estudio, la UCI del Hospital Obrero N°3 registró una alta demanda asistencial, con ingreso de pacientes en estado crítico cuya evolución estuvo influenciada por factores demográficos, clínicos y epidemiológicos. La mortalidad en este contexto reflejó no solo la gravedad intrínseca de la enfermedad, sino también las condiciones del sistema de salud y la oportunidad de la atención recibida.

Durante este periodo, la pandemia evolucionó en diferentes olas epidemiológicas, caracterizadas por variaciones en la transmisibilidad del virus, la aparición de nuevas variantes y cambios en la severidad clínica de los casos. Asimismo, la implementación progresiva de la vacunación contra COVID-19 en Bolivia a partir de 2021 representó un punto de inflexión en la dinámica de la pandemia, contribuyendo a la reducción de hospitalizaciones graves y mortalidad, aunque su efecto en pacientes críticos dependió de múltiples factores individuales y clínicos (56,57).

A pesar de estos avances, los pacientes que requirieron ingreso a UCI continuaron presentando una elevada mortalidad, lo que evidencia la persistencia de una enfermedad

de comportamiento complejo en su fase crítica. En este sentido, el análisis de los factores asociados a la mortalidad en este grupo poblacional resulta fundamental para mejorar la toma de decisiones clínicas y fortalecer las estrategias de atención en contextos similares. Por lo tanto, el presente estudio se desarrolla en un contexto sanitario complejo, caracterizado por la alta presión asistencial derivada de la pandemia, la variabilidad en la evolución clínica de los pacientes críticos y la necesidad de generar evidencia local que contribuya a la comprensión del comportamiento de la COVID-19 en unidades de cuidados intensivos en Bolivia.

2.2 Marco teórico conceptual

2.2.1 Introducción

El presente capítulo desarrolla el marco conceptual y científico que sustenta el estudio de los factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Obrero N°3 durante el periodo 2020–2023.

El propósito de este apartado es integrar los principales conceptos teóricos, hallazgos empíricos y fundamentos epidemiológicos que permiten comprender los determinantes de la mortalidad en pacientes críticos afectados por el síndrome respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2.

La pandemia de COVID-19 ha representado el mayor desafío sanitario de las últimas décadas. La rápida expansión del virus, su alta transmisibilidad y la diversidad de manifestaciones clínicas condujeron a una crisis global sin precedentes. La rápida propagación del virus, su alta transmisibilidad y la aparición de múltiples variantes condicionaron una crisis sanitaria global que puso a prueba los sistemas de salud en todos sus niveles. En este contexto, las unidades de cuidados intensivos se convirtieron en el núcleo de atención de los casos más graves, donde se evidenció la mayor tasa de letalidad y se concentraron los estudios más relevantes sobre desenlaces clínicos adversos (20,21).

Analizar los factores asociados a la muerte en pacientes críticos permite comprender no solo la evolución de la enfermedad, sino también los determinantes clínicos, biológicos,

demográficos y organizacionales que influyen en el pronóstico (58). Este análisis es crucial, además, para fortalecer la respuesta sanitaria ante futuras emergencias infecciosas de alta severidad.

El marco teórico se estructura en torno a seis grandes ejes: los fundamentos conceptuales del COVID-19; el concepto de letalidad y su relevancia epidemiológica; los principales modelos de causalidad aplicables al análisis de factores de riesgo; la evidencia científica sobre variables asociadas a la muerte; la revisión de estudios internacionales, regionales y nacionales; y, finalmente, la síntesis conceptual que orienta el presente trabajo.

La identificación de pacientes de alto riesgo con COVID-19 puede informar las estrategias de manejo, para disminuir el riesgo de fallecer es así que varios estudios buscan determinar los factores asociados con la muerte (22,25)

La enfermedad por coronavirus 2019 significó una amenaza global incuestionable (26,27) potencialmente mortal, cuyos factores de riesgo asociados a muerte en la Unidad de Cuidados Intensivos no se han determinado bien, (28,29,32,33) comprenderlos es crucial para la toma de decisiones compartidas como para la planificación de nuevas emergencias (59).

Debido al impacto de la enfermedad varias regiones aumentaron la capacidad de las unidades de cuidados intensivos para atender a un número expresivo de pacientes críticos (34,60) que a menudo requieren hospitalizaciones prolongadas a diferencia de otras neumonías virales, (35) esto desbordó los sistemas de atención sanitaria al provocar alta tasa de enfermedad crítica (7,61–64).

A finales del 2019 en Wuhan (China) se notificaron casos de neumonía provocados por un nuevo coronavirus, patógeno que fue denominado SARS-CoV-2 (33,65–72).

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa, que puede causar un síndrome respiratorio agudo con sintomatología leve, moderada hasta una enfermedad grave y la muerte (73–75).

El 30 de enero del 2020, la COVID-19 fue declarada emergencia de importancia internacional (76,77).

Esta infección afectó a millones de personas en todo el mundo y provocó millones de muertes (25,78,79) .

Justamente debido a los niveles de propagación de la enfermedad, por su gravedad y al incremento expresivo en el número de casos de la enfermedad, la OMS declara como pandemia el 11 de marzo del 2020 (48,80–83)

La pandemia por COVID-19 ha representado un desafío sin precedentes para los sistemas de salud a nivel mundial, y Bolivia no ha sido la excepción. En este contexto, es fundamental comprender los determinantes de la muerte en pacientes críticos para implementar estrategias de prevención y tratamiento efectivas. Este capítulo tiene como objetivo sustentar científicamente la investigación mediante la revisión crítica de la literatura disponible sobre la COVID-19, su muerte y los factores asociados en pacientes hospitalizados en la UCI.

La identificación temprana de pacientes de alto riesgo es esencial para la toma de decisiones clínicas y la planificación de recursos. Diversos estudios multicéntricos han demostrado que variables como la edad avanzada, la presencia de comorbilidades crónicas y los retrasos en el ingreso hospitalario son predictores independientes de muerte (3,84). Sin embargo, existe heterogeneidad en los resultados, especialmente entre regiones con distintas capacidades hospitalarias y contextos socioeconómicos (85).

La enfermedad por coronavirus 2019 no solo representó una amenaza biológica, sino también un fenómeno sindémico, donde la interacción entre vulnerabilidad social, inequidad sanitaria y condiciones preexistentes amplificó los efectos clínicos del virus (2,86). En ese sentido, la comprensión de los determinantes de la muerte en entornos específicos, como las UCI bolivianas, resulta esencial para fortalecer la resiliencia del sistema sanitario.

2.2.2 Definición y características de la COVID-19

2.2.2.1 Origen y evolución del SARS-CoV2

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) pertenece al género Betacoronavirus, familia Coronaviridae. Se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei (China), asociado a un brote de neumonía atípica de etiología desconocida. Posteriormente, el 7 de enero de 2020, el Centro Chino para el

Control y Prevención de Enfermedades aisló el nuevo virus, que demostró un 79% de similitud genética con el SARS-CoV de 2003 (55,87).

El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario positivo, envuelto y con una longitud genómica aproximada de 30 kilobases. Posee cuatro proteínas estructurales principales: espícula (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), siendo la proteína S la responsable de la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que facilita la entrada viral a las células huésped (3) ver figura 2.1, lo que explica su potencial multiorgánico (88,89).

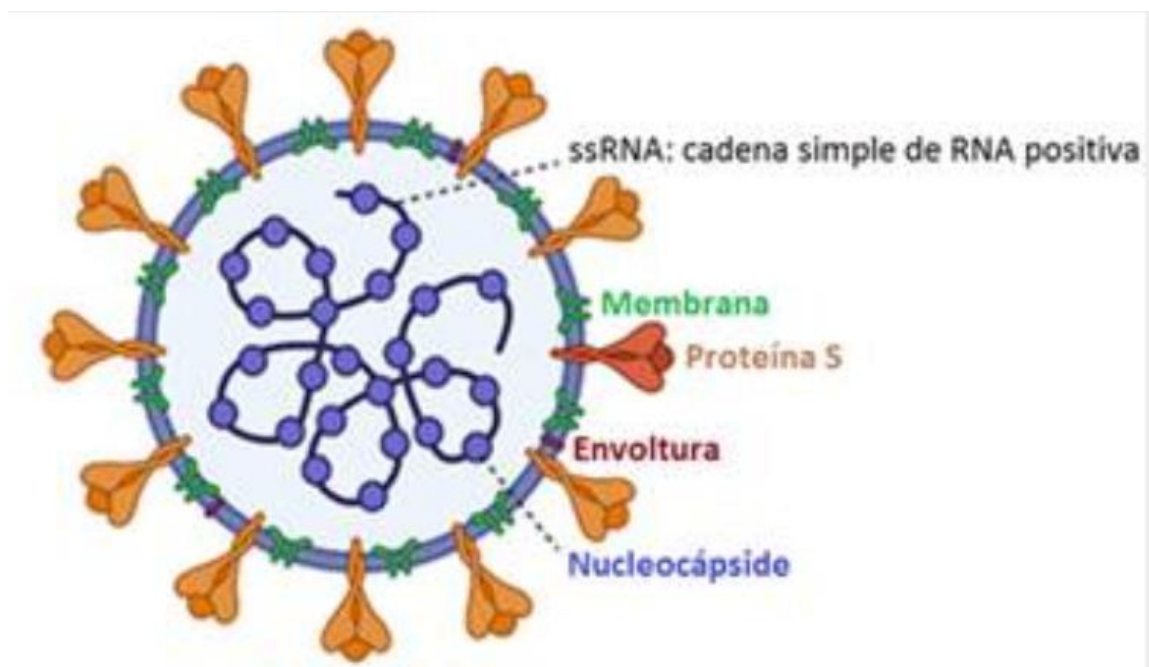
La infección por SARS-CoV-2 se transmite principalmente por gotas respiratorias, aerosoles y contacto con superficies contaminadas. Estudios recientes han confirmado que la expresión del receptor ACE2 en endotelio vascular y tejido renal podría ser responsable de la elevada incidencia de complicaciones cardiovasculares y renales en pacientes críticos (90).

Desde su aparición, el virus ha sufrido múltiples mutaciones que dieron origen a diversas variantes de interés y de preocupación (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Ómicron, entre otras), las cuales han modificado su transmisibilidad, virulencia y respuesta inmunológica (89,91). Estas variantes han condicionado cambios en los patrones de mortalidad y severidad, haciendo indispensable la vigilancia epidemiológica continua.

Estas variaciones genómicas han determinado cambios significativos en la letalidad observada entre olas epidémicas, lo que evidencia la importancia de la vigilancia genómica continua (92).

La COVID-19 puede cursar desde formas asintomáticas o leves hasta neumonías graves y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Su fisiopatología se asocia a una respuesta hiperinflamatoria sistémica mediada por citoquinas (IL-6, TNF- α , IL-1 β), que conduce a daño pulmonar difuso, alteraciones endoteliales y coagulopatía (38,91). Este mecanismo, conocido como “tormenta de citoquinas”, explica gran parte de la disfunción multiorgánica observada en pacientes de UCI.

Figura 2.1. Estructura del Coronavirus – ARN monocatenario positivo, proteínas estructurales y envoltura (93).



Fuente: Cascella M. et al. Features Evaluation and Treatment of Coronavirus (COVID-19)

El COVID-19 por lo general, se propaga entre personas que están en contacto directo. Cualquiera puede contraer la COVID-19 y enfermarse gravemente o morir, pero la mayoría de las personas se recuperarán sin necesidad de tratamiento.

El riesgo de enfermedad grave aumenta con la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular o inmunosupresión (38). Estas condiciones predisponen a una respuesta inflamatoria desregulada y a una peor capacidad de recuperación frente a la infección.

2.2.3 Impacto epidemiológico y situación en Bolivia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) el 30 de enero de 2020 y como pandemia el 11 de marzo del mismo año (87). Desde entonces, la enfermedad se

diseminó rápidamente a más de 200 países, registrando más de 770 millones de casos confirmados y más de 7 millones de muertes hasta el año 2024 (94).

El impacto fue desigual entre regiones. América Latina se convirtió en uno de los epicentros mundiales durante 2020 y 2021, concentrando altas tasas de mortalidad por la combinación de factores estructurales como debilidad del sistema sanitario, desigualdad social, escasez de recursos críticos y elevada carga de enfermedades crónicas (95,96). Países como Brasil, Perú, México y Bolivia reportaron tasas de letalidad elevadas, superando el promedio mundial durante los picos epidémicos (97).

En Bolivia, el primer caso se notificó el 10 de marzo de 2020, y desde entonces el país experimentó varias olas epidémicas con picos de incidencia y mortalidad variables. Según el Ministerio de Salud, hasta la semana epidemiológica 40 del 2023 se reportaron 1.208.878 casos confirmados y 22.404 fallecidos, con una tasa de letalidad promedio del 1,85%, aunque mucho mayor entre pacientes críticos y adultos mayores (86).

El contexto nacional evidenció la vulnerabilidad del sistema hospitalario, la limitación en camas UCI, la limitada disponibilidad de oxígeno, la falta de equipamiento y personal especializado, elementos que contribuyeron al incremento de la mortalidad hospitalaria. Comprender la dinámica local de la letalidad es, por tanto, esencial para diseñar estrategias de prevención y atención integral frente a futuras emergencias.

La pandemia de COVID-19 produjo más de 770 millones de casos confirmados y 7 millones de muertes a nivel mundial hasta 2023 (98). En América Latina, la alta densidad poblacional, la desigualdad social y la limitada capacidad hospitalaria contribuyeron a tasas elevadas de mortalidad.

Hasta finales de la semana epidemiológica N.º 17 del 2023 (SE-17), todo el mundo se había reportado un acumulado de 765.222.932 casos confirmados y 6.921.614 decesos por COVID-19; siendo los países con mayor número de casos Estados Unidos (103.226.404 casos) y China (99.248.443 casos); en el caso sudamericano Brasil

ocupa el primer lugar de la región y el sexto a nivel mundial con 37.449.418 casos confirmados acumulados desde el inicio de la pandemia. Por su parte Bolivia se ubica en el puesto 63 de 195 países que remiten reportes continuos a la OMS, con 1.197.279 casos confirmados y 22.377 decesos acumulados desde el inicio de la emergencia sanitaria internacional (37).

El incremento abrupto de casos graves llevó a una expansión acelerada de las UCI, muchas veces sin los recursos técnicos ni humanos suficientes. Este contexto evidenció la importancia de identificar factores de riesgo que permitan anticipar desenlaces fatales y orientar estrategias clínicas basadas en evidencia.

Los periodos de tiempo asignados a cada ola epidémica (1ra a 6ta) fueron considerados en base a la declaratoria de nueva ola por parte del Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. La primera ola epidémica fue comprendida entre la SE-11/2020 hasta la SE-48/2020; la 2da ola entre SE-49/2020 a SE-13/2021; la 3ra ola entre SE-14/2021 a SE-39/2021; la 4ta ola entre SE-40/2021 a SE-18/2022; la 5ta ola entre SE-19/2022 a SE-44/2022 y la 6ta ola entre SE-45/2022 hasta el momento del reporte (SE-20/2023) (37).

indicadores epidemiológicos de seguimiento por la OMS para los 10 principales países de Sudamérica, resaltando que Bolivia ocupa el 6to lugar en el número de casos con 1,198,404 casos confirmados; siendo el país con más casos el Brasil con 37,553,337 casos y el país con menos casos Venezuela con 552,695 casos confirmados acumulados hasta la SE-20 del 2023. Sin embargo, la tasa de incidencia por cada 100,000 habitantes fue más alta en Uruguay con 29,677 casos acumulados por cada 100,000 habitantes, siendo que Bolivia ocupa el 8vo puesto con una tasa de incidencia de 9,972 casos acumulados por cada 100,000 habitantes.

El análisis epidemiológico nacional indica que las tasas de hospitalización y mortalidad fueron más altas en regiones de elevada densidad poblacional y menor acceso a servicios especializados, como Santa Cruz, La Paz y Cochabamba (99). Además, la sobrecarga del sistema sanitario dificultó la atención oportuna, aumentando el tiempo entre la aparición de síntomas y la admisión a UCI, lo que se ha identificado como predictor independiente de mortalidad (100).

Los indicadores regionales de la OMS para Sudamérica muestran que Bolivia ocupa el sexto lugar en número total de casos, pero se encuentra entre los países con mayor letalidad

ajustada por edad y disponibilidad de recursos críticos. Esta situación refleja la necesidad urgente de fortalecer la capacidad hospitalaria, la vigilancia epidemiológica y la investigación local sobre determinantes de mortalidad en contextos de alta vulnerabilidad.

2.2.4 Letalidad

La letalidad es un indicador epidemiológico que expresa la proporción de personas que mueren a causa de una enfermedad entre todos los casos diagnosticados de la misma, es decir la letalidad por COVID-19 se define como el porcentaje de muertes entre los casos confirmados de la enfermedad, mientras que la mortalidad se refiere al número de muertes en una población determinada durante un período específico (101).

Se entiende que la letalidad refleja no solo la gravedad intrínseca del agente infeccioso, sino también la eficacia de la respuesta sanitaria, la detección oportuna de casos y la calidad de la atención médica.

Se diferencia de la mortalidad general, la cual refleja la frecuencia de muertes en una población determinada durante un período específico, y de la morbilidad, que cuantifica la proporción de personas afectadas por la enfermedad. La tasa de letalidad depende de la virulencia del agente infeccioso, las condiciones del huésped y la calidad de la atención sanitaria.

Durante la pandemia, las tasas de letalidad por COVID-19 variaron ampliamente según región, disponibilidad de recursos, y criterios de registro, oscilando entre <1% en países con amplia detección de casos y >20% en unidades de cuidados intensivos con escasez de recursos críticos (102).

De acuerdo con datos globales y regionales hasta 2023, la letalidad también muestra diferencias significativas por grupos poblacionales: supera el 30% en pacientes mayores de 70 años hospitalizados en UCI y se incrementa en presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular (103,104).

Diversos estudios han identificado marcadores de mal pronóstico: elevación de proteína C reactiva, dímero D, ferritina y lactato deshidrogenasa, junto con linfopenia severa y aumento de interleucina-6 (IL-6) (105,106). Estos parámetros reflejan la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica y se asocian a mayores tasas de mortalidad en UCI

El año 2023, Bolivia ocupa el 7mo lugar en número total de fallecidos en Sudamérica con 22,383 muertes, siendo el más alto en Brasil con 702,421 fallecidos y el más bajo en Venezuela con 5,856 fallecidos asociados a COVID-19 reportados. La tasa de mortalidad por cada 100,000 habitantes fue mayor en Perú, Brasil y Chile y los más bajos en Bolivia y Venezuela; sin embargo, la tasa de letalidad acumulada más bajo en Uruguay (0,70%) y las más altas en Perú (4,9%), Ecuador (3,4%) y Paraguay (2,7%), correspondiendo el 5to lugar a Brasil y Bolivia con 1,9% (37).

Los 22,383 fallecidos acumulados en las seis olas epidémicas, muestran al departamento de Santa Cruz ($n=9,043$ decesos) con el mayor número de reportes de fallecidos, seguidos por Cochabamba ($n=3,255$ decesos) y La Paz con $n=3,162$ decesos acumulados en las seis olas. Las olas epidémicas que más decesos generaron fueron la primera ola ($n=9,005$ decesos) y la tercera ola ($n=6,664$ decesos), siendo el reporte más bajo en la 6ta ola con 143 decesos hasta el momento del reporte. Los indicadores estandarizados por población reflejan que Tasa de Mortalidad acumulada durante las seis olas epidémicas por cada 100,000 habitantes a nivel de Bolivia fue de 189×100 mil habitantes; habiéndose reportado la mayor mortalidad en la primera ola epidémica con 76×100 mil habitantes y la más baja en la sexta ola con 1,20 decesos por cada 100,000 habitantes.

La Tasa de letalidad acumulada durante las seis olas epidémicas por cada en Bolivia fue de 1,90%; habiéndose reportado la mayor Letalidad en la primera ola epidémica con 6,20% y la más baja en la sexta ola con 0,20% (37). El análisis por olas muestra que la primera y tercera generaron la mayoría de los fallecimientos, reflejando la falta de experiencia clínica inicial, escasez de camas UCI y limitaciones en el suministro de oxígeno y medicación. La variabilidad internacional también evidencia que la capacidad hospitalaria, disponibilidad de personal especializado y protocolos clínicos basados en evidencia impactan significativamente la letalidad. Por ejemplo, en Estados Unidos e Italia, las tasas de mortalidad en UCI durante las primeras olas fueron superiores al 40%, disminuyendo con la adopción de terapias como corticosteroides, anticoagulación y ventilación protectora (84,107,108).

El retraso en la hospitalización y el ingreso a UCI constituye un factor crítico que permite la progresión del daño pulmonar, aumento de carga viral y desregulación del sistema inmunológico, favoreciendo el SDRA y la falla multiorgánica (103).

En resumen, la letalidad por COVID-19 es un indicador multifactorial que refleja la interacción entre la severidad del virus, la vulnerabilidad del paciente y la capacidad de respuesta del sistema de salud. Su análisis permite identificar poblaciones de alto riesgo, optimizar la asignación de recursos y diseñar estrategias clínicas basadas en evidencia para reducir la mortalidad en pacientes críticos.

2.2.4.1 Letalidad por COVID-19 en pacientes críticos

Diversos estudios internacionales han documentado una amplia variabilidad en la letalidad de pacientes con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos, con tasas que van desde 26% hasta más del 60%, dependiendo del país, la fase de la pandemia y la infraestructura hospitalaria (109,110).

Durante las primeras olas epidémicas, la letalidad fue elevada debido a la ausencia de terapias específicas, la escasez de ventiladores y el desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (111). Posteriormente, la incorporación de estrategias basadas en evidencia —como el uso de corticosteroides, anticoagulación y ventilación protectora— permitió reducir significativamente la mortalidad (112,113).

La variabilidad en la letalidad también se explica por factores individuales del paciente, como edad avanzada, comorbilidades, tiempo de evolución antes de la hospitalización e infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), que agravan el pronóstico y prolongan la estancia en UCI (114).

El tipo de soporte crítico requerido es otro determinante: los pacientes que necesitan ventilación mecánica invasiva prolongada, uso de vasopresores o terapia de reemplazo renal presentan mayor riesgo de mortalidad, aunque estas intervenciones son necesarias para la supervivencia en casos graves (115–117).

En pacientes críticos, la letalidad puede superar el 40% dependiendo de las características demográficas y comorbilidades (118). Los factores fisiopatológicos que determinan el

desenlace incluyen hipoxemia refractaria, coagulopatía, respuesta inflamatoria exacerbada, infecciones secundarias y disfunción orgánica múltiple (119) .

Los estudios recientes también han identificado biomarcadores de pronóstico desfavorable en pacientes críticos: elevación de proteína C reactiva, dímero D, ferritina, lactato deshidrogenasa, linfopenia severa y aumento de interleucina-6 (IL-6). Estos marcadores reflejan la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica y se correlacionan con un mayor riesgo de muerte en UCI (120–122).

Adicionalmente, la carga viral inicial y la presencia de coinfecciones bacterianas o fúngicas incrementan la mortalidad, destacando la importancia de la vigilancia microbiológica y la implementación de protocolos de control de infecciones (123,124).

Según los datos del Ministerio de Salud de Bolivia la letalidad en pacientes críticos puede superar el 40% durante las primeras olas, especialmente en adultos mayores y en aquellos con múltiples comorbilidades. La falta de camas UCI, equipamiento insuficiente y personal limitado fueron factores contribuyentes importantes.

En resumen, la letalidad por COVID-19 en pacientes críticos es el resultado de la interacción entre características del virus, vulnerabilidad del paciente, disponibilidad de recursos hospitalarios y calidad de la atención médica. La identificación de estos factores permite priorizar estrategias de manejo, optimizar recursos y mejorar los desenlaces clínicos en la UCI.

2.2.4.2 Factores de riesgo específicos de muerte

La muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados, especialmente en la UCI, depende de múltiples factores clínicos y epidemiológicos. Entre los más relevantes se destacan:

- **Edad avanzada y comorbilidades:** Pacientes mayores de 60 años presentan un riesgo significativamente mayor de mortalidad, particularmente cuando coexisten enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular u obesidad (41). La interacción entre edad avanzada y comorbilidades incrementa la vulnerabilidad frente a complicaciones graves, incluyendo insuficiencia respiratoria y disfunción multiorgánica. Estudios locales muestran que la letalidad en adultos mayores

hospitalizados puede superar el 30%, con riesgo adicional en presencia de dos o más comorbilidades (125).

- **Tiempo de evolución antes de hospitalización:** El retraso en la admisión hospitalaria o en el ingreso a la UCI se asocia con peor (107). a demora permite la progresión del daño pulmonar, incremento de la carga viral y desregulación del sistema inmunológico, lo que favorece la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla multiorgánica. Por ello, la identificación temprana y el traslado oportuno son críticos para reducir la mortalidad.
- **Infecciones secundarias:** Las coinfecciones bacterianas y sepsis nosocomial son factores de riesgo importantes que aumentan la letalidad en pacientes críticos (107). Los patógenos más frecuentes incluyen *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. La implementación de protocolos estrictos de control de infecciones y medidas de higiene hospitalaria ha demostrado reducir la incidencia de estas complicaciones y, por ende, la mortalidad.
- **Intervenciones médicas:** El uso de ventilación mecánica invasiva prolongada, vasopresores y otros soportes críticos se correlaciona con mayor mortalidad, aunque estos son necesarios en pacientes con falla respiratoria grave (100,126). La ventilación protectora, la pronación periódica y la monitorización estrecha son estrategias esenciales para minimizar complicaciones asociadas y mejorar la supervivencia.

En síntesis, la muerte en pacientes críticos con COVID-19 resulta de la interacción entre características individuales del paciente, severidad de la enfermedad, calidad de la atención médica y condiciones estructurales del sistema de salud. La identificación de estos factores permite diseñar intervenciones más eficaces y reducir la mortalidad en UCI.

2.2.4.3 Patogénesis

El SARS-CoV-2 ingresa a las células humanas mediante la unión de la proteína espicular (S) al receptor ACE2, presente en el epitelio respiratorio, endotelio vascular, riñón y corazón (41,88) . Esta interacción activa la proteasa TMPRSS2, facilitando la fusión viral y la entrada a la célula huésped.

El virus provoca daño directo en células epiteliales y endoteliales, induciendo apoptosis y necrosis, y desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, conocida como “tormenta de citoquinas” (IL-6, TNF- α , IL-1 β), que contribuye a la disfunción multiorgánica (121,127).

La activación del sistema de coagulación, con formación de microtrombos en capilares pulmonares y otros órganos, representa un mecanismo adicional que explica la hipoxemia refractaria y el daño endotelial observado en pacientes críticos (128,129).

Factores que agravan la patogénesis:

- Edad avanzada y comorbilidades crónicas: predisponen a respuesta inflamatoria desregulada (41).
- Carga viral alta: asociada a mayor severidad y peor pronóstico (130).
- Retraso en la atención médica: permite progresión del daño pulmonar y multisistémico (65,66,116).

El conocimiento de estos mecanismos ha permitido desarrollar estrategias terapéuticas específicas, incluyendo antivirales, corticosteroides, anticoagulación y soporte respiratorio avanzado, que han demostrado reducir la mortalidad en UCI (104).

2.2.5 Modelos teóricos aplicables al estudio de la letalidad

El análisis de los factores asociados a la letalidad requiere un marco conceptual que integre múltiples dimensiones: biológica, clínica, social y ambiental. A continuación, se describen los modelos teóricos más relevantes para el abordaje de los determinantes de la mortalidad por COVID-19.

2.2.5.1 Modelo de Leavell y Clark (niveles de prevención)

Leavell y Clark propusieron un modelo basado en la historia natural de la enfermedad, que divide el proceso patológico en tres niveles de prevención: primaria, secundaria y terciaria. En el caso del COVID-19, este enfoque permite comprender cómo la intervención oportuna puede modificar la evolución clínica:

Prevención primaria: medidas de vacunación, uso de mascarillas, distanciamiento social y educación sanitaria para evitar la infección.

Prevención secundaria: diagnóstico precoz y tratamiento temprano para prevenir complicaciones graves.

Prevención terciaria: atención integral en UCI orientada a evitar la discapacidad o la muerte.

Este modelo resulta útil para contextualizar la importancia de identificar factores de riesgo modificables que, al ser intervenidos, podrían reducir la letalidad hospitalaria.

2.2.5.2 Modelo de Lalonde (determinantes de la salud)

Marc Lalonde (1974) planteó que la salud es el resultado de la interacción entre cuatro grupos de determinantes: biología humana, medio ambiente, estilo de vida y organización del sistema de atención de salud.

Aplicado al contexto del COVID-19, el modelo permite interpretar la muerte como el resultado de la interacción entre:

Factores biológicos (edad, comorbilidades, estado inmunológico).

Factores ambientales (exposición comunitaria, hacinamiento, contaminación).

Estilos de vida (hábitos alimentarios, sedentarismo, automedicación).

Servicios de salud (capacidad hospitalaria, acceso a terapias intensivas, protocolos de manejo).

Este enfoque integral explica por qué poblaciones con limitaciones estructurales o desigualdades sociales registran mayores tasas de mortalidad.

2.2.5.3 Modelo de causalidad múltiple

La epidemiología moderna reconoce que las enfermedades no tienen una causa única, sino que resultan de una red de determinantes interrelacionados.

En la letalidad por COVID-19, esta red incluye factores genéticos, inmunológicos, fisiopatológicos, ambientales, conductuales y sociales, que en conjunto determinan el desenlace clínico (131).

Este modelo es particularmente pertinente para estudios de casos y controles, como el presente, que buscan cuantificar la fuerza de asociación entre múltiples variables independientes y la probabilidad de muerte.

2.2.6 Factores asociados a la muerte por COVID-19

La literatura científica ha identificado numerosos factores asociados a una mayor probabilidad de desenlace fatal en pacientes hospitalizados por COVID-19. Estos pueden agruparse en categorías demográficas, clínicas, inmunológicas y hospitalarias.

2.2.6.1 Factores demográficos

La edad avanzada constituye el predictor más consistente de mortalidad. Estudios en China, Italia y Estados Unidos han mostrado que la letalidad se incrementa exponencialmente a partir de los 60 años, alcanzando tasas superiores al 40% en mayores de 80 años (132,133).

El envejecimiento se asocia a inmunosenescencia, disminución de la reserva fisiológica, mayor prevalencia de enfermedades crónicas y respuesta inflamatoria desregulada (134). Asimismo, el sexo masculino ha sido identificado como un factor de riesgo independiente, posiblemente relacionado con diferencias hormonales, mayor expresión del receptor ACE2 y mayor prevalencia de conductas de riesgo (135).

2.2.6.2 Factores clínicos y comorbilidades

La coexistencia de enfermedades crónicas incrementa significativamente el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19. Entre las más relevantes se encuentran:

Hipertensión arterial: altera la función endotelial y favorece la disfunción vascular (136).

Diabetes mellitus: se asocia a respuesta inflamatoria exacerbada, hiperglucemia y susceptibilidad a infecciones secundarias (137).

Obesidad: contribuye a la hipoventilación y al estado proinflamatorio crónico (137).

Enfermedad cardiovascular y renal crónica: condicionan peor pronóstico por limitación de la reserva funcional (138).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): aumenta la vulnerabilidad respiratoria y la probabilidad de falla ventilatoria (139).

La combinación de múltiples comorbilidades (polipatología) potencia el riesgo de mortalidad y prolonga la estancia hospitalaria (140).

2.2.6.3 Factores inmunológicos y bioquímicos

La severidad de la COVID-19 se asocia con una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada, caracterizada por liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- α) y linfopenia marcada (87,127).

Este fenómeno, conocido como “tormenta de citoquinas”, conduce a daño alveolar difuso, coagulopatía y falla multiorgánica.

Los biomarcadores de mal pronóstico incluyen la elevación de proteína C reactiva (PCR), ferritina, dímero D y lactato deshidrogenasa (LDH), así como troponinas elevadas que sugieren daño cardíaco (91,141,142).

Estos parámetros se utilizan en UCI como herramientas de monitoreo para estimar la gravedad y orientar decisiones terapéuticas.

2.2.6.4 Factores hospitalarios y de atención

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) representan una de las causas más importantes de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. La ventilación mecánica prolongada, el uso de catéteres venosos centrales y la inmunosupresión favorecen el desarrollo de neumonías nosocomiales y sepsis secundaria (109,143).

Asimismo, la sobrecarga del sistema sanitario, la escasez de personal entrenado y la falta de protocolos estandarizados influyen negativamente en los desenlaces (144).

Estudios realizados en América Latina evidencian que la saturación de las UCI durante los picos epidémicos aumentó la letalidad hospitalaria hasta en un 30% (145) .

Por otro lado, el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y la hospitalización se ha identificado como un determinante crítico: los pacientes que ingresan tardíamente suelen presentar mayor daño pulmonar y menor respuesta al tratamiento (146).

2.2.6.5 Factores socioeconómicos y contextuales

La muerte también refleja inequidades sociales. Factores como el nivel educativo, los ingresos, la densidad habitacional y el acceso limitado a atención médica oportuna han demostrado influir significativamente en la mortalidad por COVID-19 (111,112,147).

En países de ingresos medios y bajos, las limitaciones estructurales en recursos hospitalarios, disponibilidad de oxígeno y acceso a terapias intensivas han incrementado la probabilidad de desenlaces fatales, especialmente en grupos vulnerables (148).

2.2.7 Variantes

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19 y con la evolución del virus SARS-CoV-2, la OMS ha designado múltiples variantes de preocupación (VOC) y variantes de interés (VOI) de COVID-19 en función de su potencial evaluado de expansión y reemplazo de variantes anteriores, de causar nuevas olas con mayor circulación y de la necesidad de ajustes en las acciones de salud pública (149).

2.2.7.1 Clasificación de las variantes de SARS-CoV2

Las variantes genéticas del SARS-CoV-2, han estado emergiendo y circulando por el mundo durante toda la pandemia del COVID-19 y se dividen en tres clases:

Variante de interés

Variante de preocupación

Variante de gran consecuencia

Variantes de interés

Poseen marcadores genéticos específicos asociados a las mutaciones que afectan al gen que codifica para la proteína S, ya que esta proteína interacciona con el receptor celular de la ECA2, lo que podría afectar a su transmisibilidad. Además, al ser la proteína más expuesta,

es también la más antigénica, es decir sobre la que actúan los anticuerpos. La mayoría de las vacunas utilizan la secuencia que codifica para esta proteína o la proteína misma, como estrategia para activar el sistema inmune para inducirlo a generar anticuerpos, esta estrategia podría “presionar” al virus a modificarla, lo cual podría resultar en una menor neutralización por los anticuerpos generados contra una infección anterior o la vacunación, una menor eficacia de los tratamientos, posible impacto en el diagnóstico, aumento en la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad. Una variante de interés requiere más medidas de salud pública adecuadas, incluida una mejor vigilancia secuencial, una mejor caracterización de laboratorio o investigaciones epidemiológicas para evaluar con qué facilidad se propaga el virus a otras personas, la gravedad de la enfermedad, la eficacia de los tratamientos y si las vacunas autorizadas actualmente ofrecen protección (150).

Variantes de preocupación

Estas variantes poseen una mayor transmisibilidad, casos más graves de enfermedad, reducción significativa en la neutralización por los anticuerpos generados durante una infección anterior o la vacunación, menor efectividad de los tratamientos o las vacunas, o fallas de detección de diagnóstico. Las variantes de preocupación requieren más acciones de salud pública que las de interés, como la notificación a la OMS en virtud del Reglamento Sanitario Internacional, la notificación a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Estados Unidos), los esfuerzos locales o regionales para controlar la propagación, el aumento de las pruebas o la investigación para determinar la eficacia de las vacunas y los tratamientos contra la variante (150).

Variantes de gran consecuencia

Muestran una clara evidencia de que las medidas de prevención o médicas han reducido significativamente su efectividad con respecto a las variantes que circularon previamente. Pueden presentar un fallo en el diagnóstico, una reducción significativa en la efectividad de las vacunas, una cantidad desproporcionadamente alta de casos de infección en vacunados, o muy baja protección inducida por las vacunas contra la enfermedad grave una reducción significativa en la susceptibilidad a múltiples tratamientos aprobados o con autorización de uso de emergencia, casos más graves de enfermedad clínica y aumento de las hospitalizaciones. Una variante de gran consecuencia requiere una notificación obligada a la OMS de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional, notificar a los CDC,

anunciar estrategias para prevenir o contener la transmisión, y brindar recomendaciones para actualizar los tratamientos y las vacunas. Afortunadamente, hasta el momento, no hay variantes del SARS-CoV-2 que alcancen el nivel de gran consecuencia (150).

2.2.8 Transmisión

El virus SARS-CoV-2 se transmite mediante el contacto estrecho entre personas, principalmente a través de las gotitas respiratorias que se producen cuando una persona infectada tose, estornuda, canta, practica ejercicio o habla. La propagación se produce a través de gotas respiratorias de gran tamaño que pueden recorrer distancias cortas y aterrizar directamente en las superficies mucosas o a través de pequeños aerosoles de partículas respiratorias que pueden permanecer en el aire durante varias horas y recorrer distancias más largas (> 1,8 metros) antes de ser inhaladas. La diseminación del virus también puede ocurrir a través del contacto con superficies contaminadas (fómites) por secreciones respiratorias, si una persona toca una superficie contaminada y luego toca una membrana mucosa de la cara (ojos, nariz, boca) (151).

El virus SARS-CoV-2 se transmite fácilmente entre las personas. El riesgo de transmisión está directamente relacionado con la cantidad de virus a la que está expuesta una persona. En general, cuanto más estrecha y prolongada es la interacción con una persona infectada, mayor es el riesgo de transmisión del virus. Tanto los pacientes asintomáticos como los sintomáticos pueden transmitir el virus, lo que dificulta el control de la diseminación. Una persona sintomática es más contagiosa durante los días previos y posteriores a la aparición de los síntomas, momento en el cual la carga viral en las secreciones respiratorias es mayor. Factores como la distancia a la que se encuentra una persona infectada, el número de personas infectadas en la habitación, la duración del tiempo de contacto con personas infectadas, el volumen de aire, la actividad generadora de aerosoles (p. ej., cantar, gritar o hacer ejercicio), la ventilación y la dirección y la velocidad del flujo de aire pueden contribuir a este riesgo.

Las variantes genéticas del virus SARS-CoV-2 emergen a medida que evoluciona.

Las variantes con máximo potencial de transmisibilidad, la enfermedad más grave, fracasos en la detección diagnóstica, o la menor respuesta a los tratamientos y/o a las vacunas disponibles se registran como variantes de preocupación y se refieren comúnmente por su

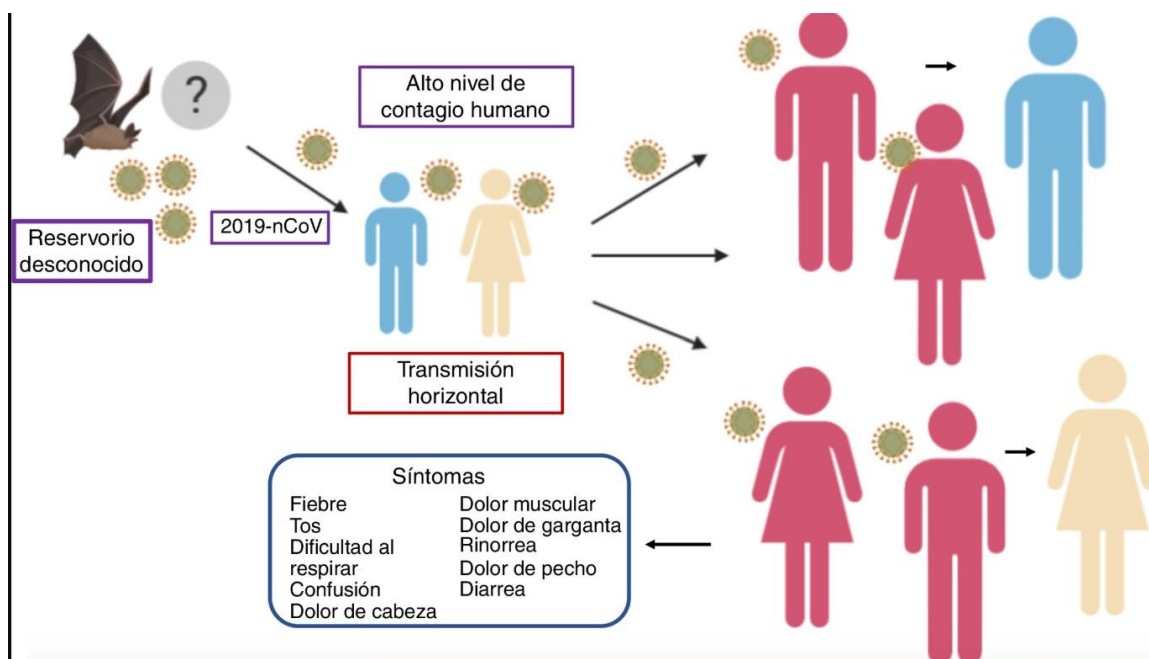
etiqueta en el alfabeto griego designada por la OMS o su número de linaje Pango. Una mutación genética que confiere una ventaja de aptitud física, es decir, una mayor transmisibilidad, puede reemplazar rápidamente las variantes que circulaban previamente. La progresión de las variantes dominantes en los Estados Unidos y gran parte del mundo incluye Alpha, Beta, Delta y Ómicron. La variante Ómicron ha predominado en todo el mundo desde marzo de 2022, con las subvariantes de Ómicron más nuevas y más transmisibles (p. ej., BA,4 y BA,5) reemplazando a la Ómicron original (B,1,1,529) (151). Las situaciones con riesgo elevado de transmisión incluyen centros de congregación de personas (p. ej., residencias geriátricas u otros centros de atención a largo plazo, residencias de estudiantes, prisiones, barcos) así como ambientes abarrotados y poco ventilados, como servicios religiosos realizados en lugares cerrados, gimnasios, bares, clubes nocturnos, restaurantes sin terraza e instalaciones de envasado de carne. Estas situaciones se caracterizan por una alta densidad de población en la que es difícil mantener la distancia y las precauciones de ventilación. Los residentes de las residencias geriátricas también están en alto riesgo de enfermedad grave debido a la edad y los trastornos médicos subyacentes. Grandes eventos en espacios cerrados o eventos privados como reuniones o fiestas de casamiento también se han asociado con altas tasas de transmisión. Estos llamados eventos o situaciones de hiperdiseminación podrían deberse a una combinación de factores biológicos, ambientales y conductuales.

Los determinantes sociales de la salud (condiciones en los lugares donde las personas nacen, viven, aprenden, trabajan y juegan) afectan una amplia gama de riesgos y resultados para la salud, como la exposición a la infección por SARS-CoV-2, COVID-19 grave y muerte, así como acceso a pruebas, vacunación y tratamiento.

En los Estados Unidos, las tasas de casos de COVID-19, hospitalización y mortalidad son más altas en algunos grupos minoritarios raciales y étnicos, incluso entre las personas negras, hispanas o latinas, indias americanas y nativas de Alaska.

En las personas infectadas con COVID-19, se recomiendan medidas de aislamiento y precaución en un intento de limitar la propagación de la infección por SARS-CoV-2. En las personas expuestas a COVID-19, se recomiendan precauciones para ayudar a reducir el riesgo de propagación del virus (151).

Figura 2.2. Esquema de transmisión horizontal y propagación del SARS-VoV-2 (152)



Fuente: Adaptado de Palacios Cruz M et al. *Rev Clin Esp.* 2021;221(1):55–61.

2.2.9 Síntomas

Los signos y síntomas de presentación de la COVID-19 son variables. La mayoría de los pacientes presentan fiebre (83%-99%), tos (59%-82%), astenia (44%-70%), anorexia (40%-84%), disnea (31%-40%) y mialgias (11%-35%). También se han descrito otros síntomas inespecíficos, como faringodinia, congestión nasal, cefaleas, diarrea, náuseas y vómitos. Asimismo, se han descrito anosmia (pérdida del olfato) y ageusia (pérdida del gusto) antes del inicio de los síntomas respiratorios. Otras manifestaciones neurológicas que se han notificado son mareos, agitación, debilidad, convulsiones o manifestaciones que apunten a un accidente cerebrovascular, incluidos problemas con el habla o la visión, pérdida sensorial o problemas para mantener el equilibrio de pie o al caminar.

Las personas mayores o inmunodeprimidas pueden presentar particularmente síntomas atípicos, como astenia, disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, hiporexia, confusión o ausencia de fiebre.

A los síntomas de la COVID-19 pueden superponerse otros síntomas, como disnea, fiebre, síntomas gastrointestinales o astenia, debidos a las adaptaciones fisiológicas o a eventos

adversos del embarazo o a otras enfermedades, como el paludismo. La fiebre y la tos podrían no ser tan frecuentes en los niños como en los adultos (153).

2.2.10 Diagnóstico

El diagnóstico laboratorial se realiza por 2 pruebas:

- Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa en tiempo real (RT-PCR) u otras pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) de las secreciones respiratorias inferiores y del suero
- Prueba de antígenos de las secreciones respiratorias inferiores.

Las pruebas diagnósticas para la COVID-19 están disponibles a través de laboratorios y puntos de diagnóstico privados como públicos.

La elección del tipo de prueba diagnóstica y su interpretación deben estar influidas por la probabilidad de que la persona tenga COVID-19 sobre la base de la prevalencia de SARS-CoV-2 en la población y la presencia de síntomas, signos o contactos cercanos de COVID-19 con un caso conocido de la enfermedad.

El RT-PCR tiene la mayor sensibilidad y especificidad analítica y es la prueba de diagnóstico de referencia para COVID-19. Otras plataformas NAAT suelen ser ligeramente menos sensibles que la RT-PCR con especificidad equivalente (154). Sin embargo, las pruebas de PCR viral positivas no siempre indican una infección activa. Pueden detectar fragmentos de ácido nucleico virales no viables y pueden permanecer positivas durante al menos 3 meses después del diagnóstico inicial, independientemente de los síntomas.

Las pruebas de antígeno pueden proporcionar resultados rápidos (155) y son importantes para identificar casos asintomáticos e interrumpir la transmisión del SARS-CoV-2. Las pruebas de detección de antígeno son menos sensibles que las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, en particular al inicio de la infección, cuando la carga viral puede ser menor. La sensibilidad de estas pruebas en comparación con las pruebas de PCR varía según el fabricante y la evolución de la infección, con intervalos informados de 40 a 90%. Por lo tanto, puede ser necesario confirmar algunos resultados de las pruebas de antígenos (p. ej., una prueba con resultado negativo en una persona con síntomas) con una RT-PCR u otra prueba de amplificación de ácidos nucleicos. Las pruebas de antígeno tienen menos

probabilidades de permanecer positivas después de la resolución de la infección, ya que solo detectan cargas virales más altas. Sin embargo, otros factores además de la carga viral pueden influir sobre la infectividad; por lo tanto, los resultados de las pruebas de antígeno no se correlacionan necesariamente con la infecciosidad.

2.2.11 Toma de muestra y envío

Toma de muestra

Las muestras deben ser tomadas por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad, incluyendo el uso de los equipos de protección personal adecuados para las precauciones estándar, de contacto y de transmisión aérea. En particular, el personal debe usar higiene de manos adecuada, bata, respirador (N95 o FFP2), protección para los ojos (gafas) o faciales (protector facial) y guantes (156).

Muestras respiratorias

Las muestras recomendadas son las del tracto respiratorio inferior, incluidos el esputo, el lavado bronco alveolar y el aspirado traqueal (cuando sea posible según los criterios médicos). Cuando la toma de una muestra del tracto respiratorio inferior no es posible, las muestras del tracto respiratorio superior también son útiles. Se recomienda la toma de hisopados nasofaríngeo y orofaríngeo combinados (los hisopos deben colocarse y transportarse en un mismo tubo con medio de transporte viral (156).

Si el muestreo de contactos asintomáticos se considera en las guías nacionales, las muestras de las vías respiratorias superiores se prefieren para la toma. Solo se deben usar hisopos de Dacrón flocados o poliéster. Si el medio de transporte no está disponible, podría usarse solución salina estéril (156).

Envío de muestras

Las muestras respiratorias deben mantenerse refrigeradas (4-8 °C) y enviarse al laboratorio donde se procesarán dentro de las 24-72 horas de la toma. Si no se pueden enviar las muestras dentro de este período, se recomienda congelarlas a -70 °C (o menos) hasta que se envíen (asegurando que se mantenga la cadena de frío). Si los hisopos se colocaron en solución salina estéril en lugar de medio de transporte viral, el envío debe ser expedito (156).

Otro tipo de muestras

El virus COVID-19, así como el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), se ha detectado en otros tipos de muestras, como heces y sangre. Sin embargo, la dinámica viral en estas muestras no se ha caracterizado completamente. Las muestras de tejido pulmonar o del tracto respiratorio también pueden ser útiles para la detección molecular en casos fallecidos, siempre y cuando existan las condiciones apropiadas para realizar la autopsia, particularmente la protección respiratoria. Las muestras de sangre agudas y convalecientes podrían ser útiles a medida que las pruebas serológicas estén disponibles (156).

Las pruebas serológicas, o de anticuerpos, no deben utilizarse para diagnosticar la enfermedad aguda por COVID-19, porque en la mayoría de los casos los anticuerpos se pueden detectar únicamente cuando han transcurrido entre 1 y 3 semanas desde del inicio de los síntomas. Existen pruebas de anticuerpos cuyo objetivo es el antígeno de la nucleocápside del SARS-CoV-2, al antígeno espiga y al dominio de unión al receptor del antígeno espiga.

Se recomiendan las pruebas que detectan anticuerpos contra la proteína de la nucleocápside para evaluar la evidencia de infección previa en personas vacunadas, ya que ese antígeno no está incluido en la vacuna (157).

2.2.12 Determinantes relacionados a severidad clínica

Factores de riesgo asociados al tipo grave de la enfermedad son:

- Edad superior a 60 años (el riesgo sigue aumentando con la edad).
- Enfermedades no transmisibles preexistentes: diabetes, hipertensión, cardiopatías, neumopatías crónicas, enfermedades cerebrovasculares, demencia, trastornos psiquiátricos, nefropatías crónicas, inmunodepresión, obesidad y cáncer.
- En embarazadas o puerperas: mujeres > 35 años, obesidad, afecciones médicas crónicas o trastornos específicos del embarazo (por ejemplo, diabetes gestacional y preeclampsia o eclampsia).
- Tabaquismo.
- No vacunados contra la COVID-19.
- Infección por el VIH

Las personas que presenten los siguientes síntomas deben buscar atención médica inmediata:

- Dificultad para respirar, especialmente en reposo, o incapacidad para hablar con frases completas
- Confusión
- Somnolencia o pérdida del conocimiento
- Dolor o presión persistentes en el pecho
- Piel fría o húmeda, o pálida o azulada
- Pérdida del habla o de la movilidad.

Las personas que tienen problemas de salud preexistentes corren un mayor riesgo al contraer la COVID-19; a la vez las que toman medicamentos inmunodepresores; las que tienen trastornos cardíacos, pulmonares, hepáticos o reumatológicos crónicos; y las personas con VIH, diabetes, cáncer, obesidad o demencia (153).

Las personas con una enfermedad grave y las que necesitan tratamiento hospitalario deben recibir tratamiento lo antes posible.

Entre las consecuencias de la COVID-19 grave, cabe destacar la muerte, insuficiencia respiratoria, sepsis, tromboembolia (trombosis) e insuficiencia multiorgánica, incluidas lesiones en el corazón, el hígado o los riñones.

2.2.13 Complicaciones

Entre las complicaciones graves se cuentan, además de la enfermedad respiratoria que puede derivar en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la muerte, las siguientes (153):

- Cardiopatías, incluyendo arritmias, miocardiopatía y lesión cardíaca aguda;
- Trastornos de la coagulación que incluyen tromboembolia y embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia y formación de coágulos arteriales;
- Síndrome de Guillain-Barré (muy poco frecuente);
- Sepsis, choque y fallo multiorgánico.

2.2.14 Evaluación y clasificación de gravedad de los pacientes

El espectro clínico de la enfermedad varía desde infecciones asintomáticas hasta cuadros graves con insuficiencia respiratoria y muerte. Según la OMS, los casos se clasifican en leves, moderados, graves y críticos (158).

2.2.14.1 Gravedad de la enfermedad del COVID – 19 según la OMS

Enfermedad leve

Pacientes sintomáticos que se ajustan a la definición de caso de COVID-19, pero no presentan neumonía vírica ni hipoxia (159). Presentan síntomas respiratorios inespecíficos.

Enfermedad moderada

Pacientes con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida), pero sin signos de neumonía grave, en particular una $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente, sin requerimiento de oxígeno suplementario.

El diagnóstico puede realizarse con base en criterios clínicos; las técnicas de diagnóstico por la imagen (radiografía, TAC o ecografía de tórax) pueden ayudar al diagnóstico y a reconocer o descartar complicaciones pulmonares (159).

Enfermedad crítica

Se presenta con Síndrome de distrés respiratorio agudo, con disnea, taquipnea, hipoxemia ($SpO_2 < 90\%$) o infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24–48 h.

Se presenta con SDRA, shock séptico o falla multiorgánica (136,137).

.

Inicia en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (neumonía) o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes.

En las técnicas de diagnóstico por la imagen de tórax (radiografía, tomografía axial computarizada (TAC) o ecografía pulmonar), se muestran opacidades bilaterales que no se atribuyen totalmente a la sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos (159).

El origen de los infiltrados pulmonares es una insuficiencia respiratoria que no se atribuye completamente a una insuficiencia cardíaca ni a una sobrecarga de líquidos. Si no hay factores de riesgo, es necesaria una evaluación objetiva (ejemplo: ecocardiografía) para descartar una causa hidrostática de los infiltrados o el edema (159).

Oxigenación deficiente en adultos:

SDRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{La presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO}_2\text{/FiO}_2\text{)}$

$\leq 300 \text{ mmHg}$ [con presión positiva al final de la espiración (PEEP) o presión positiva continua durante la inspiración y la espiración (CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$]

SDRA moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2\text{/FiO}_2$

$\leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$)

SDRA grave: $\text{PaO}_2\text{/FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$)

Dentro de los valores de gasometría existe una relación de saturación de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno ($\text{SpO}_2\text{/FiO}_2$) < 315 es indicativa de SDRA (incluidos los pacientes sin ventilación).

Síndrome séptico

Es la disfunción orgánica aguda potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a una infección presunta o demostrada. Son signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental (delirio), disnea o taquipnea, nivel de oxígeno (SpO_2) baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia (159).

Los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica son: valores de temperatura anómalos ($>38,5^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$); taquicardia o bradicardia; taquipnea; necesidad de ventilación mecánica; recuento anómalo de leucocitos o $>10\%$ cayados (159).

Choque septicémico

Se considera choque septicémico cuando el paciente presenta lactato sérico $>2 \text{ mmol/l}$ e hipotensión persistente que, pese a la reposición de la volemia, necesita vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) $\geq 65 \text{ mmHg}$ (159).

Trombosis aguda

Es la tromboembolia venosa aguda (embolia pulmonar), síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular (159).

Consideraciones

Los hallazgos rutinarios de laboratorio en los casos con enfermedad más grave incluyen linfopenia, así como hallazgos menos específicos de concentraciones elevadas de aminotransaminasa, como la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST), concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D, ferritina y marcadores inflamatorios elevados, como la proteína c-reactiva (151). Los pacientes con disnea, hipoxia en la oximetría domiciliaria, u otros síntomas preocupantes deben ser derivados para una evaluación médica presencial, que incluya la medición de la saturación de oxígeno, y deben ser controlados para detectar signos de deterioro clínico.

Los hallazgos en las imágenes de tórax pueden ser normales en la enfermedad leve y aumentar con la gravedad creciente de la enfermedad. Los hallazgos característicos son compatibles con neumonía viral e incluyen opacidades en vidrio esmerilado y consolidación en radiografía de tórax o TAC de tórax. Las imágenes de tórax no se recomiendan como herramienta de detección sistemática para la COVID-19 (151).

2.2.15 Tratamiento

La mayoría de las personas se recuperarán sin necesidad de tratamiento hospitalario.

Para quienes lo necesiten, el tratamiento para la COVID-19 se realizará en función de la gravedad de la enfermedad y del riesgo de que empeore. Tomando en cuenta la edad de la persona y si concurren otros problemas de salud (98).

El tratamiento debe comenzar dentro de los 5-7 días desde el inicio de los síntomas.

Las últimas publicaciones la Administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha autorizado varios medicamentos antivirales que son utilizados para tratar casos leves o moderados de COVID-19 en personas con mayor riesgo de enfermar gravemente (160).

Los medicamentos antivirales impiden que el virus se multiplique en el organismo una vez que la persona se infectó y evita que se enferme gravemente o muera (160).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas determina opciones de tratamiento para los pacientes entre los que incluye los siguientes medicamentos (160):

Nirmatrelvir con ritonavir (Paxlovid) antiviral. - en adultos y niños de 12 años de edad o más, se debe iniciar dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas, su administración en vía oral.

Veklury (remdesivir) antiviral. – en adultos y niños, se debe iniciar dentro de los 7 días de la aparición de los síntomas, su vía de administración es por infusiones intravenosas (IV) en un establecimiento de salud por 3 días consecutivos.

Molnupiravir (Lagevrio) antiviral. - para adultos y debe iniciar el tratamiento dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas, su vía de administración es oral.

2.2.15.1 Tratamiento y manejo clínico en UCI

Terapias farmacológicas:

El uso de corticosteroides como dexametasona ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes que requieren oxigenoterapia o ventilación mecánica (161). Anticoagulantes profilácticos previenen complicaciones trombóticas frecuentes en COVID-19 grave. En casos seleccionados, antivirales como remdesivir y agentes inmunomoduladores como tocilizumab pueden mejorar la evolución clínica (162).

Soporte respiratorio

Las estrategias incluyen oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica invasiva con ventilación protectora y pronación periódica (126). La selección adecuada del método depende de la gravedad de la hipoxemia y de la capacidad del paciente para mantener la ventilación espontánea.

Prevención de complicaciones

El control de sepsis, glucemia, tromboprofilaxis y la prevención de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) son esenciales para reducir la mortalidad (163).

Protocolos estandarizados en UCI, incluyendo higiene de manos, desinfección de equipos y control de dispositivos invasivos, disminuyen significativamente la incidencia de complicaciones infecciosas.

2.2.16 Medidas preventivas

Las medidas preventivas son la estrategia actual para limitar la propagación de casos. La detección temprana, el diagnóstico, el aislamiento y el tratamiento son necesarios para prevenir una mayor propagación. Las estrategias preventivas se centran en el aislamiento de los pacientes y un control riguroso de la infección, incluyendo las medidas adecuadas que deben adoptarse durante el diagnóstico y la atención clínica a un paciente infectado (164).

La estrategia más importante que debe adoptar la población es lavarse las manos con frecuencia, usar desinfectante de manos portátil y evitar el contacto con la cara y la boca después de interactuar con un entorno posiblemente contaminado. Para reducir el riesgo de transmisión en la comunidad, se debe recomendar a las personas que se laven las manos diligentemente, practiquen la higiene respiratoria (es decir, cubriéndose la boca al toser) y eviten las multitudes y el contacto cercano con personas enfermas, si es posible (164).

2.2.16.1 Estrategias de prevención y control en hospitales

La prevención de la muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados depende tanto de estrategias clínicas como organizativas dentro del hospital:

Protocolos de triage y priorización de pacientes críticos

La implementación de protocolos estandarizados de triage permite identificar tempranamente a pacientes de alto riesgo y priorizar su ingreso a UCI (163). Esto incluye criterios clínicos basados en comorbilidades, gravedad de la hipoxemia y parámetros de laboratorio que predicen descompensación rápida. Estudios han demostrado que la aplicación sistemática de triage reduce la mortalidad hospitalaria al permitir intervenciones oportunas.

Medidas de bioseguridad y control de infecciones nosocomiales

El control de infecciones nosocomiales es fundamental para prevenir coinfecciones que aumentan la mortalidad (163). Las medidas incluyen:

- Estricto cumplimiento de higiene de manos y uso correcto de equipo de protección personal (EPP).
- Desinfección de superficies y equipos médicos.
- Protocolos de aislamiento para pacientes infectados o sospechosos.
- Capacitación continua del personal sanitario sobre medidas de prevención.

Estrategias de vacunación y su efecto en la reducción de mortalidad

La vacunación contra COVID-19 ha demostrado reducir la incidencia de enfermedad grave, ingreso a UCI y mortalidad (163). Los estudios muestran que incluso en pacientes hospitalizados, aquellos previamente vacunados presentan menor necesidad de ventilación mecánica y menor duración de estancia en UCI. Además, la vacunación del personal de salud contribuye a disminuir brotes intrahospitalarios y proteger a los pacientes vulnerables.

Gestión hospitalaria y factores organizativos

La capacidad de respuesta de la UCI, disponibilidad de recursos críticos (ventiladores, oxígeno, personal capacitado) y protocolos claros de escalamiento son determinantes de la supervivencia (165). La planificación de recursos y la coordinación interdisciplinaria impactan directamente en la muerte por COVID-19.

2.2.17 Vacunación contra el COVID-19

Contexto internacional

La pandemia por COVID-19, declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020, generó un impacto sanitario global sin precedentes, con más de 760 millones de casos y 6,8 millones de muertes hasta finales de 2023. La vacunación emergió como la estrategia más efectiva para reducir la morbilidad y la mortalidad, así como para prevenir la saturación de los sistemas de salud (89,166).

Hacia julio de 2022, se habían administrado más de 12 mil millones de dosis de vacunas a nivel mundial, logrando una cobertura media del 60 % de la población adulta en países miembros de la OMS. Esta expansión permitió un desacoplamiento entre casos y mortalidad, reduciendo significativamente hospitalizaciones y defunciones (167).

Diversos estudios internacionales evidencian que la mayor cobertura de vacunación se asocia con menores tasas de mortalidad y severidad de la enfermedad. Por ejemplo, un análisis que incluyó 164 países encontró que un aumento de 10 puntos porcentuales en la cobertura de vacunación completa se relacionó con una reducción del 18,1 % en la mortalidad a seis meses (IC 95 %: 7,4–28,8) (168). Otros estudios subrayan que factores estructurales, como infraestructura sanitaria, confianza en el sistema de salud y gobernanza, influyen en la efectividad de la vacunación y en la reducción de la letalidad (169,170).

A nivel global, la distribución equitativa de vacunas fue promovida por mecanismos como COVAX Facility, liderado por Gavi, CEPI y la OMS, con el objetivo de garantizar el acceso de países de ingresos bajos y medios (171). La evidencia demuestra que los programas de vacunación globales no solo protegen a los individuos vacunados, sino que también generan inmunidad indirecta, disminuyendo la transmisión comunitaria y mitigando el impacto de futuras olas epidémicas (167,168,172).

Contexto en Bolivia

La implementación del programa de vacunación contra la COVID-19 en Bolivia inició oficialmente el 28 de enero de 2021, fecha en la que se activó el Plan Nacional de Vacunación elaborado por el Ministerio de Salud y Deportes. El país adoptó desde el inicio los principios de universalidad, gratuidad y voluntariedad, priorizando la inmunización de los grupos más expuestos y vulnerables a complicaciones graves (173). Este proceso representó un hito epidemiológico para el sistema sanitario boliviano, marcando el comienzo de una campaña sin precedentes por su magnitud, logística y alcance poblacional.

El primer lote recibido consistió en 200.000 dosis de la vacuna Sputnik V, gestionadas mediante un acuerdo bilateral con la Federación Rusa (174). Estas dosis fueron destinadas al personal de salud en primera línea, en concordancia con las recomendaciones internacionales. Posteriormente, Bolivia amplió la adquisición de vacunas incorporando múltiples plataformas, garantizando el abastecimiento progresivo mediante compromisos de compra y donaciones.

A principios de 2021, el país recibió por primera vez vacunas mediante el mecanismo COVAX, incluyendo 228.000 dosis de AstraZeneca en marzo y 100.620 dosis de Pfizer-

BioNTech en mayo (175,176). Estas entregas diversificaron el portafolio inicial e hicieron posible ampliar la cobertura hacia poblaciones con mayor riesgo epidemiológico.

Para octubre de 2021, más del 60 % de la población adulta había recibido al menos una dosis, y aproximadamente 47,3 % contaba con esquema completo (dos dosis). Posteriormente, se implementó la administración de dosis de refuerzo, iniciando con los adultos mayores y grupos vulnerables, a partir de noviembre de 2021.

El impacto de la vacunación en Bolivia fue evidente: estudios locales demostraron que las personas vacunadas presentaban reducción significativa del riesgo de hospitalización y muerte, con una odds ratio de 0,037 (IC 95 %: 0,01–0,10; $p < 0,001$) para mortalidad frente a no vacunados (177). Asimismo, la vacunación contribuyó a la reducción de la presión sobre las unidades de cuidados intensivos, a la mitigación de la severidad de la enfermedad y al acortamiento del tiempo de recuperación en pacientes hospitalizados (177).

A pesar de estos avances, la campaña enfrentó desafíos como brechas de cobertura en zonas rurales y fronterizas, dificultades logísticas de cadena de frío y resistencia a la vacunación en algunos grupos poblacionales (175). No obstante, la estrategia nacional permitió avanzar significativamente en la inmunidad poblacional, y constituye un factor protector clave frente a la muerte por COVID-19, siendo relevante para el análisis de factores asociados en pacientes críticos de UCI.

Esquema de vacunación contra la COVID-19 en Bolivia

La vacunación se desarrolló en fases sucesivas, estructuradas de acuerdo con criterios de riesgo (175):

1. Personal de salud expuesto
2. Adultos mayores (≥ 60 años)
3. Personas con comorbilidades
4. Población general adulta
5. Adolescentes (12–17 años) con Pfizer
6. Niños (5–11 años) con Sinopharm

Estas etapas fueron normadas por el Plan Nacional de Vacunación y actualizadas mediante lineamientos del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) (178,179).

Entre 2021 y 2022, Bolivia aplicó múltiples plataformas vacunales:

- Sputnik V (rAd26/rAd5)
- AstraZeneca-Oxford (ChAdOx1-S)
- Sinopharm BBIBP-CorV (virus inactivado)
- Pfizer-BioNTech (mRNA)
- Janssen/Johnson & Johnson (vector viral, unidosis)

El portafolio diversificado permitió mantener la continuidad del programa ante desafíos logísticos globales, particularmente los retrasos en la entrega del segundo componente de Sputnik V. En agosto de 2021 se recibió un lote de 150.000 dosis del componente 2, lo que permitió completar esquemas pendientes (180).

La definición de esquema completo de vacunación en Bolivia evolucionó conforme avanzó la evidencia científica y se adaptó a la disponibilidad de vacunas. El Ministerio de Salud estableció inicialmente que el esquema completo correspondía a:

- **Dos dosis** para vacunas de esquema doble (Sinopharm, Pfizer, AstraZeneca, Sputnik V).
- **Una dosis** para vacunas de unidosis (Janssen/J&J).

Sin embargo, ante la circulación de nuevas variantes y la demostración de disminución de títulos de anticuerpos con el tiempo, Bolivia actualizó la definición oficial en 2022, estableciendo que el esquema completo incluiría tres dosis (“dos dosis primarias + primera dosis de refuerzo”), considerando la tercera dosis como estándar para lograr una protección óptima (51).

Así, para efectos operativos, epidemiológicos y administrativos:

- **Esquema completo (desde 2022)**
 - Vacunas de dos dosis: 3 dosis
 - Vacunas de unidosis (Janssen): 1 dosis + 1 refuerzo

Esta definición fue utilizada en reportes nacionales, evaluaciones del PAI y estudios de efectividad realizados en Bolivia.

Para diciembre de 2023, el Ministerio de Salud informó más de 16 millones de dosis aplicadas entre primeras dosis, segundas dosis, terceras dosis, unidosis y cuartas dosis (181). Este avance permitió un incremento sustancial en la protección poblacional, particularmente entre adultos mayores.

Los refuerzos sucesivos (tercera y cuarta dosis) se recomendaron para:

- adultos mayores,
- personas con comorbilidades,
- personal de salud,
- grupos con exposición laboral elevada.

En octubre de 2021, con apoyo de la Organización Mundial de la Salud, Bolivia realizó una Evaluación Post-Introducción (cPIE) del proceso de vacunación. Dicha evaluación identificó fortalezas en la cadena de frío y retos en la comunicación pública y en el acceso a zonas rurales (182).

Asimismo, estudios serológicos realizados en el país documentaron la respuesta inmunitaria post-vacunación, muestran una adecuada seroconversión con todas las plataformas utilizadas (183).

Análisis epidemiológicos realizados posteriormente en Bolivia demostraron que la vacunación —tanto en esquemas primarios como completos— se asoció con reducción significativa de la letalidad, especialmente durante las olas dominadas por variantes de mayor transmisibilidad (51).

Beneficios de la vacunación contra el COVID-19

Los principales beneficios de la vacunación incluyen:

- Reducción de mortalidad y hospitalizaciones graves.
- Disminución de la transmisión comunitaria, favoreciendo inmunidad indirecta.
- Mitigación de la severidad de la enfermedad y reducción de complicaciones en personas con comorbilidades.
- Protección de los sistemas de salud, evitando la saturación de UCI y otros servicios críticos.
- Base para estrategias de salud pública y planificación epidemiológica, permitiendo priorización de recursos y campañas focalizadas.

Estos beneficios resaltan la relevancia de la vacunación como herramienta central en la prevención de desenlaces graves, siendo un elemento conceptual clave para estudiar los factores asociados a muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19.

3. Marco metodológico

3.1. Enfoque metodológico

El estudio pertenece a un enfoque metodológico cuantitativo, donde se parte de identificar y formular un problema científico, seguido de una revisión de la literatura afín al tema, con la que se construye un marco teórico-referencial; posteriormente –y sobre la base de esos dos aspectos– se formulan hipótesis de investigación; en estas últimas se precisan las variables fundamentales de la investigación, las que son definidas conceptual y operacionalmente. De ese último proceso resultan un conjunto de indicadores con los que se construyen los reactivos que dan lugar a los instrumentos de investigación, siempre de carácter estructurado. Con ellos se obtienen datos, los que son procesados con recursos estadísticos potentes con la intención de confirmar o refutar las hipótesis inicialmente establecidas (184).

La investigación cuantitativa se caracteriza por ser objetiva y deductiva, producto de los diferentes procesos experimentales que pueden ser medibles, su objeto de estudio permite realizar proyecciones, generalizaciones o relaciones en una población o entre poblaciones a través de inferencias estadísticas establecidas en una muestra. Es así como el alcance de la investigación cuantitativa es poder establecer las relaciones de causa-efecto (185).

3.2. Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo observacional, analítico y retrospectivo, basado en un diseño de casos y controles.

Se considera observacional, ya que no existió intervención ni manipulación de las variables por parte del investigador, limitándose al análisis de la información obtenida en su contexto natural.

Asimismo, es analítico, dado que su finalidad no se restringe a la descripción de la población, sino que busca establecer la asociación entre variables clínicas, epidemiológicas y demográficas con la mortalidad por COVID-19.

El diseño es retrospectivo, debido a que la información utilizada proviene de registros clínicos previamente existentes, correspondientes a eventos ocurridos antes del inicio del estudio.

Finalmente, corresponde a un estudio de casos y controles, en el cual se comparan dos grupos definidos según el desenlace: los casos (pacientes fallecidos) y los controles (pacientes sobrevivientes), con el propósito de identificar factores asociados a la mortalidad (186).

Ambos grupos deben estar sometidos a una misma exposición, lo que permitirá analizar las relaciones que existen en cada grupo con el factor de exposición (186).

Este estudio de casos y controles busca determinar los factores asociados a muerte por COVID-19 y evaluar el efecto protector de la vacunación en pacientes hospitalizados en la UCI en el Hospital Obrero N°3.

3.3. Lugar de estudio

El estudio se desarrolla en el Hospital Obrero N°3 de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, establecimiento de salud correspondiente a tercer nivel de atención de la seguridad social a corto plazo, hospital de referencia para pacientes mayores de 14 años, donde no se admite mujeres embarazadas, puérperas y niños menores de 14 años.

Los datos son recolectados de pacientes diagnosticados con COVID-19 hospitalizados en la UCI desde el periodo de abril 2020 hasta octubre 2023.

3.4. Población y muestra

3.4.1. Población

El universo son todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados con COVID-19 y que fueron hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 entre los periodos de abril 2020 a octubre 2023.

Los pacientes hospitalizados COVID-19 en la UCI son en total 781 en el periodo de estudio. El total de pacientes que fallecieron es de 317 y el total de pacientes recuperados 464.

3.4.2. Definición de caso

Paciente mayor de 18 años con diagnóstico de COVID-19 por prueba de reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT. PCR) o prueba de antígeno nasal, hospitalizado en la UCI del Hospital Obrero N°3 y que haya fallecido por COVID-19, en el periodo de abril 2020 a octubre 2023.

3.4.3. Definición de control

Paciente mayor de 18 años con diagnóstico de COVID-19 por prueba de RT. PCR o prueba de antígeno nasal hospitalizado en la UCI del Hospital Obrero N°3 y que no falleció por COVID-19, en el periodo de abril 2020 a octubre 2023.

3.4.4. Muestra

La muestra del estudio estuvo conformada por pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Obrero N°3. El tamaño de la muestra se determinó mediante el programa Epidat versión 4.2, utilizando un diseño de estudio de casos y controles. Ver figura 3.1

Para el cálculo se estableció una razón 1:1, asignando un control por cada caso, lo que permite maximizar el poder estadístico y mantener la comparabilidad entre ambos grupos. Se emplearon los parámetros de significancia estadística convencionales: $\alpha = 0,05$ y un poder de $1-\beta = 0,80$.

Como proporción esperada del evento se consideró la mortalidad reportada en investigaciones previas, donde la letalidad intrahospitalaria alcanzó 39,6% (187) y la mortalidad global 38,3% (188) , valores empleados como referencia para la estimación. Con estos datos, el software Epidat calculó un tamaño mínimo de 314 casos y 314

controles, conformando una muestra total de 628 pacientes incluidos en el estudio. Ver figura 3.2.

Figura 3.1. Tamaño de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes

Datos:

Proporción de casos expuestos:	40,678%
Proporción de controles expuestos:	30,000%
Odds ratio a detectar:	1,600
Número de controles por caso:	1
Nivel de confianza:	95,0%

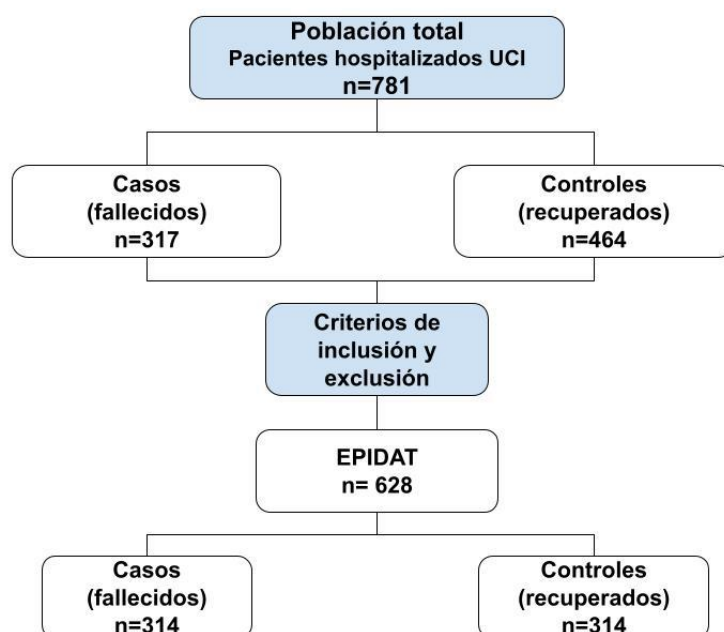
Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	314	314	628

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

Fuente: Cálculo realizado mediante software Epidat 4.2

Figura 3.2. Población y muestra pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023



Fuente: Elaboración propia.

3.4.5. Técnicas de muestreo

Se efectuó un proceso de apareamiento individual (razón 1:1) entre casos y controles mediante un enfoque de proximidad y criterios múltiples. El diseño priorizó el control de la ola epidémica para asegurar la comparabilidad temporal frente a la variabilidad clínica, evolutiva, la aparición de variantes del SARS-CoV-2 y la saturación asistencial de la UCI a lo largo de la pandemia, integrando simultáneamente el sexo y la edad mediante un algoritmo de cercanía (*nearest neighbor matching*).

Para la edad, se aplicó una tolerancia flexible con un rango variable de correspondencia (hasta un máximo de 15 años de diferencia según la disponibilidad de controles en el estrato). Este enfoque metodológico permitió equilibrar el control de la confusión demográfica con la preservación de la potencia estadística y el tamaño muestral, evitando las restricciones rígidas que habrían provocado una pérdida masiva de sujetos.

Durante la revisión y depuración de los registros, se excluyeron aquellos pacientes con información incompleta en las variables críticas de desenlace o aquellos para los cuales no fue posible establecer una correspondencia válida bajo los criterios de apareamiento establecidos (ola, sexo y rango de tolerancia de edad). Como resultado de este proceso, se descartaron 3 casos y 150 controles —esta última cifra derivada de la estricta exigencia de sintonía en los estratos de control y la depuración de datos incompletos—, obteniéndose una muestra final analítica de 314 casos y 314 controles, la cual cumplió satisfactoriamente con el cálculo previo del tamaño de muestra.

Dado que el apareamiento flexible permitió conservar la estructura general de la distribución demográfica, las diferencias menores o residuales que pudieran persistir en la edad y el sexo serán controladas y ajustadas mediante la inclusión de estas covariables en el modelo de regresión logística multivariada, garantizando de este modo la validez interna y la robustez analítica del estudio.

3.4.6. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Criterios de inclusión de los casos

- Pacientes con COVID-19 que fallecieron durante su estancia en UCI.

Criterios de inclusión de los controles

- Pacientes con COVID-19 que sobrevivieron y egresaron de la UCI.

Criterios de exclusión

Criterios de exclusión de los casos

- Registros incompletos de acuerdo a las variables de estudio.
- Pacientes con internación en UCI menor a 24 horas o reingresos a la unidad.

Criterios de exclusión de los controles

- Registros incompletos de acuerdo a las variables de estudio.
- Pacientes con internación en UCI menor a 24 horas o reingresos a la unidad.

3.5. Variables del estudio

A continuación se describen las variables de estudio que son los elementos constitutivos de la estructura de la hipótesis, es decir del enunciado de la hipótesis que establece su relación.

3.5.1. Variables dependientes e independientes

Variable dependiente

Muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI.

Variable independiente

Factores asociados en pacientes hospitalizados en la UCI, que son:

- a) La presentación clínica y epidemiológica;
- b) Comorbilidades presentes de los pacientes;
- c) Días de estancia hospitalaria;
- d) Las infecciones asociadas a la atención en salud.
- e) Vacunación contra el COVID-19

Variable de ajuste

Estas variables son la edad, sexo, referencia, días de internación, días de evolución clínica previa a la consulta, medicación previa.

3.5.2. Operacionalización de las variables

Tabla 3.1. Operacionalización de las variables de estudio de los pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante las gestiones abril 2020 a octubre 2023

Tipo de variable	Variable	Definición conceptual	Variable	Categoría	Tipo de variable	Escala de medición
Dependiente	Muerte por COVID-19	Persona que enferma por COVID-19 y muere a causa de la enfermedad	Muerte	Si	Cualitativa	Nominal
				No		
Independiente	Aspectos epidemiológicos	Características relacionadas con la persona involucrada a una determinada enfermedad.	Edad (años)	< 20 20-39 40-49 50-59 >60	Cualitativa	Nominal
			Edad > 60 años	Si	Cuantitativa	Discreta
				No		
			Sexo	Hombre	Cualitativa	Nominal
				Mujer		
		Ola de COVID-19: describir un período definido de incremento sostenido en el número de casos, hospitalizaciones o muertes por infección por SARS-CoV-2	Ola	1ra	Cualitativa	Nominal
				2da		
				3ra		
				4ta		
				5ta		
				6ta		
		Paciente referido: persona derivada desde un establecimiento de salud de menor complejidad hacia otro de mayor capacidad resolutive.	Referencia	Si/No	Cualitativa	Nominal
		Vacunación completa: Administración de todas las dosis requeridas según el tipo de vacuna utilizada.	Vacunación COVID-19	Si/No	Cualitativa	Nominal
		Tiempo de evolución de la enfermedad: número de días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto del paciente	Días de evolución > 7 días	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Días de evolución (días)		Cuantitativa	Discreta

		con un servicio de salud.				
	Características clínicas	Signos y síntomas relacionados a la presencia de una determinada enfermedad	Disnea	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Fiebre	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Tos	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Malestar general	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Mioartralgia	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Cefalea	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Adinamia	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Odinofagia	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Astenia	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Expectoración	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Rinorrea	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Dolor Dorsal	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Anosmia	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Dolor Torácico	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Diarrea	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Escalofrios	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Hiporexia	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Disgeusia	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Nauseas	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Vómitos	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Diaforesis	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Alteración de la conciencia	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Dolor abdominal	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Edema Miembro inferior	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Medicación previa	Si/No	Cualitativa	Nominal
	Comorbilidad	Presencia de al menos una enfermedad crónica preexistente registrada en la historia clínica del paciente al momento de su ingreso.	Patologías consideradas: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad cardíaca, cáncer, asma, artritis reumatoide y enfermedad de Chagas	Si/No	Cualitativa	Nominal
	Comorbilidades	Coexistencia de una o más enfermedades en un mismo individuo, además de COVID-19.	Hipertensión arterial	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Diabetes Mellitus	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Obesidad	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Chagas	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Enfermedad renal crónica	Si/No	Cualitativa	Nominal

			Cáncer	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Enfermedad cardíaca	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Asma	Si/No	Cualitativa	Nominal
			Artritis reumatoidea	Si/No	Cualitativa	Nominal
	Estancia hospitalaria	Es el número de días de permanencia en el hospital de un paciente egresado.	Días de internación (días)		Cuantitativa	Discreta
			Días de internación > 28 días	Si No	Cualitativa	Nominal
	IAAS	Infección adquirida durante la internación que no estuvo incubándose 48 hrs previos a la internación.	IAAS	Si	Cualitativa	Nominal
				No		

Fuente: Elaboración propia

3.6. Instrumentos, procesamiento y análisis de la información

3.6.1. Instrumento

Se toma en cuenta una ficha de recolección de la información donde se encuentran las variables de estudio (ANEXO A-1), datos que son tomados en cuenta de las fichas epidemiológicas de COVID-19 que se encuentran en el sistema SIVE (ANEXO B-1) y de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados.

3.6.2. Procesamiento y análisis de la información

▪ Análisis estadístico

El procesamiento y análisis de los datos se estructuró en tres fases secuenciales: descriptiva, inferencial bivariada y multivariada.

En la primera fase, se realizó un análisis descriptivo para caracterizar sociodemográfica y clínicamente a la población de estudio, permitiendo la comparación basal entre el grupo de casos (pacientes fallecidos por COVID-19) y el grupo de controles (pacientes sobrevivientes). Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes relativos. Para las variables cuantitativas, se describieron mediante media y valores mínimos y máximos).

En la segunda fase, se evaluó la asociación bivariada entre las variables independientes y la variable dependiente (mortalidad por COVID-19). Para la comparación de variables cualitativas se empleó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson (χ^2).

La fuerza de asociación se estimó mediante el cálculo de Odds Ratio crudos (ORc) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para las variables cuantitativas, la comparación de medias entre el grupo de fallecidos y no fallecidos se ejecutó con la prueba t de Student para muestras independientes (en datos normales).

Adicionalmente, se ejecutó este mismo análisis de forma estratificada según el estado de vacunación de los sujetos para identificar variaciones en el comportamiento de los factores de riesgo. En cada estrato se incluyeron variables epidemiológicas, clínicas, comorbilidades, estancia hospitalaria e infecciones asociadas a la atención en salud. En todos los análisis inferenciales se consideró estadísticamente significativo un valor de ($p < 0.05$).

En la tercera fase, con el propósito de identificar los factores predictores independientes asociados a la mortalidad y controlar potenciales variables de confusión, se construyó un modelo de regresión logística binaria multivariada por el método de introducción (Enter). Siguiendo el criterio metodológico de Hosmer-Lemeshow, se preseleccionaron para el modelo multivariado aquellas variables que en el análisis bivariado mostraron una significación de ($p < 0.20$).

Inicialmente, se incluyeron tanto la variable resumen 'comorbilidad' (presencia global de enfermedades crónicas preexistentes) como las patologías específicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, entre otras). No obstante, para optimizar la estabilidad matemática del modelo, evitar la multicolinealidad derivada de la superposición entre la carga global y sus componentes, y cumplir con el principio de parsimonia, se excluyeron las comorbilidades individuales específicas del modelo final, reteniendo la variable global de comorbilidad y aquellas covariables que mantuvieron significancia estadística.

Los resultados del modelo final se expresaron mediante Odds Ratio ajustados (ORa) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). La bondad de ajuste y calibración

del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow, asumiendo un buen ajuste del modelo si el valor de $p > 0,05$. La capacidad de discriminación del modelo predictivo se determinó mediante el cálculo del Área Bajo la Curva (AUC) de la característica operativa del receptor (ROC), considerando el valor de probabilidad estimada por el modelo de regresión logística binaria mediante el método de máxima verosimilitud.

El procesamiento de datos se realizó utilizando los softwares IBM SPSS Statistics versión 25 y la elaboración de gráficos mediante RStudio empleando la función plot.

3.6.3. Aspectos éticos

El presente estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios éticos que rigen la investigación en seres humanos, incluyendo el respeto por la confidencialidad, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia.

Se utilizó una base de datos secundaria correspondiente a pacientes con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Obrero N°3. Con el fin de garantizar la privacidad de los participantes, los datos fueron anonimizados mediante la asignación de códigos únicos y la eliminación de identificadores personales directos e indirectos.

El acceso a la información fue autorizado por la institución, asegurando que los datos fueran utilizados exclusivamente con fines académicos y de investigación.

En el presente estudio no se obtuvo consentimiento informado de los pacientes, debido a que se trata de una investigación observacional de tipo retrospectivo basada en el uso de datos secundarios previamente registrados y anonimizados. En este contexto, el Comité de Ética en Investigación evaluó y aprobó la dispensa del consentimiento informado, considerando que el estudio implica un riesgo mínimo, no afecta la atención médica de los pacientes y garantiza plenamente la confidencialidad de la información.

El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica del Hospital Obrero N°3, mediante acta de resolución emitida en sesión de fecha 07 de noviembre de 2025, en concordancia con las normativas nacionales

vigentes y los principios éticos internacionales para la investigación en salud (Ver Anexo C1).

4. Análisis y discusión de resultados

4.1. Resultados

4.1.1. Análisis descriptivo

Se realiza el análisis descriptivo de los datos del estudio de casos y controles, para determinar la asociación entre la muerte por COVID-19 y varios factores, en pacientes hospitalizados en la UCI, estudio llevado a cabo en el departamento de Santa Cruz en el Hospital Obrero N°3, establecimiento de tercer nivel de atención. Este estudio cuenta con información de 628 pacientes, de ellos 314 corresponden a los casos y 314 a los controles. La descripción general de la población de estudio se puede observar en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Descripción de características epidemiológicas de los pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023

Variables	Total (n=628)	Casos (n=314)	Controles (n=314)	p
Epidemiológicas				
Edad, años (media, min-máx.)	55 (19-89)	58 (27-87)	52 (19-89)	0,000
Grupo de edad				0,000
< 20 años	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0,000
20 a 39 años	85 (14%)	26 (8%)	59 (19%)	0,000
40 a 49 años	135 (21%)	52 (17%)	83 (26%)	0,000
50 a 59 años	151 (24%)	72 (23%)	79 (25%)	0,000
> 60 años	256 (41%)	164 (52%)	92 (29%)	0,000
Sexo masculino	401 (64%)	209 (67%)	192 (61%)	0,158
Ola				1,000
1ra Ola	264(42%)	132 (42%)	132 (42%)	
2da Ola	146 (23%)	73 (23%)	73 (23%)	
3ra Ola	120 (19%)	60 (19%)	60 (19%)	
4ta Ola	90 (14%)	45 (14%)	45 (14%)	

5ta Ola	2 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	
6ta Ola	6 (1%)	3 (1%)	3 (1%)	
Vacunación (SI)	52 (17%)	47 (15%)	99 (16%)	0,584
Referencia (SI)	184 (29%)	89 (28%)	95 (30%)	0,599
Días de evolución >7	431 (69%)	226 (72%)	205 (65%)	0,071
Días de evolución (media; min-máx)	8 (1-41 días)	9 (1-41)	8 (1-30)	0,014

Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

La edad promedio general de los participantes fue de 55 años (rango: 19–89 años), observándose una media superior en el grupo de casos (58 años; rango: 27–87 años) respecto al de controles (52 años; rango: 19–89 años). El estrato de edad con mayor representatividad correspondió a los mayores de 60 años, quienes representaron el 40.8% (n = 256) de la muestra global; esta proporción fue notablemente mayor en los casos (n = 164; 52.4%) en comparación con los controles (n = 92; 29.3%). Finalmente, en la población total predominó el sexo masculino (n = 401; 64.0%), mostrando una distribución discretamente mayor entre los casos (n = 209; 66.8%) que en los controles (n = 192; 61.1%).

Como se puede observar en cuanto a la distribución temporal de los casos según las olas epidémicas, la primera ola concentró la mayor proporción de pacientes (264;42%), seguida de la segunda (146;23%) y la tercera (120;19%). Las olas cuarta, quinta y sexta representaron porcentajes menores al 15%, sin diferencias apreciables entre casos y controles. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 8 días (rango: 1–41 días), siendo discretamente mayor en el grupo de casos (9 días) en comparación con los controles (8 días). Se identificó que el 69% de los pacientes presentó una evolución mayor a siete días, proporción que fue superior entre los casos (72%) frente a los controles (65%). Fueron referidos de otros establecimientos de salud 184 pacientes (29% del total), representando 28% de los casos (n = 89) y 30% de los controles (n = 95). Esta distribución muestra un equilibrio relativo entre los grupos de casos y controles dentro del subgrupo de pacientes referidos, lo que permite realizar comparaciones confiables en los análisis posteriores.

En relación con la vacunación contra la COVID-19, se observó que 52 pacientes (17%) del grupo de casos y 47 pacientes (15%) del grupo control contaban con antecedente de vacunación. En total, 99 pacientes (16%) de la población estudiada habían recibido alguna dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2. No se evidenció una diferencia relevante en la proporción de vacunados entre ambos grupos.

Respecto a las características clínicas, los síntomas más frecuentes en la población total fueron disnea (78%), fiebre (72%) y tos (63%). Estos síntomas se presentaron con frecuencias similares entre casos y controles, aunque la disnea fue ligeramente más frecuente entre los casos (79%) y la fiebre entre los controles (76%). Otros síntomas reportados con menor frecuencia fueron malestar general (46%), mialgia o artralgia (26%), cefalea (26%) y adinamia (18%). En menor proporción se registraron odinofagia (15%), astenia (15%), expectoración (11%), rinorrea (9%) y dolor dorsal (7%).

Las manifestaciones menos comunes incluyeron anosmia (5%), dolor torácico (5%), diarrea (5%) y escalofríos (4%). Se reportaron con menor frecuencia hiporexia (3,7%), disgeusia (3,5%), náuseas (3%), vómitos (3%), diaforesis (2%) y alteración del estado de conciencia (2%). El dolor abdominal (1,6%) y el edema de miembros inferiores (0,6%) fueron síntomas poco registrados. Ver tabla 4.2.

Tabla 4.2. Descripción de características clínicas de los pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023

Variables	Total (n=628)	Casos (n=314)	Controles (n=314)	p
Clínicas				
Disnea	487 (78%)	249 (79%)	238 (76%)	0,293
Fiebre	451 (72%)	214 (68%)	237 (76%)	0,041
Tos	393 (63%)	199 (63%)	194 (62%)	0,680
Malestar general	290 (46%)	150 (48%)	140 (45%)	0,423
Mioartralgia	160 (26%)	79 (25%)	81 (26%)	0,855
Cefalea	160 (26%)	71 (23%)	89 (28%)	0,099
Adinamia	115 (18%)	57 (18%)	58 (19%)	0,918
Odinofagia	95 (15%)	53 (17%)	42 (13%)	0,221
Astenia	94 (15%)	50 (16%)	44 (14%)	0,502
Expectoración	70 (11%)	39 (12%)	31 (10%)	0,310
Rinorrea	54 (9%)	23 (7%)	31 (10%)	0,255
Dolor Dorsal	46 (7%)	24 (8%)	22 (7%)	0,759
Anosmia	33 (5%)	18 (6%)	15 (5%)	0,592
Dolor Torácico	32 (5%)	14 (14%)	18 (6%)	0,468
Diarrea	32 (5%)	14 (4%)	18 (6%)	0,468
Escalofrios	26 (4%)	15 (5%)	11 (4%)	0,423
Hiporexia	23 (3,7%)	17 (5%)	6 (2%)	0,019
Disgeusia	22 (3,5%)	14 (4%)	8 (3%)	0,193
Nauseas	18 (3%)	8 (3%)	10 (3%)	0,632
Vómitos	16 (3%)	5 (2%)	11 (4%)	0,129
Diaforesis	14 (2%)	12 (4%)	2 (0,6%)	0,007
Alteración de la conciencia	12 (2%)	10 (3%)	2 (0,6%)	0,020
Dolor abdominal	10 (1,6%)	3 (1%)	7 (2%)	0,502
Edema Miembro inferior	4 (0,6%)	3 (1%)	1 (0,3%)	0,316

Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

En relación con la medicación previa, el 29% de los pacientes refirió haber recibido algún tratamiento antes de la hospitalización, sin diferencias sustanciales entre casos (26%) y controles (32%).

La presencia de comorbilidades fue elevada, afectando al 66% de los pacientes del total, con una frecuencia significativamente mayor entre los casos (78%) que en los controles (54%). Las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión arterial (35%) y la diabetes mellitus (26%), seguidas por obesidad (7%), enfermedad de Chagas (7%), enfermedad renal crónica (4%) y cáncer (4%). Otras enfermedades como cardiopatía, asma y artritis reumatoidea se presentaron en proporciones inferiores al 3%. Ver tabla 4.3.

El promedio general de días de internación fue de 18 (rango: 1–84 días), siendo mayor en los casos (20 días; rango 1–67) que en los controles (15 días; rango 1–84) Ver tabla 4.3. La hospitalización prolongada (>28 días) se observó en el 38% del total de pacientes, con una frecuencia más elevada entre los casos (22%) en comparación con los controles (15%).

Finalmente, se evidenció una alta proporción de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), presentes en el 60% del total de pacientes. La frecuencia de IAAS fue considerablemente mayor en el grupo de casos (71%) respecto a los controles (49%), lo que sugiere una mayor vulnerabilidad en los pacientes con evolución más grave o prolongada. Ver tabla 4.3.

En síntesis, los casos se caracterizaron por una edad promedio mayor, predominio del sexo masculino, mayor frecuencia de comorbilidades, evolución clínica más prolongada e incremento de complicaciones asociadas a la atención en salud en comparación con los controles.

Tabla 4.3. Descripción de características de comorbilidad, días estancia e IAAS de los pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023

Variables	Total (n=628)	Casos (n=314)	Controles (n=314)	p
Medicación previa	180 (29%)	80 (26%)	100 (32%)	0,085
Comorbilidad	415 (66%)	245 (78%)	170 (54%)	0,000
Hipertensión arterial	217 (35%)	122 (39%)	95 (30%)	0,023
Diabetes Mellitus	166 (26%)	98 (31%)	68 (22%)	0,007
Obesidad	46 (7%)	30 (10%)	16 (5%)	0,032
Chagas	41 (7%)	26 (8%)	15 (5%)	0,076
Enfermedad renal crónica	27 (4%)	20 (6%)	7 (2%)	0,011
Cáncer	23 (4%)	16 (5%)	7 (2%)	0,056
Enfermedad cardíaca	20 (3%)	15 (5%)	5 (2%)	0,023
Asma	19 (3%)	11 (4%)	8 (3%)	0,485
Artritis reumatoidea	11 (2%)	7 (2%)	4 (1%)	0,361
Días de internación (media; Min-Máx)	18 (1-84)	20 (1-67)	15 (1-84)	0,000
Días de internación > 28 días	118 (38%)	70 (22%)	48 (15%)	0,025
IAAS	376 (60%)	222 (71%)	154 (49%)	0,000

Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

4.1.2. Análisis de asociación de variables

En el análisis bivariado de los factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo 2020–2023, se identificaron varias variables con asociación estadísticamente significativa con el desenlace fatal. Los pacientes mayores de 60 años presentaron un riesgo significativamente más alto de fallecer (OR: 2.638; IC95%: 1.899–3.665; $p<0.001$), lo que indica que la probabilidad de muerte fue aproximadamente 2.6 veces mayor en comparación con los menores de 60 años. Este resultado confirma el rol de la edad avanzada como el principal factor de riesgo de mortalidad en COVID-19, en concordancia con lo descrito en la literatura internacional, donde se ha demostrado que la senescencia inmunológica, las comorbilidades crónicas y la menor capacidad de respuesta fisiológica incrementan la severidad de la enfermedad (189).

La presencia de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) también mostró una fuerte asociación con la muerte (OR: 2.507; IC95%: 1.805–3.483; $p<0.001$), duplicando el riesgo de fallecimiento en comparación con los pacientes que no desarrollaron estas infecciones. Este hallazgo resalta el impacto de las complicaciones nosocomiales en la evolución de los pacientes críticos, especialmente las neumonías asociadas a ventilación mecánica y las sepsis secundarias, que han sido ampliamente reconocidas como causas importantes de mortalidad en unidades de cuidados intensivos (109).

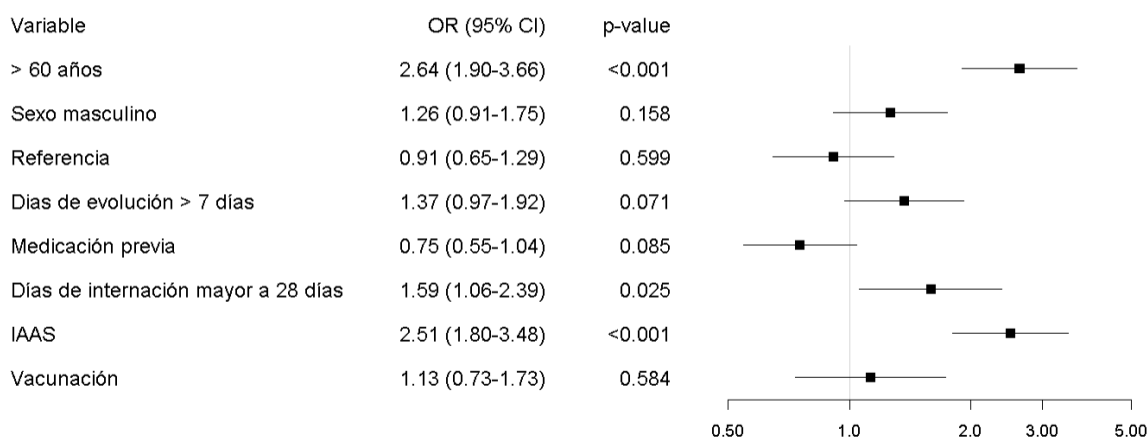
Asimismo, se observó que los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas, superiores a 28 días, tuvieron un riesgo significativamente mayor de fallecer (OR: 1.590; IC95%: 1.059–2.387; $p=0.025$).

Por otro lado, variables como el sexo masculino, los días de evolución mayores a siete y la medicación previa no mostraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad. El sexo masculino presentó un OR de 1.265 (IC95%: 0.913–1.753; $p=0.158$), lo que sugiere que, en esta población, no se observó una diferencia significativa entre hombres y mujeres respecto al riesgo de fallecer, aunque la tendencia muestra lo contrario con otros estudios que reportan un discreto incremento del riesgo en varones (42). Los

pacientes con más de siete días de evolución antes del ingreso hospitalario presentaron un OR de 1.366 (IC95%: 0.973–1.916; $p=0.071$), sin significación estadística, pero con una ligera tendencia hacia mayor riesgo de muerte, lo que podría reflejar el efecto de la atención tardía. En cuanto a la medicación previa, se observó un OR de 0.754 (IC95%: 0.546–1.040; $p=0.085$), lo que sugiere una tendencia protectora, posiblemente relacionada con el uso temprano de fármacos o tratamientos ambulatorios, aunque sin alcanzar relevancia estadística. La vacunación contra COVID-19 (OR = 1,127; IC 95%: 0,734–1,733; $p = 0,584$) no alcanzaron significancia estadística.

En conjunto, los resultados del análisis bivariado evidencian que la edad avanzada, la presencia de IAAS y la prolongación de la estancia hospitalaria constituyen los factores más relevantes asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes críticos. Estas variables reflejan la interacción entre la vulnerabilidad del huésped y las complicaciones derivadas de la atención hospitalaria. Los hallazgos subrayan la importancia de implementar estrategias preventivas dirigidas a los pacientes mayores, fortalecer los protocolos de control de infecciones intrahospitalarias y optimizar la atención temprana en unidades críticas para reducir la mortalidad asociada a la enfermedad. Ver figura 4.1

Figura 4.1. Análisis bivariado de variables generales de pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023



Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

Síntomas clínicos asociados a la muerte por COVID-19

En el análisis bivariado se exploró la relación entre los principales síntomas clínicos al ingreso hospitalario y la probabilidad de fallecimiento por COVID-19. Los resultados se expresan mediante los odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) y valores “p” correspondientes.

Se observó que algunos síntomas presentaron una asociación estadísticamente significativa con la muerte. En particular, la diaforesis (sudoración profusa) mostró una fuerte asociación, con un OR de 6,199 (IC95%: 1,376–27,928; $p=0,007$), indicando que los pacientes que presentaron este síntoma tuvieron aproximadamente seis veces mayor probabilidad de fallecer en comparación con quienes no lo presentaron.

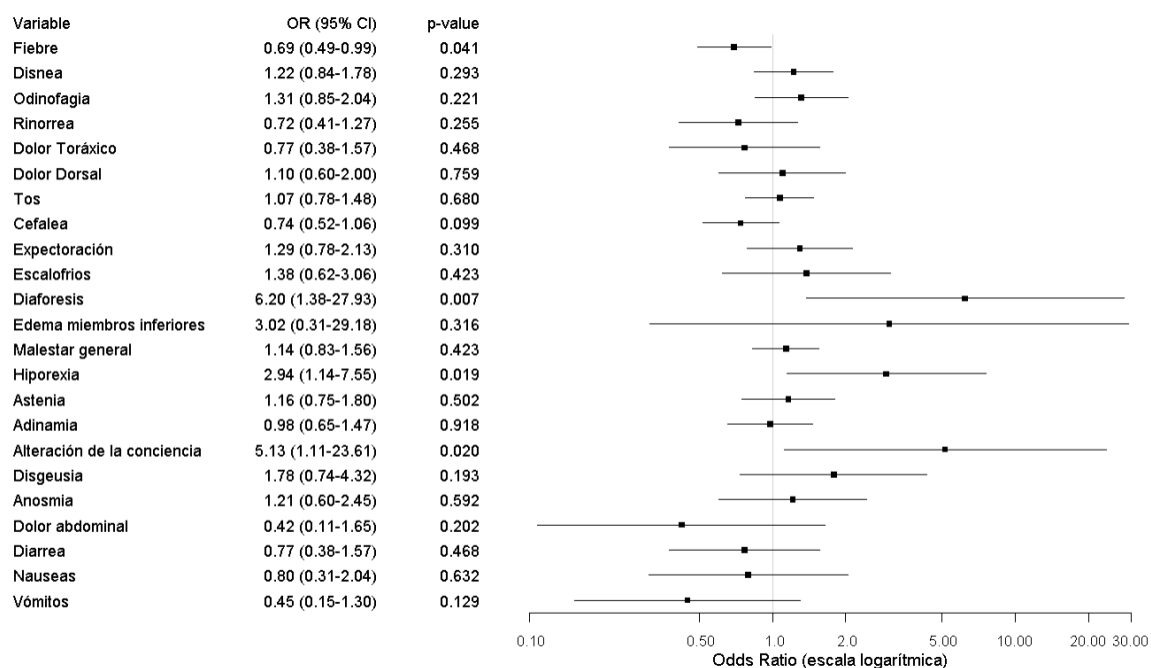
De manera similar, la alteración del estado de conciencia se asoció significativamente con la muerte (OR: 5,132; IC95%: 1,115–23,613; $p=0,020$), lo que sugiere que este signo neurológico podría constituir un marcador de gravedad clínica.

Asimismo, la hiporexia (disminución del apetito) también se relacionó significativamente con un incremento del riesgo de muerte (OR: 2,938; IC95%: 1,143–7,554; $p=0,019$).

Por el contrario, la presencia de fiebre mostró una asociación inversa con la muerte (OR: 0,695; IC95%: 0,490–0,987; $p=0,041$), lo que indica que los pacientes que presentaron fiebre al ingreso tuvieron menor probabilidad de fallecer que aquellos sin fiebre, sugiriendo un posible efecto protector o una respuesta inmune más conservada.

El resto de los síntomas evaluados —como disnea, tos, odinofagia, cefalea, rinorrea, dolor torácico o abdominal, náuseas, vómitos y diarrea— no mostraron asociaciones estadísticamente significativas ($p>0,05$), aunque algunos presentaron tendencias biológicamente plausibles. Por ejemplo, la cefalea (OR: 0,739; IC95%: 0,515–1,060; $p=0,099$) evidenció una tendencia protectora no significativa, mientras que síntomas como la disnea (OR: 1,223; $p=0,293$) o la expectoración (OR: 1,295; $p=0,310$) tendieron a asociarse con mayor mortalidad, sin alcanzar significación estadística. Ver figura 4.2.

Figura 4.2. Análisis bivariado de presentación clínica de los pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023



Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

En el análisis bivariado realizado para determinar la asociación entre la presencia de comorbilidades y la muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados, se observó que las enfermedades crónicas constituyen un factor determinante de desenlace adverso.

Los resultados muestran que la presencia de al menos una comorbilidad se asoció significativamente con la mortalidad (OR: 3,008; IC95%: 2,125–4,257; $p < 0,001$), lo que indica que los pacientes con enfermedades de base presentaron tres veces mayor probabilidad de fallecer en comparación con aquellos sin antecedentes patológicos. Este hallazgo reafirma la evidencia internacional que identifica las comorbilidades como los principales predictores de evolución desfavorable en COVID-19.

Entre las enfermedades específicas, la diabetes mellitus mostró una asociación significativa con la mortalidad (OR: 1,641; IC95%: 1,146–2,351; $p = 0,007$), al igual que la hipertensión arterial (OR: 1,465; IC95%: 1,052–2,039; $p = 0,023$). Ambas condiciones metabólicas son altamente prevalentes y se asocian con inflamación crónica, disfunción endotelial y alteraciones inmunometabólicas que agravan el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2.

De igual manera, la enfermedad renal crónica se relacionó de forma significativa con un aumento en la probabilidad de muerte (OR: 2,983; IC95%: 1,243–7,160; $p = 0,011$),

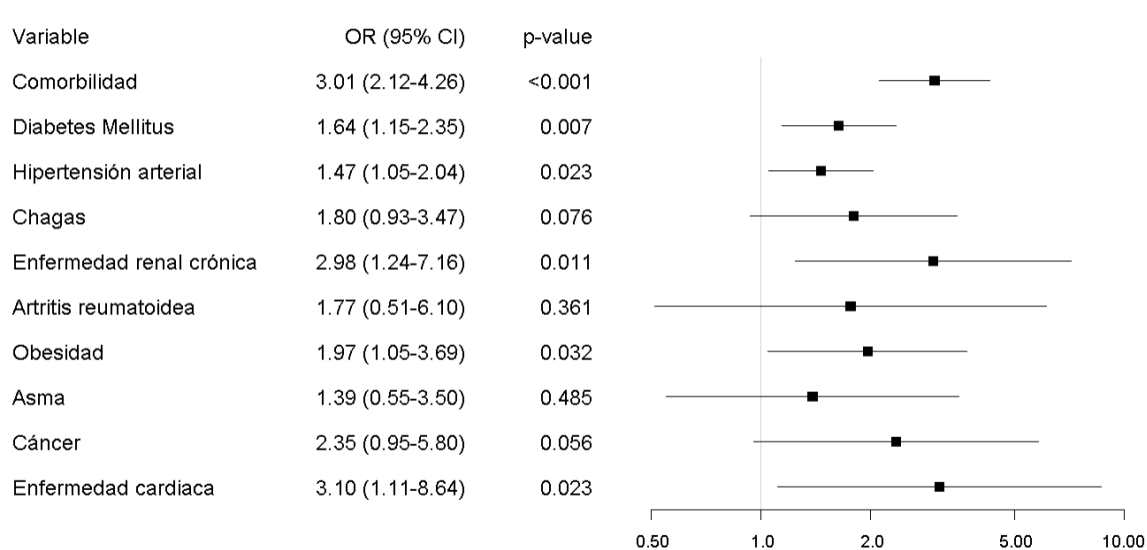
evidenciando que el deterioro de la función renal condiciona una respuesta sistémica más grave. La enfermedad cardíaca, por su parte, también incrementó significativamente el riesgo de morir (OR: 3,100; IC95%: 1,113–8,637; $p=0,023$), lo cual concuerda con estudios que señalan la vulnerabilidad de los pacientes con cardiopatías estructurales o isquémicas ante el compromiso inflamatorio sistémico inducido por el virus.

La obesidad mostró igualmente una asociación significativa (OR: 1,967; IC95%: 1,050–3,687; $p=0,032$), sugiriendo que el exceso de tejido adiposo, la resistencia a la insulina y el estado proinflamatorio contribuyen al aumento del riesgo de mortalidad en estos pacientes.

Otras condiciones como la enfermedad de Chagas (OR: 1,800; IC95%: 0,934–3,467; $p=0,076$) y el cáncer (OR: 2,355; IC95%: 0,955–5,805; $p=0,056$) presentaron una tendencia positiva hacia la asociación con la mortalidad, aunque sin alcanzar significación estadística. Estas tendencias sugieren que ambas patologías podrían aumentar la vulnerabilidad clínica, posiblemente por inmunosupresión o compromiso cardíaco crónico, pero su efecto debería confirmarse mediante un análisis multivariado ajustado.

Por el contrario, otras enfermedades crónicas como asma (OR: 1,389; IC95%: 0,551–3,500; $p=0,485$) y artritis reumatoidea (OR: 1,767; IC95%: 0,512–6,098; $p=0,361$) no mostraron relación significativa con la mortalidad, lo que podría explicarse por su menor frecuencia en la muestra o por el adecuado control farmacológico durante la hospitalización. Ver figura 4.3.

Figura 4.3. Análisis bivariado de comorbilidades en pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023



Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

Comparación de medias en variables cuantitativas

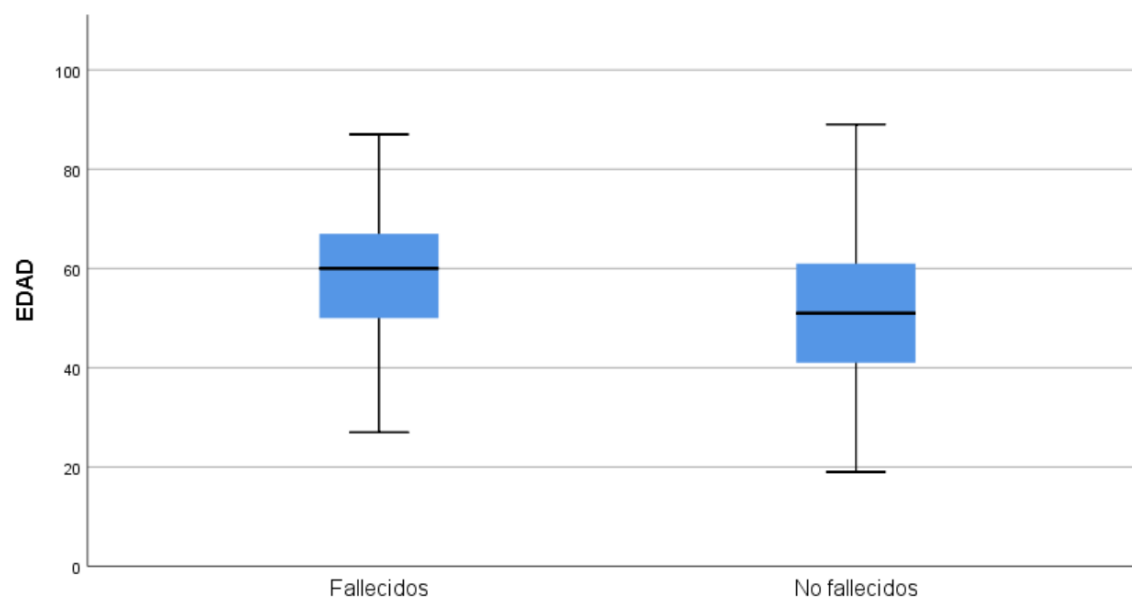
Como se refleja en la tabla 4.4. en la comparación de medias de la variable edad en años se observa una media edad más alta en el grupo de fallecidos que en el grupo de no fallecidos con una significancia de $p < 0.05$, de igual manera en la estancia hospitalaria en días se observa una media en días más alta el grupo de fallecidos que en el grupo de no fallecidos con una significancia de $p < 0.05$, lo que no se pudo evidenciar ninguna asociación significativa con la evolución en días previo a la asistencia médica hospitalaria. Ver figura 4.4; 4.5; 4.6.

Tabla 4.4. Comparación de medias en variables de los pacientes COVID- 19 hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023

Variable		Media	Prueba de Levene		Prueba t	gl	p
			F	p			
Edad	Fallecidos	58,19	1,694	0,194	6,585	626	0,000
	No fallecidos	51,52					
Días de internación	Fallecidos	20,22	0,161	0,688	5,303	626	0,000
	No fallecidos	15,29					
Días de evolución previa a atención médica	Fallecidos	8,62	3,975	0,047	2,467	619	0,014
	No fallecidos	7,74					

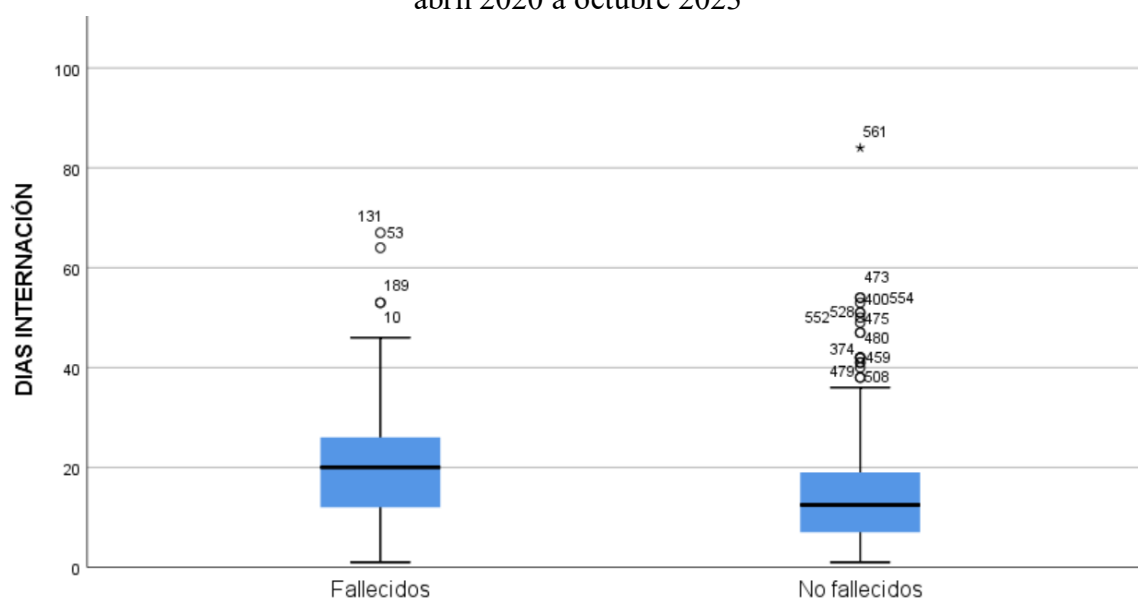
Fuente: Elaboración propia

Figura 4.4. Comparación de las medias de edad en años de los fallecidos y no fallecidos de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023



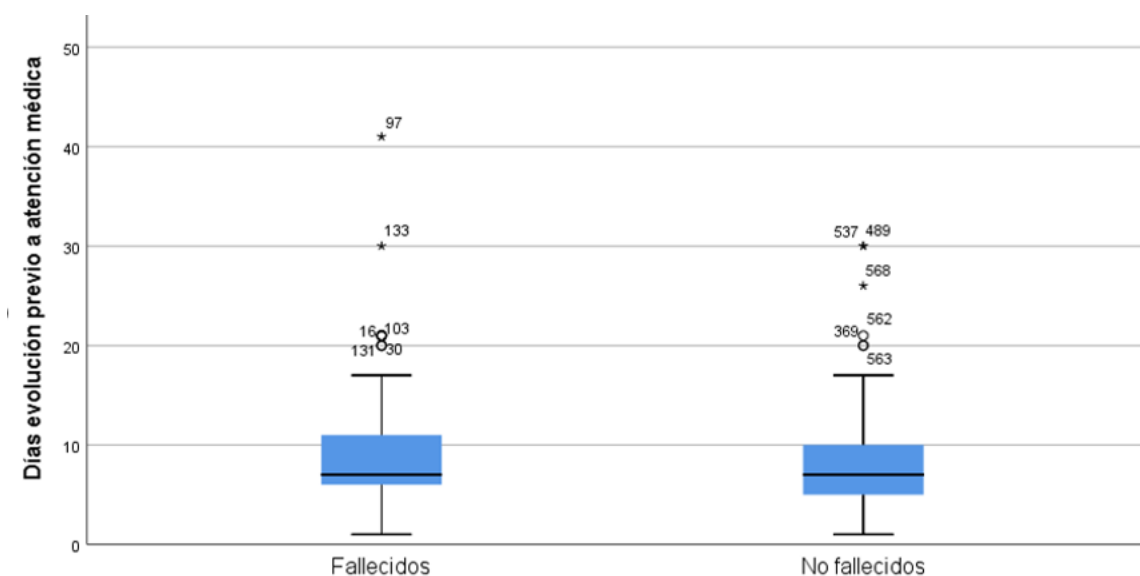
Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

Figura 4.5. Comparación de medias entre días de internación entre los fallecidos y no fallecidos de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023



Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

Figura 4.6. Comparación de medias entre días de evolución previo a la atención médica entre los fallecidos y no fallecidos de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023



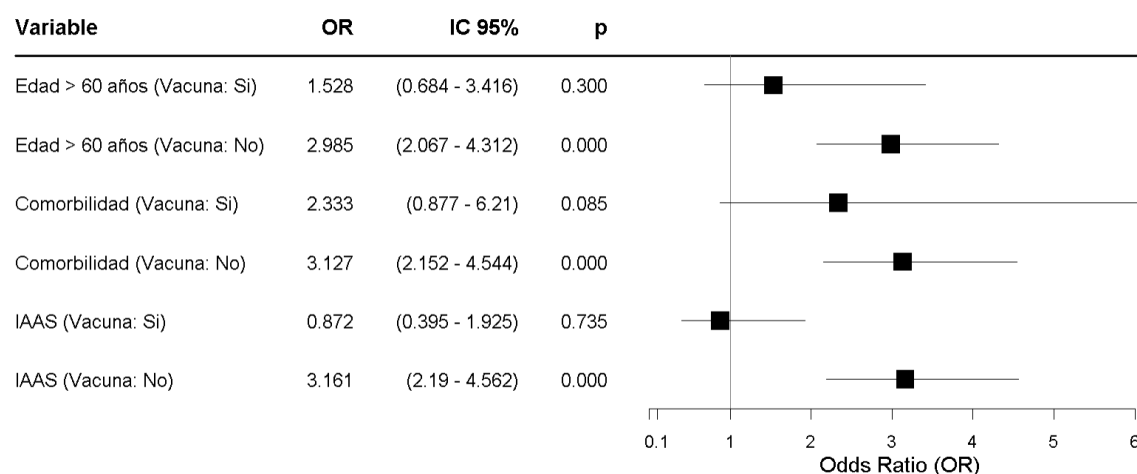
Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

Estratificación de variables

Se realizó un análisis estratificado según el estado de vacunación (vacunado/no vacunado) con el objetivo de evaluar la asociación entre las variables independientes y la mortalidad por COVID-19.

En el estrato de individuos no vacunados se observó un incremento significativo del riesgo de mortalidad asociado a múltiples factores. La edad mayor de 60 años se asoció con un OR de 2.99 (IC 95%: 2.07–4.31; $p < 0.001$), la presencia global de comorbilidades con un OR de 3.13 (IC 95%: 2.15–4.54; $p < 0.001$) y las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) con un OR de 3.16 (IC 95%: 2.19–4.56; $p < 0.001$), evidenciando un aumento significativo de la probabilidad de muerte dentro de este grupo (Ver figura 4.7).

Figura 4.7. Asociación de variable Vacuna con edad > 60 años, comorbilidad e IAAS con variable muerte de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023



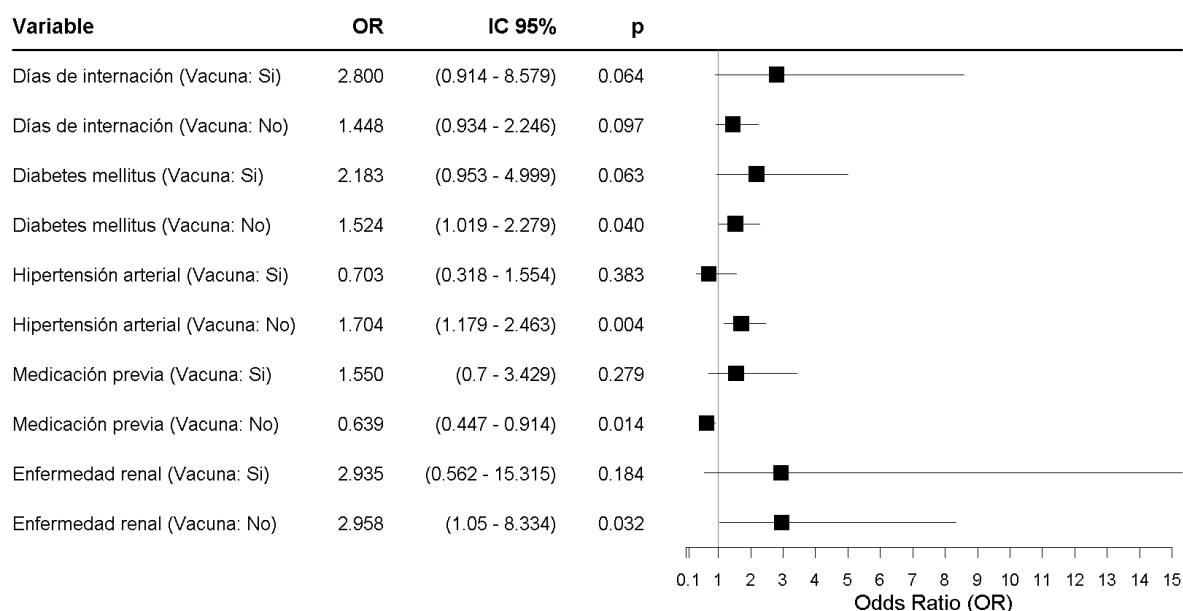
Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

Asimismo, al analizar las comorbilidades específicas de este grupo de riesgo, la presencia de diabetes mellitus (OR = 1,44; IC 95%: 1,01–2,27; $p = 0,04$), hipertensión arterial (OR = 1,70; IC 95%: 1,17–2,46; $p = 0,004$) y enfermedad renal crónica (OR = 2,95; IC 95%: 1,05–8,33; $p = 0,03$), se asociaron de manera estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de mortalidad (Véase figura 4.8).

Por otra parte, de manera relevante, en el estrato de pacientes no vacunados, el antecedente de medicación previa se asoció con una menor probabilidad de mortalidad (OR = 0,63; IC 95%: 0,44–0,91; $p = 0,01$), una asociación protectora que no se observó en el grupo de pacientes vacunados (véase figura 4.8).

Finalmente, las demás variables evaluadas, incluidos los días de internación, no mostraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad dentro de los estratos analizados ($p > 0,05$).

Figura 4.8. Asociación de variable Días de internación, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal y medicación previa con variable muerte de paciente hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 en el periodo de abril 2020 a octubre 2023



Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

Resultados de regresión logística multivariada

Factores independientes de muerte por COVID-19

Se realizó un modelo de regresión logística multivariada para identificar los factores independientes asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo 2020–2023. El modelo incluyó variables demográficas, comorbilidades y manifestaciones clínicas con relevancia clínica y significación estadística en análisis bivariados previos.

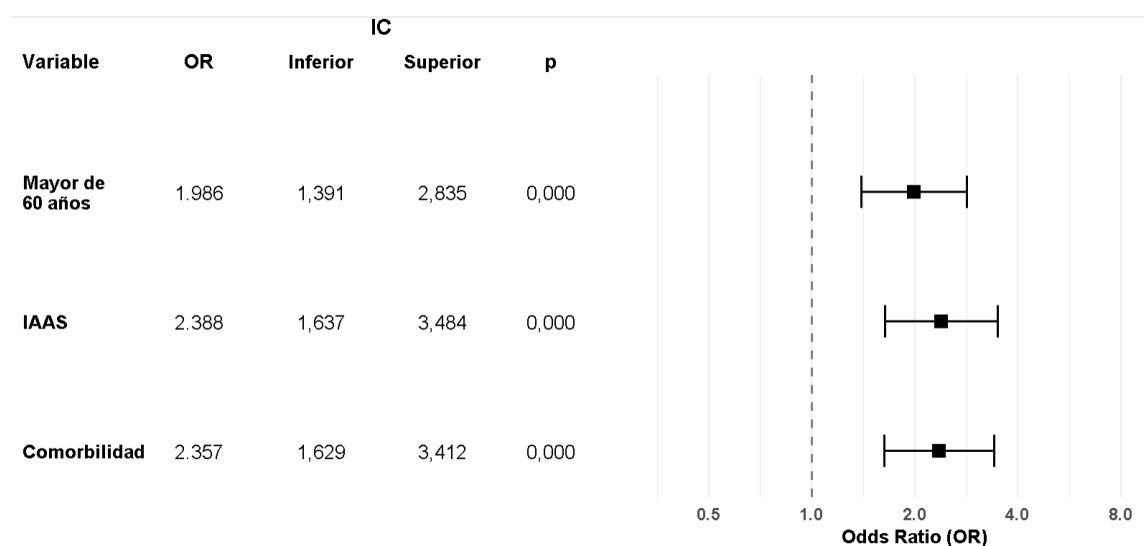
Cabe destacar que, aunque inicialmente se evaluaron las patologías específicas de forma desagregada, estas fueron retiradas del modelo multivariado final para evitar problemas de multicolinealidad con la carga global de enfermedad, conservando exclusivamente la variable resumen de comorbilidad y cumpliendo así con el principio de parsimonia estadística.

Los resultados muestran que la edad avanzada (>60 años) es un factor independiente de riesgo, con un OR ajustado de 1,986 (IC95%: 1,391–2,835; $p < 0,000$), indicando que los adultos mayores tienen más del doble de probabilidad de fallecer que los pacientes más jóvenes. La presencia de comorbilidades también se asoció significativamente con muerte

(ORa = 2,357 IC95%: 1,629–3,412; p=0,000), reflejando que estos antecedentes predisponen a un curso clínico más grave.

La aparición de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) constituyó un factor independiente de riesgo relevante (ORa = 2,388; IC95%: 1,637–3,484; p<0,000), confirmando que las complicaciones intrahospitalarias aumentan significativamente la probabilidad de mortalidad (Ver figura 4.9).

Figura 4.9. Resultados de regresión logística multivariada de variables en estudio de pacientes hospitalizados en UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023

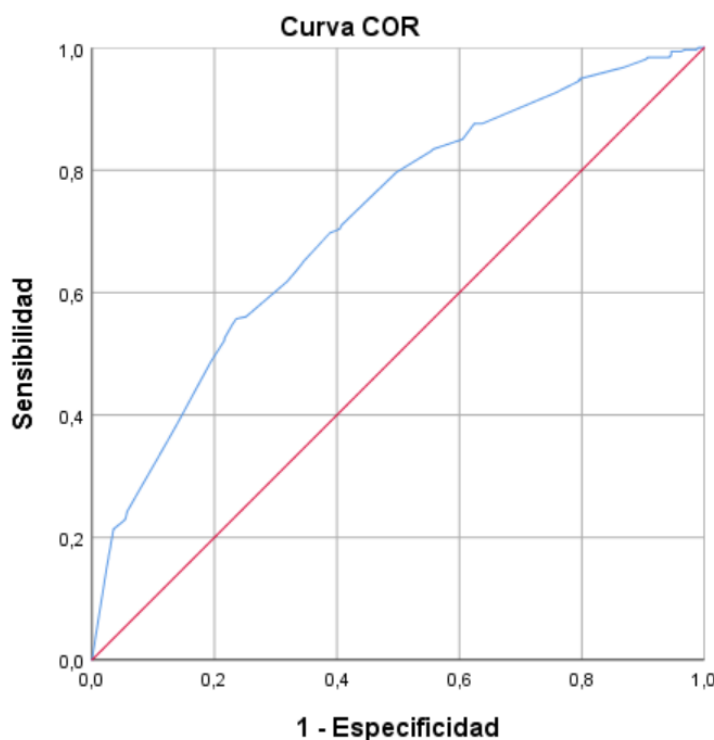


Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

La capacidad discriminativa del modelo, evaluada mediante la curva ROC, mostró un área bajo la curva de 0,716, lo que indica una capacidad de discriminación aceptable para diferenciar entre pacientes fallecidos y recuperados por COVID-19. Ver figura 4.10.

La bondad de ajuste del modelo, evaluada mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, no fue significativa (Chi-cuadrado = 2,574; gl = 8; p = 0,958, lo que sugiere un adecuado ajuste del modelo a los datos observados.

Figura 4.10. Curva ROC del modelo predictivo de regresión logística multivariada para mortalidad en pacientes con COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo de abril 2020 a octubre 2023



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Fuente: Base de datos del estudio. Elaboración propia.

4.2. Discusión

El presente estudio identificó los principales factores asociados con la mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 durante el periodo 2020–2023. Los resultados del análisis de regresión logística multivariada evidenciaron que la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad.

La asociación entre la edad avanzada y la mortalidad por COVID-19 observada en este estudio (OR: 1,986; IC95%: 1,391–2,835; $p < 0,000$) confirma la evidencia disponible que indica un peor pronóstico en adultos mayores, explicado por mecanismos fisiopatológicos como la senescencia inmunológica, la disfunción endotelial y la mayor carga de comorbilidades (190,191) Estos procesos condicionan una respuesta inmunitaria innata y

adaptativa menos eficiente, con menor capacidad de control de la replicación viral y una respuesta inflamatoria desregulada, lo que favorece la progresión hacia síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla multiorgánica (192).

En este sentido, la literatura ha establecido que el riesgo de desenlaces fatales aumenta de manera significativa a partir de los 60 años, especialmente en pacientes críticos. *Artborg et al.* y *Khatiri et al.* coinciden en que esta asociación se intensifica en pacientes que requieren ventilación mecánica o presentan múltiples comorbilidades, evidenciando un incremento exponencial del riesgo de mortalidad (193,194). La relevancia clínica de este hallazgo radica en la necesidad de implementar estrategias de manejo intensivo diferenciadas en adultos mayores hospitalizados en unidades de cuidados intensivos.

Un metaanálisis de *Dessie y Zewotir* que incluyó más de 400.000 pacientes reportó que los mayores de 60 años presentan más del doble de riesgo de mortalidad (OR 2,61) en comparación con adultos más jóvenes (195). De manera similar, el estudio ISARIC-4C, que incluyó pacientes hospitalizados en múltiples países, evidenció que la mortalidad aumenta de forma exponencial a partir de los 60 años, alcanzando incrementos de hasta 8 veces en mayores de 80 años (196).

Respecto a las comorbilidades, el presente estudio evidenció una asociación significativa con la mortalidad por COVID-19 (OR: 2,357; IC95%: 1,629–3,412; $p=0,000$), en concordancia con la evidencia que identifica a la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad y la enfermedad renal crónica como principales factores de riesgo de desenlace fatal (197,198).

Estos resultados son consistentes con estudios internacionales que identifican a la diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica como factores de alto riesgo en COVID-19 grave. Un metaanálisis global demostró que estas comorbilidades incrementan la mortalidad entre 1,5 y 3 veces (199).

Este mayor riesgo puede explicarse por la alteración de la homeostasis metabólica, la inmunosupresión asociada a la uremia y la alta prevalencia de comorbilidades cardiovasculares. Adicionalmente, la necesidad frecuente de terapias de reemplazo renal en unidades de cuidados intensivos incrementa la exposición a procedimientos invasivos,

lo que favorece la aparición de infecciones asociadas a la atención en salud y contribuye al empeoramiento del pronóstico clínico (200–202).

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) emergieron como un factor independiente de mortalidad (OR: 2,743; IC95%: 1,500–5,020; $p < 0,01$). Este hallazgo es consistente con lo reportado por *Grasselli et al.*, quienes describen una incidencia de IAAS entre 20% y 45% en pacientes con COVID-19 críticos, con predominio de neumonía asociada a ventilación mecánica y bacteriemias por bacilos gramnegativos multirresistentes (143).

Este hallazgo coincide con reportes de UCI durante la pandemia, donde la incidencia de infecciones secundarias osciló entre 20% y 45%, especialmente neumonía asociada a ventilación mecánica y bacteriemias por patógenos multirresistentes (203).

Este incremento de infecciones nosocomiales se explica por la sobrecarga asistencial durante los picos pandémicos y la escasez de personal especializado, factores que comprometieron la adherencia a las medidas de control de infecciones y favorecieron la transmisión intrahospitalaria, contribuyendo al incremento de la letalidad hospitalaria.

En este contexto, los hallazgos resaltan la necesidad de fortalecer los programas de vigilancia epidemiológica hospitalaria, garantizar la adherencia estricta a los protocolos de higiene de manos y aislamiento, y optimizar el uso racional de antimicrobianos como estrategias fundamentales para reducir la resistencia bacteriana y la mortalidad asociada (143,204).

La comparación con la literatura internacional muestra una notable consistencia en los determinantes de mortalidad por COVID-19. Estudios de *Grima P et al.*, *Cheng et al.* y *Williamson et al.*, en América Latina y Europa (41,107,205), han confirmado que la edad avanzada, las comorbilidades crónicas y las infecciones intrahospitalarias constituyen los principales factores asociados a la mortalidad en pacientes críticos. No obstante, la magnitud del riesgo varía entre regiones, lo que puede explicarse por diferencias en la infraestructura hospitalaria, la disponibilidad de ventiladores, el acceso a terapias farmacológicas y la oportunidad en la atención (103).

En el contexto boliviano, la limitada disponibilidad de camas UCI, la escasez de oxígeno medicinal y la sobrecarga del sistema de salud durante las primeras olas pandémicas constituyeron factores determinantes del exceso de mortalidad, en concordancia con los reportes nacionales y regionales del Ministerio de Salud y la Organización Panamericana de la Salud (206).

Es conveniente aclarar que, si bien algunas variables mostraron asociación significativa con la mortalidad en el análisis bivariado, estas no se mantuvieron en el modelo multivariado, lo que sugiere la presencia de factores de confusión. La pérdida de significancia en el modelo ajustado indica que parte del efecto observado en el análisis bivariado puede ser explicado principalmente por variables como la edad y las comorbilidades.

En relación con las variables cuantitativas analizadas mediante la prueba t de Student, se observó que la edad promedio fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos en comparación con los sobrevivientes ($p < 0,05$), lo que refuerza su papel como principal factor asociado al desenlace. Asimismo, la estancia hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo de fallecidos, lo que puede reflejar mayor gravedad clínica y presencia de complicaciones intrahospitalarias. En contraste, los días de evolución previos al ingreso no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

El análisis estratificado evidenció que, en pacientes no vacunados, la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y las IAAS mantuvieron asociaciones significativas con la mortalidad. Asimismo, dentro de este mismo estrato de no vacunados, el antecedente de medicación previa ambulatoria mostró un efecto protector significativo frente a la mortalidad ($OR = 0,63$; $p = 0,01$), una asociación que no se evidenció en el grupo de pacientes vacunados.

El análisis estratificado se implementó con el objetivo de evaluar si la inmunización actuaba como un modificador del efecto sobre los factores de riesgo asociados a la mortalidad. Este enfoque metodológico es fundamental, ya que permite identificar si la

fuerza de asociación entre variables como la edad, las comorbilidades y el riesgo de muerte difiere según el estatus inmunológico del paciente, superando las limitaciones del ajuste simple mediante regresión multivariada.

Los resultados revelan que, en pacientes no vacunados, la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y las IAAS mantuvieron asociaciones significativas con la mortalidad.

Los hallazgos de este estudio revelan que la vacunación no solo reduce la letalidad general, sino que atenúa significativamente la magnitud de los factores de riesgo biológico. Esta observación es consistente con la literatura que sugiere que la inmunización induce una respuesta inmunitaria que disminuye la susceptibilidad a la cascada inflamatoria grave, incluso en presencia de comorbilidades (207,208). De este modo, la vacunación parece 'desacoplar' parcialmente la relación determinística entre el perfil de fragilidad del paciente (edad avanzada y carga crónica) y el desenlace fatal, un fenómeno que ha sido descrito en otras cohortes críticas donde la vacunación confiere una protección residual frente a formas graves de la enfermedad.

En este contexto, *Haas et al.* evidenciaron que la vacunación completa reduce la mortalidad por COVID-19 en más del 70% en adultos mayores (209). De manera similar, datos de cohortes poblacionales muestran que la vacunación disminuye la hospitalización y la progresión a enfermedad crítica incluso en pacientes con comorbilidades (210).

En los individuos no vacunados, estos factores se asociaron de manera consistente con un mayor riesgo de mortalidad, lo cual concuerda con la literatura que documenta que la edad avanzada y las comorbilidades incrementan la probabilidad de desenlaces adversos en enfermedades infecciosas graves según Polaco et al., (211) Lindsey et al (212) y Thompson (213). En cambio, en los pacientes vacunados dichas asociaciones no alcanzaron significancia estadística, lo que sugiere un efecto protector de la inmunización.

A pesar de que la proporción de pacientes vacunados fue baja y similar entre casos (15%) y controles (16%), lo que indica una cobertura limitada en la población estudiada durante el periodo analizado, el análisis estratificado permitió evidenciar el beneficio de la inmunización. Esto se observó en la menor magnitud de asociación de factores tradicionalmente vinculados a desenlaces adversos, como la edad avanzada (>60 años: 52%

en casos vs. 29% en controles) y la presencia de comorbilidades (78% en casos vs. 54% en controles), lo que respalda el papel protector de la inmunización (214,215).

Asimismo, estudios observacionales en población geriátrica han documentado que la vacunación contra COVID-19 en personas institucionalizadas de edad avanzada no solo es segura, sino que reduce significativamente la hospitalización, la mortalidad y otros eventos adversos, como úlceras por presión o complicaciones cardiovasculares (216). En un contexto más amplio de salud pública, la vacunación también ha demostrado efectos beneficiosos en individuos con comorbilidades. Por ejemplo, un estudio poblacional realizado en España evidenció que las personas con enfermedades crónicas, como hipertensión arterial, diabetes mellitus u obesidad, que recibieron dosis de refuerzo contra COVID-19 presentaron una mayor protección frente a la infección y las formas graves de la enfermedad en comparación con aquellas que no recibieron refuerzo (217).

Desde la perspectiva inmunológica, las comorbilidades en adultos mayores pueden afectar negativamente la respuesta vacunal. Enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica y estados inflamatorios crónicos se han asociado con una menor respuesta inmunitaria, lo que podría comprometer parcialmente la eficacia de la vacunación (218). Sin embargo, los hallazgos del presente estudio sugieren que, pese a la inmunosenescencia y a la disminución de la respuesta inmune observada en estas poblaciones, la vacunación mantiene un efecto clínico protector, al reducir la magnitud y la significancia estadística de los factores de riesgo tradicionalmente asociados con la mortalidad en pacientes críticos.

En términos de implicaciones clínicas y de salud pública, estos resultados refuerzan la necesidad de implementar estrategias de vacunación focalizadas en poblaciones vulnerables, particularmente adultos mayores, pacientes con múltiples comorbilidades y personas expuestas a entornos hospitalarios con alto riesgo de IAAS. Asimismo, la administración de dosis de refuerzo adquiere especial relevancia, considerando que la evidencia epidemiológica reciente demuestra una mayor efectividad protectora en pacientes con comorbilidades que reciben esquemas completos y refuerzos vacunales (217).

En conclusión, los hallazgos del presente estudio confirman que la mortalidad por COVID-19 en pacientes críticos hospitalizados en la UCI del Hospital Obrero N°3 estuvo determinada por la interacción de múltiples factores clínicos, epidemiológicos y asistenciales. La edad avanzada, la presencia de comorbilidades, las infecciones asociadas a la atención en salud, se identificaron como factores independientes asociados a peor pronóstico y mayor riesgo de muerte.

Los resultados obtenidos son consistentes con la evidencia internacional y respaldan el papel de la inmunosenescencia, la carga de enfermedad crónica y las complicaciones intrahospitalarias en la progresión hacia formas graves de COVID-19. Asimismo, el estudio evidencia que factores potencialmente modificables, como las IAAS, representan áreas prioritarias de intervención para reducir la mortalidad en pacientes críticos.

Por otra parte, la vacunación mostró un efecto protector relevante, al disminuir la magnitud de asociación de los factores de riesgo clásicos con la mortalidad, incluso en poblaciones altamente vulnerables. Este hallazgo refuerza la importancia de mantener estrategias de inmunización y dosis de refuerzo dirigidas especialmente a adultos mayores y pacientes con comorbilidades.

En conjunto, estos hallazgos aportan evidencia relevante para la optimización del manejo clínico en unidades de cuidados intensivos, el fortalecimiento de las medidas de prevención y control de infecciones intrahospitalarias, y el diseño de políticas sanitarias orientadas a la identificación temprana y protección de poblaciones de alto riesgo frente a futuras emergencias epidemiológicas.

4.3. Limitaciones del estudio

El presente estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño metodológico, las cuales deben ser consideradas para una adecuada interpretación de los hallazgos y de su aplicabilidad en otros contextos clínicos y epidemiológicos.

En primer lugar, debido a su diseño observacional retrospectivo de casos y controles, los resultados permiten identificar asociaciones, mas no establecer relaciones causales definitivas entre los factores evaluados y la mortalidad por COVID-19 en pacientes

críticos. En este contexto, la temporalidad y la posibilidad de confusión residual limitan la inferencia causal, aun después del ajuste multivariado realizado.

La selección no probabilística de casos y controles, basada en criterios de elegibilidad y disponibilidad de registros clínicos, podría haber introducido sesgo de selección, con potencial impacto en la validez externa del estudio. Asimismo, la inclusión exclusiva de pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos de un hospital de tercer nivel delimita los hallazgos a un contexto asistencial altamente especializado, caracterizado por una elevada complejidad clínica y condiciones específicas de manejo. En consecuencia, los resultados deben extrapolarse con cautela a otras poblaciones y niveles de atención, particularmente en escenarios con diferente capacidad resolutive, organización del sistema de salud o cobertura vacunal.

En este sentido, los hallazgos reflejan la experiencia de un único centro hospitalario en Bolivia y, aunque aportan evidencia relevante en su contexto, su generalización a otros entornos regionales o internacionales debe realizarse considerando las diferencias en disponibilidad de recursos, estrategias terapéuticas y características epidemiológicas de la población.

Una limitación metodológica particularmente relevante corresponde al uso de fuentes secundarias de información. Aunque se realizó una revisión sistemática de historias clínicas físicas y electrónicas, la calidad de los registros fue heterogénea, especialmente durante los periodos de mayor presión asistencial de la pandemia. La sobrecarga operativa, las diferencias en los criterios de documentación clínica y la ausencia de estandarización completa en el registro de variables pudieron generar subregistro, datos incompletos y errores de clasificación en comorbilidades, complicaciones e infecciones asociadas a la atención de salud. Este escenario incrementa la posibilidad de sesgo de información no diferencial, con potencial atenuación de algunas asociaciones observadas.

Adicionalmente, no se dispuso de información homogénea sobre variables clínicamente relevantes, tales como biomarcadores inflamatorios, carga viral, escalas validadas de severidad clínica, estado nutricional, oportunidad de atención, determinantes socioeconómicos y características detalladas de los esquemas terapéuticos administrados.

La ausencia de estas variables limita el control integral de confusión residual y podría afectar la precisión de los estimadores obtenidos.

La evaluación del efecto protector de la vacunación constituye otra limitación importante. La cobertura vacunal observada fue extremadamente baja y homogénea entre casos (15%) y controles (16%), reduciendo sustancialmente la variabilidad necesaria para evaluar diferencias entre grupos. Esta situación disminuye la potencia estadística para detectar asociaciones significativas e incrementa la probabilidad de error tipo II, por lo que la ausencia de asociación estadística no necesariamente excluye un posible efecto protector clínicamente relevante. Adicionalmente, no se contó con información detallada sobre tipo de vacuna, número de dosis, esquemas heterólogos, refuerzos ni tiempo transcurrido desde la última inmunización, factores que podrían modificar significativamente la respuesta inmunológica y el riesgo de mortalidad. En consecuencia, los hallazgos relacionados con vacunación deben interpretarse como exploratorios y no concluyentes.

El tamaño relativamente reducido de ciertos subgrupos clínicos, como los pacientes con enfermedad renal crónica, junto con la heterogeneidad inherente al periodo de estudio (2020–2023), constituye una limitación relevante del análisis. Durante este intervalo se produjeron cambios sustanciales en los protocolos clínicos, la disponibilidad de recursos hospitalarios, la presión asistencial y la circulación de distintas variantes virales, lo que pudo introducir variabilidad no controlada en los desenlaces observados. Estas condiciones pueden haber afectado la precisión de los estimadores y la estabilidad de algunas asociaciones, incrementando la variabilidad de los resultados. En este contexto, la mortalidad no puede atribuirse exclusivamente a factores intrínsecos del paciente, sino que también pudo estar influida por determinantes estructurales, organizacionales y contextuales del sistema de salud, lo que añade complejidad a la interpretación causal de los hallazgos.

En relación con el análisis estadístico, aunque se utilizaron modelos multivariados apropiados, la especificación del modelo de regresión logística podría estar condicionada por la estrategia de selección de variables. Si bien parte de las covariables fueron

incorporadas en función de los resultados del análisis bivariado, variables consideradas clínicamente y epidemiológicamente relevantes. No obstante, este enfoque podría afectar la parsimonia y estabilidad de algunas estimaciones, especialmente ante la posible presencia de colinealidad entre variables clínicas relacionadas.

No obstante, este enfoque exigió tomar decisiones de depuración rigurosas: si bien las comorbilidades específicas (como diabetes e hipertensión) poseen plena validez clínica individual, se decidió omitirlas del modelo multivariado final —reteniendo exclusivamente la variable resumen global de comorbilidad— con el fin deliberado de prevenir la multicolinealidad y asegurar la estabilidad matemática de las estimaciones, cumpliendo así con el principio de parsimonia. Asimismo, no puede descartarse un riesgo de sobreajuste debido a la relación entre el número de eventos y las covariables evaluadas.

Adicionalmente, algunas pruebas estadísticas utilizadas en el análisis bivariado y en las comparaciones de medias dependen de supuestos paramétricos que pueden no cumplirse plenamente en poblaciones de pacientes críticos. Finalmente, dado que la mortalidad representó un desenlace relativamente frecuente en la UCI, los *odds ratios* estimados podrían sobreestimar la magnitud real de asociación en comparación con las razones de riesgo, por lo que deben interpretarse estrictamente como medidas de asociación y no como estimadores directos de riesgo absoluto.

En este contexto, futuros estudios deberían orientarse hacia diseños prospectivos multicéntricos que incorporen variables clínicas, inmunológicas y sociales, permitiendo una evaluación más robusta de los determinantes de mortalidad. Asimismo, sería recomendable el uso de escalas de severidad validadas al ingreso, el seguimiento longitudinal de biomarcadores inflamatorios y la evaluación detallada del impacto de esquemas completos de vacunación, incluyendo refuerzos.

Finalmente, estudios con mayor representatividad poblacional y análisis estratificados por nivel de atención permitirían mejorar la generalización de los hallazgos y profundizar en la comprensión de los mecanismos que determinan la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta evidencia relevante sobre factores asociados a mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 y destaca el efecto protector asociado a la vacunación frente a desenlaces fatales, en un contexto latinoamericano con recursos limitados, proporcionando información útil para la toma de decisiones clínicas y el fortalecimiento de estrategias de salud pública.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

El análisis de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Obrero N°3 permitió identificar los factores clínicos y epidemiológicos que influyen de manera significativa en la muerte por COVID-19. Los hallazgos aportan evidencia relevante para la comprensión de los determinantes de mortalidad en pacientes críticos y para orientar la atención clínica, la priorización de recursos y el diseño de estrategias preventivas y de manejo en la UCI.

- La edad avanzada y la presencia de comorbilidades, constituyen factores asociados a mayor riesgo de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 hospitalizados en UCI.
- Las infecciones asociadas a la atención en salud y la evolución prolongada de la enfermedad antes de la hospitalización incrementaron significativamente la probabilidad de mortalidad, resaltando la importancia de la atención oportuna y de la prevención de complicaciones intrahospitalarias.
- La identificación de estos factores permite optimizar la priorización de pacientes críticos, fortalecer protocolos clínicos y estrategias de salud pública para reducir la mortalidad por COVID-19.
- El análisis estratificado evidenció que, mientras la inmunización modula y atenúa el riesgo en la población protegida, el estrato de pacientes no vacunados presenta una mayor magnitud de vulnerabilidad frente a la edad avanzada, las comorbilidades y las IAAS.

Recomendaciones

Con base en los hallazgos de este estudio y considerando los factores de riesgo identificados para la muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la UCI, se plantean las siguientes recomendaciones dirigidas a optimizar la atención clínica, la gestión hospitalaria y la investigación futura:

- Priorizar la identificación temprana de pacientes con factores de riesgo de mortalidad, como edad avanzada, comorbilidades.
- Implementar modelos institucionales y regionales de estratificación de riesgo en pacientes críticos con COVID-19 y otras infecciones respiratorias graves, integrando variables clínicas, epidemiológicas y de comorbilidad, con el fin de optimizar la toma de decisiones, la priorización de recursos y la reducción de la mortalidad hospitalaria.
- Consolidar programas institucionales de seguridad del paciente orientados a la reducción de infecciones asociadas a la atención en salud, mediante vigilancia epidemiológica activa, auditorías de calidad, mejora de adherencia a protocolos de bioseguridad y optimización del uso de antimicrobianos en unidades de cuidados intensivos.
- Implementar sistemas de historia clínica electrónica estandarizados, interoperables y de alta calidad, que permitan el registro completo y confiable de variables clínicas, terapéuticas y epidemiológicas, facilitando la vigilancia y la investigación clínica.
- Se sugiere fortalecer programas de manejo integral de enfermedades crónicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica), con enfoque preventivo y de control continuo, debido a su impacto directo en la evolución de enfermedades infecciosas graves.
- Reforzar estrategias de inmunización con enfoque prioritario en adultos mayores y pacientes con comorbilidades, asegurando esquemas completos, como medida de salud pública orientada a la reducción de la gravedad y mortalidad en enfermedades infecciosas.
- Se sugiere desarrollar estudios prospectivos multicéntricos con seguimiento longitudinal que incorporen variables clínicas, inmunológicas, terapéuticas y sociales,

con el objetivo de comprender mejor los mecanismos causales de la mortalidad en pacientes críticos y evaluar con mayor precisión el impacto de la vacunación y otras intervenciones.

Sustento científico

La presente tesis doctoral tiene sustento científico de la publicación científica, con el nombre del artículo “Letalidad por COVID-19 y efecto de la vacunación en pacientes ingresados en UCI: estudio retrospectivo de casos y controles en Bolivia”, publicada en la Revista Científica de Salud UNITEPC (51).

Referencias bibliográficas

1. Timeline of WHO's response to COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017 PubMed PMID: 31978945; PubMed Central PMCID: PMC7092803.
3. 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. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648
4. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia - Todas las Comunicaciones Oficiales del Ministerio de Salud Relacionado al COVID-19 - Gestión 2020 [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/guias-para-el-manejo-del-covid-19-ministerio-de-salud?view=article&id=4442:todas-las-comunicaciones-oficiales-del-ministerio-de-salud-relacionado-al-covid-19-gestion-2020&catid=8>
5. Bolivia: Decreto Supremo N° 4196, 17 de marzo de 2020 [Internet]. [citado 19 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.lexivox.org/norms/BO-DS-N4196.html>
6. Bolivia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2026 [citado 19 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/bolivia>
7. Mustafa ZU, Tariq S, Iftikhar Z, Meyer JC, Salman M, Mallhi TH, et al. Predictors and Outcomes of Healthcare-Associated Infections among Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in Punjab, Pakistan; Findings and Implications. Antibiotics (Basel). 13 de diciembre de 2022;11(12):1806. doi:10.3390/antibiotics11121806 PubMed PMID: 36551463; PubMed Central PMCID: PMC9774163.
8. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. 2023 [citado 19 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

9. Hennis AJM, Coates A, Del Pino S, Ghidinelli M, Gomez Ponce de Leon R, Bolastig E, et al. COVID-19 and inequities in the Americas: lessons learned and implications for essential health services. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e130. doi:10.26633/RPSP.2021.130 PubMed PMID: 34987555; PubMed Central PMCID: PMC8713468.
10. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 15 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
11. Čapková R, Ševela S, Petrášková H, Ryšánková M, Brůha R. [ICU mortality of covid-19 patients - our experience]. *Vnitr Lek*. 2021;67(E-5):23-7. PubMed PMID: 35459389.
12. Bolivia Country Overview | World Health Organization [Internet]. 2023 [citado 11 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/countries/bol>
13. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica*. 2020;54:60. doi:10.11606/s1518-8787.2020054002481 PubMed PMID: 32491116; PubMed Central PMCID: PMC7263798.
14. Cunha A, Quispe - Cornejo A, Avila-Hilari A, Valdivia A, Mendoza J, Carrasco O. Breve historia y fisiopatología del COVID-19. Vol. 61. 1 de julio de 2020;61:130-43.
15. Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCready J, Tuite AR. Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 22 de julio de 2020;3(7):e2015957. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.15957 PubMed PMID: 32697325; PubMed Central PMCID: PMC7376390.
16. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 4 de mayo de 2021;72(9):e206-14. doi:10.1093/cid/ciaa1012 PubMed PMID: 32674114; PubMed Central PMCID: PMC7454425.
17. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clinical Microbiology and Infection*. 15 de abril de 2020;26(6):767. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.012 PubMed PMID: 32304745.
18. Tan EH, Sena AG, Prats-Urbe A, You SC, Ahmed WUR, Kostka K, et al. COVID-19 in patients with autoimmune diseases: characteristics and outcomes in a multinational network of cohorts across three countries. *Rheumatology (Oxford)*. 16 de marzo de 2021;60(SI):SI37-50. doi:10.1093/rheumatology/keab250 PubMed PMID: 33725121; PubMed Central PMCID: PMC7989171.

-
19. Gebremeskel GG, Tadesse DB, Haile TG. Mortality and morbidity in critically ill COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. octubre de 2024;17(10):102533. doi:10.1016/j.jiph.2024.102533 PubMed PMID: 39243690.
 20. Aljuaid M, Alotair H, Alnajjar F, Alonazi W, Sharaf H, Sheshah E, et al. Risk factors associated with in-hospital mortality patients with COVID-19 in Saudi Arabia. *PLoS One*. 24 de junio de 2022;17(6):e0270062. doi:10.1371/journal.pone.0270062 PubMed PMID: 35749537; PubMed Central PMCID: PMC9231697.
 21. Kokturk N, Babayigit C, Kul S, Duru Cetinkaya P, Atis Nayci S, Argun Baris S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Respir Med*. julio de 2021;183:106433. doi:10.1016/j.rmed.2021.106433 PubMed PMID: 33957434; PubMed Central PMCID: PMC8079263.
 22. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. septiembre de 2021;76(9):1224-32. doi:10.1111/anae.15532 PubMed PMID: 34189735; PubMed Central PMCID: PMC8444810.
 23. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. octubre de 2020;50(10):e13362. doi:10.1111/eci.13362 PubMed PMID: 32726868.
 24. Bianco C, Guidet B, Flaatten H, Dechartres A, Vallet H. Mortality in older patients admitted to an ICU for COVID-19: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. octubre de 2023;67(9):1140-7. doi:10.1111/aas.14299 PubMed PMID: 37323022.
 25. Arayici ME, Kipcak N, Kayacik U, Kelbat C, Keskin D, Kilicarslan ME, et al. Effects of SARS-CoV-2 infections in patients with cancer on mortality, ICU admission and incidence: a systematic review with meta-analysis involving 709,908 participants and 31,732 cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. julio de 2023;149(7):2915-28. doi:10.1007/s00432-022-04191-y PubMed PMID: 35831763; PubMed Central PMCID: PMC9281353.
 26. Gündoğan K, Hakkı Akbudak İ, Hancı P, Halaçlı B, Temel Ş, Güllü Z, et al. Clinical Outcomes and Independent Risk Factors for 90-Day Mortality in Critically Ill Patients with Respiratory Failure Infected with SARS-CoV-2: A Multicenter Study in Turkish Intensive Care Units. *Balkan Med J*. 1 de septiembre de 2021;38(5):296-303. doi:10.5152/balkanmedj.2021.21188 PubMed PMID: 34558415; PubMed Central PMCID: PMC8880837.
 27. D'Carmo Sodré MM, Dos Santos UR, Povoas HP, Guzmán JL, Junqueira C, Trindade TO, et al. Relationship between clinical-epidemiological parameters and outcomes of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: a report from a Brazilian

- hospital. *Front Public Health*. 2023;11:1241444. doi:10.3389/fpubh.2023.1241444 PubMed PMID: 37808991; PubMed Central PMCID: PMC10556466.
28. de Macedo V, Santos GS, Silva RN, Couto CNM, Bastos C, Viecegli E, et al. Healthcare-associated infections: a threat to the survival of patients with COVID-19 in intensive care units. *Journal of Hospital Infection* [Internet]. W.B. Saunders Ltd; 2022. p. 109-15. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85133741980&doi=10.1016%2fj.jhin.2022.05.013&partnerID=40&md5=2cedf431d29d6501c829842700652278> doi:10.1016/j.jhin.2022.05.013 PubMed PMID: 35623469.
 29. Bubenek-Turconi ȘI, Andrei S, Văleanu L, Ștefan MG, Grigoraș I, Copotoiu S, et al. Clinical characteristics and factors associated with ICU mortality during the first year of the SARS-Cov-2 pandemic in Romania: A prospective, cohort, multicentre study of 9000 patients. *Eur J Anaesthesiol*. 1 de enero de 2023;40(1):4-12. doi:10.1097/EJA.0000000000001776 PubMed PMID: 36385096.
 30. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955. doi:10.1371/journal.pone.0241955 PubMed PMID: 33201896; PubMed Central PMCID: PMC7671522.
 31. Rottler M, Ocskay K, Sipos Z, Görbe A, Virág M, Hegyi P, et al. Clinical Frailty Scale (CFS) indicated frailty is associated with increased in-hospital and 30-day mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 20 de febrero de 2022;12:17. doi:10.1186/s13613-021-00977-4 PubMed PMID: 35184215; PubMed Central PMCID: PMC8858439.
 32. Ismail K, Bensasi H, Taha A, Nazir A, Abdelkhalek M, Mohamed W, et al. Characteristics and outcome of critically ill patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia admitted to a tertiary care center in the United Arab Emirates during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic. A retrospective analysis. *PLoS One*. 2021;16(10):e0251687. doi:10.1371/journal.pone.0251687 PubMed PMID: 34679109; PubMed Central PMCID: PMC8535183.
 33. Choron RL, Butts CA, Bargoud C, Krumrei NJ, Teichman AL, Schroeder ME, et al. Fever in the ICU: A Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med*. abril de 2021;36(4):484-93. doi:10.1177/0885066620979622 PubMed PMID: 33317374; PubMed Central PMCID: PMC7738811.
 34. Wilde H, Mellan T, Hawryluk I, Dennis JM, Denaxas S, Pagel C, et al. The association between mechanical ventilator compatible bed occupancy and mortality risk in intensive care patients with COVID-19: a national retrospective cohort study. *BMC Med*. 30 de agosto de 2021;19(1):213. doi:10.1186/s12916-021-02096-0 PubMed PMID: 34461893; PubMed Central PMCID: PMC8404408.

-
35. Bergman ZR, Tignanelli CJ, Gould R, Pendleton KM, Chipman JG, Luszczek E, et al. Factors Associated with Mortality in Patients with COVID-19 Receiving Prolonged Ventilatory Support. *Surg Infect (Larchmt)*. diciembre de 2022;23(10):893-901. doi:10.1089/sur.2022.195 PubMed PMID: 36383156; PubMed Central PMCID: PMC9784594.
 36. Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A, Alarcón-De-la-Vega G, Alvarado-Arnez LE, Balderrama-Saavedra MA, et al. Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101653. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101653 PubMed PMID: 32247926; PubMed Central PMCID: PMC7129170.
 37. Mamani Ortiz Y, Luizaga López JM, Illanes Velarde DE, Mamani Ortiz Y, Luizaga López JM, Illanes Velarde DE. Situación epidemiológica por Covid-19 en Bolivia ante el fin de la emergencia sanitaria internacional. *Gaceta Médica Boliviana*. 2023;46(2):93-102. doi:10.47993/gmb.v46i2.602
 38. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 26 de marzo de 2020;368:m1198. doi:10.1136/bmj.m1198 PubMed PMID: 32217618.
 39. Cooper TJ, Woodward BL, Alom S, Harky A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Medicine*. 15 de julio de 2020;21(9):567. doi:10.1111/hiv.12911 PubMed PMID: 32671970.
 40. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Response to «Correspondence on “Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis”» by Shi et al. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2023;82(2):e29. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219394 PubMed PMID: 33172858.
 41. 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*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3 PubMed PMID: 32171076; PubMed Central PMCID: PMC7270627.
 42. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 9 de diciembre de 2020;11(1):6317. doi:10.1038/s41467-020-19741-6 PubMed PMID: 33298944; PubMed Central PMCID: PMC7726563.
 43. Al-Ozairi E, Brown R, Hamdan Y, Alabdullah L, Voase N, Al Kandari J, et al. Risk of mortality among inpatients with COVID-19 and type 2 diabetes: National data from Kuwait. *Endocrinol Diabetes Metab*. octubre de 2021;4(4):e00287. doi:10.1002/edm2.287 PubMed PMID: 34505420; PubMed Central PMCID: PMC8420596.

44. Bartoszewicz K, Bartoszewicz M, Gradkowski W, Stróż S, Stasiak-Barmuta A, Czaban SL. Analysis of prognostic factors in critically ill patients with COVID-19. *PLoS One*. 2024;19(6):e0302248. doi:10.1371/journal.pone.0302248 PubMed PMID: 38935767; PubMed Central PMCID: PMC11210843.
45. Britton A, Embi PJ, Levy ME, Gaglani M, DeSilva MB, Dixon BE, et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalizations Among Immunocompromised Adults During SARS-CoV-2 Omicron Predominance - VISION Network, 10 States, December 2021-August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 21 de octubre de 2022;71(42):1335-42. doi:10.15585/mmwr.mm7142a4 PubMed PMID: 36264840; PubMed Central PMCID: PMC9590295.
46. Moralar DG, Türkmen AÜ, Gökçenoğlu H, Alcı N. Factors affecting mortality in COVID-19 patients in intensive care. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 1 de septiembre de 2022;28(9):1229-37. doi:10.14744/tjtes.2021.37468 PubMed PMID: 36043922; PubMed Central PMCID: PMC10315946.
47. Alva N, Asqui G, Alvarado GF, Muchica F. Risk factors for intensive care unit admission or mortality in adults hospitalized for COVID-19 at high altitude. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2022;39(2):143-51. doi:10.17843/rpmesp.2022.392.10721 PubMed PMID: 36477314.
48. Limachi-Choque J, Guitian J, Leyns C, Guzman-Rivero M, Eid D. Risk factors for COVID-19 mortality in hospitalized patients in Bolivia. *IJID Reg*. diciembre de 2023;9:95-101. doi:10.1016/j.ijregi.2023.10.002 PubMed PMID: 38020182; PubMed Central PMCID: PMC10643226.
49. Factores relacionados a mortalidad por Covid 19, hospital la portada, La Paz - Bolivia, 2020 | Cuad. Hosp. Clín;63(2): 17-25, dic. 2022. ilus. | LILACS [Internet]. 2022 [citado 5 de junio de 2026]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1412550>
50. Evaluación epidemiológica de la COVID-19 en La Paz, Bolivia - PubMed [Internet]. 2022 [citado 5 de junio de 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36577452/>
51. Ugarte Coronel DC, Añez Valdez AR. Letalidad por COVID-19 y efecto de la vacunación en pacientes ingresados en UCI: estudio retrospectivo de casos y controles en Bolivia. *Recisa UNITEPC*. 17 de junio de 2025;12(1):33-44. doi:10.36716/unitepc.v12i1.2.64
52. Relación entre la cobertura de vacunación y la letalidad por Covid-19 en Bolivia durante las olas pandémicas (2020–2022) : : Un estudio epidemiológico, de gestión sanitaria y comparativo entre el Subsector de la Seguridad Social de Corto Plazo y el Subsector Público [Internet]. 2026 [citado 5 de junio de 2026]. Disponible en: <https://repositorio.uasb.edu.bo/items/f840bbe8-c21d-442b-8163-653b2896a1a8/full>

-
53. Mitra AR, Fergusson NA, Lloyd-Smith E, Wormsbecker A, Foster D, Karpov A, et al. Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series. *CMAJ*. 29 de junio de 2020;192(26):E694-701. doi:10.1503/cmaj.200794 PubMed PMID: 32461326; PubMed Central PMCID: PMC7828881.
 54. Sepandi M, Taghdir M, Alimohamadi Y, Afrashteh S, Hosamirudsari H. Factors Associated with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian Journal of Public Health*. julio de 2020;49(7):1211. doi:10.18502/ijph.v49i7.3574 PubMed PMID: 33083287.
 55. Informes de situación de la COVID-19 | OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2022 [citado 3 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>
 56. Eficacia de las vacunas contra la COVID-19 para prevenir la hospitalización en adultos mayores de 65 años - COVID-NET, 13 estados, febrero-abril de 2021 - PubMed [Internet]. [citado 1 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383730/>
 57. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2022;22(9):1293-302. doi:10.1016/S1473-3099(22)00320-6 PubMed PMID: 35753318; PubMed Central PMCID: PMC9225255.
 58. Narin Çopur E, Ergün D, Ergün R, Atik S, Türk Dağı H, Körez MK. Risk Factors Affecting the Severity, Mortality, and Intensive Care Unit Admission of COVID-19 Patients: A Series of 1075 Cases. *Viruses*. 17 de marzo de 2025;17(3):429. doi:10.3390/v17030429 PubMed PMID: 40143356; PubMed Central PMCID: PMC11946003.
 59. Seid S, Adane H, Mekete G. Patterns of presentation, prevalence and associated factors of mortality in ICU among adult patients during the pandemic of COVID 19: A retrospective cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 14 de abril de 2022;77:103618. doi:10.1016/j.amsu.2022.103618 PubMed PMID: 35441008; PubMed Central PMCID: PMC9010017.
 60. Sztajnbok J, Ribeiro AF, Malaque CMSA, Cavalin RF, Lanza MP, Souza NFC de, et al. Intensive care unit staff preparedness as an independent factor for death of patients during COVID-19 pandemic: An observational cohort study. *Braz J Infect Dis*. 2021;25(6):101653. doi:10.1016/j.bjid.2021.101653 PubMed PMID: 34861216; PubMed Central PMCID: PMC8606265.
 61. African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet*. 22 de mayo de 2021;397(10288):1885-94. doi:10.1016/S0140-6736(21)00441-4 PubMed PMID: 34022988; PubMed Central PMCID: PMC8137309.

62. Nassar Y, Mokhtar A, Elhadidy A, Elsayed M, Mostafa F, Rady A, et al. Outcomes and risk factors for death in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia admitted to the intensive care units of an Egyptian University Hospital. A retrospective cohort study. *J Infect Public Health*. octubre de 2021;14(10):1381-8. doi:10.1016/j.jiph.2021.06.012 PubMed PMID: 34215561; PubMed Central PMCID: PMC8233058.
63. Ramos FJ da S, Atallah FC, de Souza MA, Ferreira EM, Machado FR, Freitas FGR. Determinants of death in critically ill COVID-19 patients during the first wave of COVID-19: a multicenter study in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2022;48(5):e20220083. doi:10.36416/1806-3756/e20220083 PubMed PMID: 36629631; PubMed Central PMCID: PMC9747148.
64. Wendel Garcia PD, Aguirre-Bermeo H, Buehler PK, Alfaro-Farias M, Yuen B, David S, et al. Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. *Crit Care*. 25 de mayo de 2021;25(1):175. doi:10.1186/s13054-021-03580-y PubMed PMID: 34034782; PubMed Central PMCID: PMC8146172.
65. Chapanduka ZC, Abdullah I, Allwood B, Koegelenberg CF, Irusen E, Lalla U, et al. Haematological predictors of poor outcome among COVID-19 patients admitted to an intensive care unit of a tertiary hospital in South Africa. *PLoS One*. 2022;17(11):e0275832. doi:10.1371/journal.pone.0275832 PubMed PMID: 36331976; PubMed Central PMCID: PMC9635707.
66. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care*. 6 de julio de 2020;24(1):394. doi:10.1186/s13054-020-03098-9 PubMed PMID: 32631393; PubMed Central PMCID: PMC7336107.
67. Leoni MLG, Lombardelli L, Colombi D, Bignami EG, Pergolotti B, Repetti F, et al. Prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19: Development and internal validation of a clinical prediction model. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254550. doi:10.1371/journal.pone.0254550 PubMed PMID: 34255793; PubMed Central PMCID: PMC8277063.
68. Vogels Y, Pouwels S, Van Oers J, Ramnarain D. Characteristics and Risk Factors Associated With Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19. *Cureus*. 12 de abril de 2021. doi:10.7759/cureus.14442
69. Aissaoui Y, Ennassimi Y, Myatt I, El Bouhiaoui M, Nabil M, Bahi M, et al. What happened during COVID-19 in African ICUs? An observational study of pulmonary co-infections, superinfections, and mortality in Morocco. *PLoS One*. 2022;17(12):e0278175. doi:10.1371/journal.pone.0278175 PubMed PMID: 36454978; PubMed Central PMCID: PMC9714850.

70. Nlandu Y, Makulo JR, Essig M, Sumaili E, Lumaka A, Engole Y, et al. Factors associated with acute kidney injury (AKI) and mortality in COVID-19 patients in a Sub-Saharan African intensive care unit: a single-center prospective study. *Renal Failure*. 22 de diciembre de 2023;45(2):2263583. doi:10.1080/0886022X.2023.2263583
71. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. octubre de 2020;67(8):425-37. doi:10.1016/j.redar.2020.07.003 PubMed PMID: 32800622; PubMed Central PMCID: PMC7357496.
72. Alhasan KA, Shalaby MA, Temsah MH, Aljamaan F, Shagal R, AlFaadhel T, et al. Factors That Influence Mortality in Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study in the Kingdom of Saudi Arabia. *Healthcare (Basel)*. 23 de noviembre de 2021;9(12):1608. doi:10.3390/healthcare9121608 PubMed PMID: 34946347; PubMed Central PMCID: PMC8701249.
73. Gholamalizadeh M, Attari M, Mousavi M, Shekari S, Salimi Z, Rajabi Harsini A, et al. The association between obesity with treatment duration, ICU length of stay and the risk of death in critically ill patients with COVID-19. *Endocrinol Diabetes Metab*. noviembre de 2023;6(6):e458. doi:10.1002/edm2.458 PubMed PMID: 37899666; PubMed Central PMCID: PMC10638616.
74. Ganesan R, Mahajan V, Singla K, Konar S, Samra T, Sundaram SK, et al. Mortality Prediction of COVID-19 Patients at Intensive Care Unit Admission. *Cureus*. 2021;13(11):e19690. doi:10.7759/cureus.19690 PubMed PMID: 34976472; PubMed Central PMCID: PMC8681888.
75. Alqahtani A, Alamer E, Mir M, Alasmari A, Alshahrani MM, Asiri M, et al. Bacterial Coinfections Increase Mortality of Severely Ill COVID-19 Patients in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 19 de febrero de 2022;19(4):2424. doi:10.3390/ijerph19042424 PubMed PMID: 35206609; PubMed Central PMCID: PMC8871991.
76. Ayed M, Borahmah AA, Yazdani A, Sultan A, Mossad A, Rawdhan H. Assessment of Clinical Characteristics and Mortality-Associated Factors in COVID-19 Critical Cases in Kuwait. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):185-92. doi:10.1159/000513047 PubMed PMID: 33197912; PubMed Central PMCID: PMC7900476.
77. Mayyas F, Tashtoush M, Tashtoush Z. Predictors of intensive care unit length of stay and mortality among unvaccinated COVID-19 patients in Jordan. *Infect Prev Pract*. junio de 2023;5(2):100278. doi:10.1016/j.infpip.2023.100278 PubMed PMID: 37006321; PubMed Central PMCID: PMC10027301.
78. Ghosn M, Attallah N, Badr M, Abdallah K, De Oliveira B, Nadeem A, et al. Severe Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with COVID-19 Admitted to ICU:

- Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *J Clin Med*. 15 de marzo de 2021;10(6):1217. doi:10.3390/jcm10061217 PubMed PMID: 33804100; PubMed Central PMCID: PMC7998509.
79. Gomes BF de O, Petriz JLF, Menezes IRR, Azevedo A de S, Silva TMB da, Silva VL, et al. Impact of High Cardiovascular Risk on Hospital Mortality in Intensive Care Patients Hospitalized for COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. mayo de 2022;118(5):927-34. doi:10.36660/abc.20210349 PubMed PMID: 35613193; PubMed Central PMCID: PMC9368869.
 80. Kokoszka-Bargieł I, Cyprys P, Madeja P, Rutkowska K, Wajda-Pokrontka M, Madowicz J, et al. Factors influencing death in COVID-19 patients treated in the ICU: a single-centre, cross-sectional study. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2022;54(2):132-40. doi:10.5114/ait.2022.116231 PubMed PMID: 35702812; PubMed Central PMCID: PMC10156494.
 81. Donamou J, Touré A, Camara AY, Camara D, Camara ML, Traoré AD, et al. Predictive factors of mortality in patients with COVID-19 in Guinea: analysis of the first 140 cases admitted to intensive care unit. *Pan Afr Med J*. 2021;38:205. doi:10.11604/pamj.2021.38.205.27078 PubMed PMID: 33995811; PubMed Central PMCID: PMC8106794.
 82. Vasbinder A, Meloche C, Azam TU, Anderson E, Catalan T, Shadid H, et al. Relationship Between Preexisting Cardiovascular Disease and Death and Cardiovascular Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. octubre de 2022;15(10):e008942. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.122.008942 PubMed PMID: 36193749; PubMed Central PMCID: PMC9575399.
 83. Roa-Rangel SC, Castro-Moncada MJ, Figueredo-Moreno A, Castillo VR, Bermon A. Marcadores tempranos de riesgo de mortalidad en UCI por covid-19 en un centro de referencia en Colombia. *Med*. 27 de abril de 2022;44(1):18-30. doi:10.56050/01205498.1658
 84. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10229):1014-5. doi:10.1016/S0140-6736(20)30633-4 PubMed PMID: 32197108; PubMed Central PMCID: PMC7138151.
 85. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032 PubMed PMID: 32109013; PubMed Central PMCID: PMC7092819.
 86. 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*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3 PubMed PMID: 32171076; PubMed Central PMCID: PMC7270627.

87. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 PubMed PMID: 31986264; PubMed Central PMCID: PMC7159299.
88. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 de abril de 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052 PubMed PMID: 32142651; PubMed Central PMCID: PMC7102627.
89. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 5 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
90. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol*. noviembre de 2020;177(21):4825-44. doi:10.1111/bph.15082 PubMed PMID: 32333398; PubMed Central PMCID: PMC7572451.
91. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0 PubMed PMID: 32192578; PubMed Central PMCID: PMC7270045.
92. Tegally H, Moir M, Everatt J, Giovanetti M, Scheepers C, Wilkinson E, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nat Med*. septiembre de 2022;28(9):1785-90. doi:10.1038/s41591-022-01911-2 PubMed PMID: 35760080; PubMed Central PMCID: PMC9499863.
93. Lara AE, Díaz GEF, Benítez SNG, Soca PEM. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. *MEDISAN* [Internet]. 2021 [citado 26 de octubre de 2025];25(6):1424-46. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3684/368469640011/html/>
94. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J*. mayo de 2020;55(5):2001028. doi:10.1183/13993003.01028-2020 PubMed PMID: 32341111; PubMed Central PMCID: PMC7236837.
95. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 de julio de 2020;180(7):934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994 PubMed PMID: 32167524; PubMed Central PMCID: PMC7070509.

-
96. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* julio de 2020;146(1):110-8. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006 PubMed PMID: 32294485; PubMed Central PMCID: PMC7152876.
 97. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 27 de marzo de 2020;69(12):343-6. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2 PubMed PMID: 32214079; PubMed Central PMCID: PMC7725513.
 98. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2025 [citado 19 de octubre de 2025]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))
 99. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* mayo de 2020;46(5):846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x PubMed PMID: 32125452; PubMed Central PMCID: PMC7080116.
 100. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 1 de mayo de 2020;8(5):475-81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5 PubMed PMID: 32105632.
 101. Hasan MN, Haider N, Stigler FL, Khan RA, McCoy D, Zumla A, et al. The Global Case-Fatality Rate of COVID-19 Has Been Declining Since May 2020. *Am J Trop Med Hyg.* junio de 2021;104(6):2176-84. doi:10.4269/ajtmh.20-1496 PubMed PMID: 33882025; PubMed Central PMCID: PMC8176487.
 102. San-Martín-Roldán D, Calzadilla-Núñez A, San-Martín-Roldán P, López-Labarca C, Díaz-Calzadilla P, Díaz-Narváez VP, et al. Relación entre la tasa de letalidad por COVID-19 y los recursos hospitalarios. *Revista Cubana de Salud Pública* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 28 de octubre de 2025];47(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-34662021000300017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 103. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet.* 6 de junio de 2020;395(10239):1763-70. doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2 PubMed PMID: 32442528.
 104. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 de febrero de 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436 PubMed PMID: 32678530; PubMed Central PMCID: PMC7383595.

-
105. Lombardi C, Gani F, Berti A, Comberiati P, Peroni D, Cottini M. Asthma and COVID-19: a dangerous liaison? *Asthma Res Pract.* 15 de julio de 2021;7(1):9. doi:10.1186/s40733-021-00075-z PubMed PMID: 34261543; PubMed Central PMCID: PMC8279806.
 106. Wilkinson NM, Chen HC, Lechner MG, Su MA. Sex Differences in Immunity. *Annu Rev Immunol.* 26 de abril de 2022;40:75-94. doi:10.1146/annurev-immunol-101320-125133 PubMed PMID: 34985929; PubMed Central PMCID: PMC9805670.
 107. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 28 de abril de 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394 PubMed PMID: 32250385; PubMed Central PMCID: PMC7136855.
 108. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 26 de agosto de 2021;385(9):777-89. doi:10.1056/NEJMoa2103417 PubMed PMID: 34351722; PubMed Central PMCID: PMC8362592.
 109. Prevención y control de infecciones - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2025 [citado 28 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/prevencion-control-infecciones>
 110. Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health.* noviembre de 2020;74(11):964-8. doi:10.1136/jech-2020-214401 PubMed PMID: 32535550; PubMed Central PMCID: PMC7298201.
 111. Patel JA, Nielsen FBH, Badiani AA, Assi S, Unadkat VA, Patel B, et al. Poverty, inequality and COVID-19: the forgotten vulnerable. *Public Health.* junio de 2020;183:110-1. doi:10.1016/j.puhe.2020.05.006 PubMed PMID: 32502699; PubMed Central PMCID: PMC7221360.
 112. Mena GE, Martinez PP, Mahmud AS, Marquet PA, Buckee CO, Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science.* 28 de mayo de 2021;372(6545):eabg5298. doi:10.1126/science.abg5298 PubMed PMID: 33906968; PubMed Central PMCID: PMC8158961.
 113. Hernández Bringas HH. Mortalidad por Covid-19 y la vulnerabilidad de América Latina. *Papeles de población.* junio de 2023;29(116):27-51. doi:10.22185/24487147.2023.116.12
 114. Abdel-Qadir H, Austin PC, Sivaswamy A, Chu A, Wijeyesundera HC, Lee DS. Comorbidity-stratified estimates of 30-day mortality risk by age for unvaccinated men and women with COVID-19: a population-based cohort study. *BMC Public Health.* 13

- de marzo de 2023;23(1):482. doi:10.1186/s12889-023-15386-4 PubMed PMID: 36915068; PubMed Central PMCID: PMC10010246.
115. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* agosto de 2020;8(8):816-21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30304-0 PubMed PMID: 32645311; PubMed Central PMCID: PMC7338016.
116. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* mayo de 2020;8(5):506-17. doi:10.1016/S2213-2600(20)30161-2 PubMed PMID: 32272080; PubMed Central PMCID: PMC7198848.
117. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 21 de mayo de 2020;382(21):2012-22. doi:10.1056/NEJMoa2004500 PubMed PMID: 32227758; PubMed Central PMCID: PMC7143164.
118. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* noviembre de 2020;21(11):e13128. doi:10.1111/obr.13128 PubMed PMID: 32845580; PubMed Central PMCID: PMC7461480.
119. Jdiaa SS, Mansour R, El Alayli A, Gautam A, Thomas P, Mustafa RA. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol.* enero de 2022;35(1):69-85. doi:10.1007/s40620-021-01206-8 PubMed PMID: 35013985; PubMed Central PMCID: PMC8747880.
120. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 25 de junio de 2020;58(7):1021-8. doi:10.1515/cclm-2020-0369 PubMed PMID: 32286245.
121. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* octubre de 2020;26(10):1636-43. doi:10.1038/s41591-020-1051-9 PubMed PMID: 32839624; PubMed Central PMCID: PMC7869028.
122. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* junio de 2020;7(6):998-1002. doi:10.1093/nsr/nwaa041 PubMed PMID: 34676125; PubMed Central PMCID: PMC7108005.
123. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living

-
- rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* diciembre de 2020;26(12):1622-9. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016 PubMed PMID: 32711058; PubMed Central PMCID: PMC7832079.
124. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 3 de diciembre de 2020;71(9):2459-68. doi:10.1093/cid/ciaa530 PubMed PMID: 32358954; PubMed Central PMCID: PMC7197596.
 125. Salinas-Aguirre JE, Sánchez-García C, Rodríguez-Sánchez R, Rodríguez-Muñoz L, Díaz-Castaño A, Bernal-Gómez R. [Clinical characteristics and comorbidities associated with mortality in patients with COVID-19 in Coahuila (Mexico)]. *Rev Clin Esp.* mayo de 2022;222(5):288-92. doi:10.1016/j.rce.2020.12.006 PubMed PMID: 33495654; PubMed Central PMCID: PMC7816557.
 126. Kondili E, Makris D, Georgopoulos D, Rovina N, Kotanidou A, Koutsoukou A. COVID-19 ARDS: Points to Be Considered in Mechanical Ventilation and Weaning. *J Pers Med.* 28 de octubre de 2021;11(11):1109. doi:10.3390/jpm11111109 PubMed PMID: 34834461; PubMed Central PMCID: PMC8618434.
 127. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 1 de mayo de 2020;368(6490):473-4. doi:10.1126/science.abb8925 PubMed PMID: 32303591.
 128. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* junio de 2020;7(6):e438-40. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9 PubMed PMID: 32407672; PubMed Central PMCID: PMC7213964.
 129. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* abril de 2020;18(4):844-7. doi:10.1111/jth.14768 PubMed PMID: 32073213; PubMed Central PMCID: PMC7166509.
 130. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* junio de 2020;20(6):656-7. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2 PubMed PMID: 32199493; PubMed Central PMCID: PMC7158902.
 131. Probst C, Bright S, Zhu Y, Kilian C, Buckley C, Ye Y, et al. The COVID-19 syndemic: a perfect storm for the life expectancy of the most disadvantaged Americans. *Int J Epidemiol.* 12 de abril de 2025;54(3):dyaf069. doi:10.1093/ije/dyaf069 PubMed PMID: 40405499; PubMed Central PMCID: PMC12098261.
 132. Yang BY, Barnard LM, Emert JM, Drucker C, Schwarcz L, Counts CR, et al. Clinical Characteristics of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

-
- Receiving Emergency Medical Services in King County, Washington. *JAMA Netw Open*. 8 de julio de 2020;3(7):e2014549. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14549
133. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 de mayo de 2020;323(20):2052-9. doi:10.1001/jama.2020.6775 PubMed PMID: 32320003; PubMed Central PMCID: PMC7177629.
 134. Nguyen TQT, Cho KA. Targeting immunosenescence and inflammaging: advancing longevity research. *Exp Mol Med*. septiembre de 2025;57(9):1881-92. doi:10.1038/s12276-025-01527-9 PubMed PMID: 40887496; PubMed Central PMCID: PMC12508447.
 135. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. diciembre de 2020;588(7837):315-20. doi:10.1038/s41586-020-2700-3
 136. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 30 de abril de 2020;130(4):304-9. doi:10.20452/pamw.15272 PubMed PMID: 32231171.
 137. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. septiembre de 2020;8(9):782-92. doi:10.1016/S2213-8587(20)30238-2 PubMed PMID: 32687793; PubMed Central PMCID: PMC7367664.
 138. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol*. 2021;43(3):383-99. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0203 PubMed PMID: 33836039; PubMed Central PMCID: PMC8428633.
 139. Halpin DMG, Vogelmeier CF, Agusti AA. COPD & COVID-19. *Arch Bronconeumol*. marzo de 2021;57(3):162-4. doi:10.1016/j.arbr.2021.01.004 PubMed PMID: 33994646; PubMed Central PMCID: PMC7945863.
 140. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. mayo de 2020;94:91-5. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017 PubMed PMID: 32173574; PubMed Central PMCID: PMC7194638.
 141. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. marzo de 2020;25(3):278-80. doi:10.1111/tmi.13383 PubMed PMID: 32052514; PubMed Central PMCID: PMC7169770.
 142. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 31 de marzo de 2020;368:m1295. doi:10.1136/bmj.m1295 PubMed PMID: 32234718.

143. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. agosto de 2021;160(2):454-65. doi:10.1016/j.chest.2021.04.002 PubMed PMID: 33857475; PubMed Central PMCID: PMC8056844.
144. Haileamlak A. The impact of COVID-19 on health and health systems. *Ethiop J Health Sci*. noviembre de 2021;31(6):1073-4. doi:10.4314/ejhs.v31i6.1 PubMed PMID: 35392335; PubMed Central PMCID: PMC8968362.
145. Garcia PJ, Alarcón A, Bayer A, Buss P, Guerra G, Ribeiro H, et al. COVID-19 Response in Latin America. *Am J Trop Med Hyg*. noviembre de 2020;103(5):1765-72. doi:10.4269/ajtmh.20-0765 PubMed PMID: 32940204; PubMed Central PMCID: PMC7646820.
146. Jones S, Moulton C, Swift S, Molyneux P, Black S, Mason N, et al. Association between delays to patient admission from the emergency department and all-cause 30-day mortality. *Emerg Med J*. marzo de 2022;39(3):168-73. doi:10.1136/emermed-2021-211572 PubMed PMID: 35042695.
147. The COVID-19 pandemic and health inequalities | Journal of Epidemiology & Community Health [Internet]. 2022 [citado 28 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://jech.bmj.com/content/74/11/964>
148. Barbosa TP, da Costa FBP, Ramos ACV, Berra TZ, Arroyo LH, Alves YM, et al. [COVID-19 morbidity and mortality associated with chronic disorders, healthcare services, and inequity: evidence for a syndemicMorbimortalidad por COVID-19 asociada a los problemas crónicos de salud, los servicios de salud y las inequidades: evidencia de sindemia]. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e6. doi:10.26633/RPSP.2022.6 PubMed PMID: 35350455; PubMed Central PMCID: PMC8956970.
149. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. 2023 [citado 10 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
150. García León ML, Bautista Carbajal P, Ángel Ambrocio AH, Valadez González Y, Vásquez Martínez LM, Morales Fernández JA, et al. Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. *Acta médica Grupo Ángeles* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 26 de octubre de 2025];19(3):445-56. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1870-72032021000300445&lng=es&nrm=iso&tlng=es
151. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2021 [citado 19 de octubre de 2024]. COVID-19 - Enfermedades infecciosas. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/covid-19/covid-19>

-
152. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica Española*. 1 de enero de 2021;221(1):55-61. doi:10.1016/j.rce.2020.03.001
153. Clinical management of COVID-19: Living guideline, 18 August 2023 [Internet]. [citado 19 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>
154. Dinc B, Kirca F, Aydogan S, Toyran A, Basyigit T, Omay I, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RT-PCR test results from a pandemic hospital according to demographic data. *Public Health*. septiembre de 2021;198:208-10. doi:10.1016/j.puhe.2021.07.041 PubMed PMID: 34481276; PubMed Central PMCID: PMC8332732.
155. Guidance for antigen testing for SARS-CoV-2 for healthcare providers testing individuals in the community [Internet]. 2022 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/115045>
156. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. junio de 2020;75(6):785-99. doi:10.1111/anae.15054 PubMed PMID: 32221970; PubMed Central PMCID: PMC7383579.
157. Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities [Internet]. 2021 [citado 19 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-lab-testing-2021.1-eng>
158. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. junio de 2020;52(6):1193-4. doi:10.1007/s11255-020-02451-9 PubMed PMID: 32222883; PubMed Central PMCID: PMC7103107.
159. Salud OM de la. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 13 enero del 2023 [Internet]. 2023 [citado 2 de marzo de 2025];WHO/2019-nCoV/clinical/2023.1. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/366513>
160. CDC. COVID-19 [Internet]. 2024 [citado 3 de marzo de 2025]. Tipos de tratamiento para el COVID-19. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/covid/treatment/index.html>
161. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 de febrero de 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436 PubMed PMID: 32678530; PubMed Central PMCID: PMC7383595.
162. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 5 de noviembre de 2020;383(19):1813-26. doi:10.1056/NEJMoa2007764 PubMed PMID: 32445440; PubMed Central PMCID: PMC7262788.

-
163. Flores ADB, Cornejo ADL, Vera LM, Espinoza ANG. Intervenciones de enfermería en la prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) en pacientes críticos hospitalizados. *Polo del Conocimiento*. 31 de agosto de 2025;10(8):2036-50. doi:10.23857/pc.v10i8.10266
164. GÜNER R, HASANOĞLU İ, AKTAŞ F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *Turk J Med Sci*. 21 de abril de 2020;50(3):571-7. doi:10.3906/sag-2004-146 PubMed PMID: 32293835; PubMed Central PMCID: PMC7195988.
165. Prevención y control de infecciones durante la atención sanitaria cuando se sospecha o se confirma la enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Internet]. 2021 [citado 5 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC-2021.1>
166. COVID Behaviors Dashboard. Johns Hopkins Center for Communication Programs [Internet]. 2021 [citado 11 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://ccp.jhu.edu/kap-covid/>
167. Global COVID-19 Vaccination Strategy in a Changing World: July 2022 update [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/global-covid-19-vaccination-strategy-in-a-changing-world--july-2022-update>
168. Solís Arce JS, Warren SS, Meriggi NF, Scacco A, McMurry N, Voors M, et al. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy in low- and middle-income countries. *Nat Med*. agosto de 2021;27(8):1385-94. doi:10.1038/s41591-021-01454-y PubMed PMID: 34272499; PubMed Central PMCID: PMC8363502.
169. Wang R, Wang J, Hu T, Zhou XH. Population-Level Effectiveness of COVID-19 Vaccination Program in the United States: Causal Analysis Based on Structural Nested Mean Model. *Vaccines (Basel)*. 5 de mayo de 2022;10(5):726. doi:10.3390/vaccines10050726 PubMed PMID: 35632481; PubMed Central PMCID: PMC9144931.
170. Campbell J, Kaur A, Gamino D, Benoit E, Amos B, Windsor L. Individual and structural determinants of COVID-19 vaccine uptake in a marginalized community in the United States. *Vaccine*. 7 de septiembre de 2023;41(39):5706-14. doi:10.1016/j.vaccine.2023.07.077 PubMed PMID: 37550145; PubMed Central PMCID: PMC10560547.
171. Instalación COVAX [Internet]. 2021 [citado 11 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.gavi.org/covax-facility>
172. COVAX: colaboración para un acceso equitativo mundial a las vacunas contra la COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 19 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator/covax>

173. VACUNACIÓN CONTRA EL COVID SERÁ VOLUNTARIA Y GRATUITA [Internet]. 2021 [citado 5 de junio de 2026]. Disponible en: https://www.minedu.gob.bo/index.php?option=com_content&view=article&id=4757:vacunacion-contr-el-covid-sera-voluntaria-y-gratuita&catid=182&Itemid=854
174. Llegaron a Bolivia 200 mil primeras dosis Sputnik V para reforzar el Plan Nacional de Vacunación – CANCELLERIA :: BOLIVIA [Internet]. 2021 [citado 5 de junio de 2026]. Disponible en: <https://cancilleria.gob.bo/mre/2021/04/20/5925/>
175. Bolivia recibe las primeras 228 mil dosis de vacunas COVID-19 a través del Mecanismo COVAX - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2021 [citado 16 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/21-3-2021-bolivia-recibe-primeras-228-mil-dosis-vacunas-covid-19-traves-mecanismo-covax>
176. Llega a Bolivia nuevo lote de vacunas COVID-19 a través de COVAX - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2021 [citado 19 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/26-5-2021-llega-bolivia-nuevo-lote-vacunas-covid-19-traves-covax>
177. Ito R, Maeda M, Takehara Y, Komori GD, Nishi Y, Kondo K, et al. An epidemiological evaluation of COVID-19 in La paz, Bolivia. J Infect Chemother. marzo de 2023;29(3):333-8. doi:10.1016/j.jiac.2022.12.009 PubMed PMID: 36577452; PubMed Central PMCID: PMC9789922.
178. Plan de Desarrollo Económico y Social (PDES) 2021-2025 de Bolivia | Observatorio Regional de Planificación para el Desarrollo [Internet]. 2021 [citado 16 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://observatorioplanificacion.cepal.org/es/planes/plan-de-desarrollo-economico-y-social-pdes-2021-2025-de-bolivia>
179. PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACION [Internet]. 2022 [citado 16 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://pai2.minsalud.gob.bo/ver_documentos_oficial
180. Bolivia recibió un cargamento de 150.000 dosis de la vacuna Sputnik V contra la COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 16 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.aa.com.tr/es/mundo/bolivia-recibi%C3%B3-un-cargamento-de-150000-dosis-de-la-vacuna-sputnik-v-contr-la-covid-19/2335023>
181. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia - COVID: VACUNACIÓN EN BOLIVIA LLEGA A 16.013.099 DOSIS APLICADAS, CASOS POSITIVOS DE HOY 30 Y ACUMULADO DE TOSFERINA 664 [Internet]. 2023 [citado 16 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://minsalud.gob.bo/7706-covid-vacunacion-en-bolivia-llega-a-16-013-099-dosis-aplicadas-casos-positivos-de-hoy-30-y-acumulado-de-tosferina-664>

182. Guidance for conducting a country COVID-19 intra-action review (IAR) [Internet]. 2020 [citado 16 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Country_IAR-2020.1
183. Limachi Choque JW, Verduguez Orellana A. Anticuerpos Anti SARS-CoV-2, Post-vacunación en Cochabamba, Bolivia. GMB. 30 de junio de 2022;45(1):29-35. doi:10.47993/gmb.v45i1.382
184. Sánchez Molina AA, Murillo Garza A, Sánchez Molina AA, Murillo Garza A. Enfoques metodológicos en la investigación histórica: cuantitativa, cualitativa y comparativa. Debates por la historia. diciembre de 2021;9(2):147-81. doi:10.54167/debates-por-la-historia.v9i2.792
185. Murillo Naranjo M, Cejas M, Liccioni E, Aldaz S, Venegas-Alvarez G. ENFOQUE CUANTITATIVO y CUALITATIVO: Una mirada de los métodos mixtos. 2023.
186. Soto A, Cvetkovich A, Soto A, Cvetkovich A. Estudios de casos y controles. Revista de la Facultad de Medicina Humana. enero de 2020;20(1):138-43. doi:10.25176/rfmh.v20i1.2555
187. 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. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. octubre de 2021;38(4):501-11. doi:10.17843/rpmesp.2021.384.8890
188. Figueredo B, Samudio M, Fretes F, Delgado R, Ibarra D, Pederzani M, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 en un centro universitario de Paraguay. Revista chilena de infectología. junio de 2023;40(3):257-64. doi:10.4067/s0716-10182023000300257
189. 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. 22 de mayo de 2020;369:m1966. doi:10.1136/bmj.m1966 PubMed PMID: 32444366; PubMed Central PMCID: PMC7243801.
190. Tizazu AM, Mengist HM, Demeke G. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19. Immun Ageing. 11 de noviembre de 2022;19(1):53. doi:10.1186/s12979-022-00309-5 PubMed PMID: 36369012; PubMed Central PMCID: PMC9650172.
191. Witkowski JM, Fulop T, Bryl E. Immunosenescence and COVID-19. Mech Ageing Dev. junio de 2022;204:111672. doi:10.1016/j.mad.2022.111672 PubMed PMID: 35378106; PubMed Central PMCID: PMC8975602.

-
192. Brooke RT, Fahy GM. Reversing immunosenescence for prevention of COVID-19. *Aging* (Albany NY). 28 de junio de 2020;12(12):11161-2. doi:10.18632/aging.103636 PubMed PMID: 32597792; PubMed Central PMCID: PMC7343453.
193. Artborg A, Caldinelli A, Wijkström J, Nowak A, Forede M, Stendahl M, et al. Risk factors for COVID-19 hospitalization and mortality in patients with chronic kidney disease: a nationwide cohort study. *Clin Kidney J.* enero de 2024;17(1):sfad283. doi:10.1093/ckj/sfad283 PubMed PMID: 38186903; PubMed Central PMCID: PMC10768790.
194. Khatri M, Charytan DM, Parnia S, Petrilli CM, Michael J, Liu D, et al. Outcomes among Hospitalized Chronic Kidney Disease Patients with COVID-19. *Kidney360.* 29 de julio de 2021;2(7):1107-14. doi:10.34067/KID.0006852020 PubMed PMID: 35368350; PubMed Central PMCID: PMC8786103.
195. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 21 de agosto de 2021;21(1):855. doi:10.1186/s12879-021-06536-3 PubMed PMID: 34418980; PubMed Central PMCID: PMC8380115.
196. Bruin S de, Bos LD, Roon MA van, Boer AMT de, Schuurman AR, Koel-Simmelinck MJA, et al. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. *eBioMedicine.* 1 de mayo de 2021;67. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103378 PubMed PMID: 34000622.
197. Péterfi A, Mészáros Á, Szarvas Z, Péntes M, Fekete M, Fehér Á, et al. Comorbidities and increased mortality of COVID-19 among the elderly: A systematic review. *Physiol Int.* 16 de junio de 2022;109(2):163-76. doi:10.1556/2060.2022.00206 PubMed PMID: 35575986.
198. GRIMA P, GUIDO M, ZIZZA A. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 mortality in a non-Intensive Care Unit. *J Prev Med Hyg.* 16 de mayo de 2023;64(1):E3-8. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.1.2828 PubMed PMID: 37293451; PubMed Central PMCID: PMC10246617.
199. Martos-Benítez FD, Soler-Morejón CD, García-del Barco D. Chronic comorbidities and clinical outcomes in patients with and without COVID-19: a large population-based study using national administrative healthcare open data of Mexico. *Intern Emerg Med.* 2021;16(6):1507-17. doi:10.1007/s11739-020-02597-5 PubMed PMID: 33411264; PubMed Central PMCID: PMC7788175.
200. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* mayo de 2020;97(5):829-38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005 PubMed PMID: 32247631; PubMed Central PMCID: PMC7110296.
201. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* agosto

-
- de 2020;584(7821):430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4 PubMed PMID: 32640463; PubMed Central PMCID: PMC7611074.
202. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet Global Health*. 1 de agosto de 2020;8(8):e1003-17. doi:10.1016/S2214-109X(20)30264-3 PubMed PMID: 32553130.
 203. Haque OI, Shameem M, Hashim W. Secondary infections in critically ill patients with COVID-19: A retrospective single-center study. *Lung India*. 2023;40(3):210-4. doi:10.4103/lungindia.lungindia_293_22 PubMed PMID: 37148017; PubMed Central PMCID: PMC10298817.
 204. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, Belkebir S, Rajhans P, Zand F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *Am J Infect Control*. abril de 2020;48(4):423-32. doi:10.1016/j.ajic.2019.08.023 PubMed PMID: 31676155.
 205. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. febrero de 2021;590(7844):140-5. doi:10.1038/s41586-020-2918-0 PubMed PMID: 33137809.
 206. OPS dona a Bolivia 40 toneladas de oxígeno medicinal para beneficiar a hospitales de Cochabamba, Tarija, Oruro y la región del Chaco - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2021 [citado 13 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/14-6-2021-ops-dona-bolivia-40-toneladas-oxigeno-medicinal-para-beneficiar-hospitales>
 207. Nick Andrews NA, Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Duración de la protección contra la enfermedad leve y grave mediante las vacunas contra la COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(4):340-50. doi:10.1056/NEJMoa2115481 - Buscar con Google [Internet]. 2022 [citado 16 de agosto de 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35021002/> doi:10.1056/NEJMoa2115481.
 208. Feikin D. Duración de la efectividad de las vacunas contra la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19: resultados de una revisión sistemática y metarregresión. [Internet]. 2022 [citado 16 de agosto de 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35202601/> doi:10.1016/S0140-6736
 209. McNamara LA, Wiegand RE, Burke RM, Sharma AJ, Sheppard M, Adjemian J, et al. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data. *The Lancet*. 8 de enero de 2022;399(10320):152-60. doi:10.1016/S0140-6736(21)02226-1 PubMed PMID: 34741818.

-
210. Mark W. Tenforde MD, Samantha M. Olson MPH, Wesley H. Self MD, H. Keipp Talbot MD, Christopher J. Lindsell P, Jay S. Steingrub MD, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥ 65 Years — United States, January–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70. doi:10.15585/mmwr.mm7018e1
211. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 31 de diciembre de 2020;383(27):2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577
212. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 4 de febrero de 2021;384(5):403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389
213. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med.* 22 de julio de 2021;385(4):320-9. doi:10.1056/NEJMoa2107058
214. Donato F, Pilotto A, Focà E, Tresoldi M, Tonoli A, Perani C, et al. The impact of time since SARS-Cov-2 vaccination, age, sex and comorbidities on COVID-19 outcome in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Vaccine.* 19 de marzo de 2024;42(8):1863-7. doi:10.1016/j.vaccine.2024.02.003 PubMed PMID: 38355322.
215. Dietz LL, Juhl AK, Søgaaard OS, Reekie J, Nielsen H, Johansen IS, et al. Impact of age and comorbidities on SARS-CoV-2 vaccine-induced T cell immunity. *Commun Med (Lond).* 24 de abril de 2023;3(1):58. doi:10.1038/s43856-023-00277-x PubMed PMID: 37095240; PubMed Central PMCID: PMC10124939.
216. Malignac M, Besseiche A, Cloppet-Fontaine A, Sadeg MO, Jafarbay J, Gourdon M, et al. COVID-19 vaccine safety and effectiveness at 3 months in institutionalized old people. *BMC Geriatrics.* 23 de diciembre de 2024;24(1):1032. doi:10.1186/s12877-024-05609-7
217. Mallah N, Pardo-Seco J, López-Pérez LR, González-Pérez JM, Rosón B, Otero-Barrós MT, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccine booster in the general population and in subjects with comorbidities. A population-based study in Spain. *Environ Res.* diciembre de 2022;215(Pt 2):114252. doi:10.1016/j.envres.2022.114252 PubMed PMID: 36096168; PubMed Central PMCID: PMC9462926.
218. Kwetkat A, Heppner HJ. Comorbidities in the Elderly and Their Possible Influence on Vaccine Response. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr.* 2020;43:73-85. doi:10.1159/000504491 PubMed PMID: 32305984.

A. Anexo: Ficha de recolección de la información

Figura A.1. Ficha de recolección de información.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Nombre completo:				Código			
Edad:		<20 años	20 a 39 años	40 a 49 años	50 a 59 años	> 60 años	
Sexo:	M		F				
Fecha de internación:				Fecha de alta o óbito:			
Días de internación				Internación UCI:	SI	NO	
Ola COVID:	1ra ola	2da ola	3ra ola	4ta ola	5ta ola	6ta ola	
Paciente referido:	SI		NO				
Fecha de inicio de síntomas:				Días de evolución clínica hasta la consulta:			
Medicación previa:	SI		NO				
Síntomas:							
Disnea		Odinofagia		Diarrea		Alteración de la conciencia	
Fiebre		Astenia		Escalofríos		Dolor abdominal	
Tos		Expectoración		Hiporexia		Edema Miembro inferior	
Malestar general		Rinorrea		Disgeusia		Adinamia	
Mioartralgia		Dolor Dorsal		Nauseas		Dolor Torácico	
Cefalea		Anosmia		Vómitos		Diaforesis	
Comorbilidad :	SI		NO				
Hipertensión arterial		Cáncer		Enfermedad renal crónica		Artritis reumatoidea	
Diabetes Mellitus		Enfermedad cardíaca		Chagas		Asma	
Obesidad							
IAAS	SI		NO		Condición de egreso	Alta médica	Fallecido

Fuente: Elaboración propia

B. Anexo: Ficha epidemiológica COVID – 19

Figura B.1. Ficha epidemiológica COVID-19.

ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

FICHA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE COVID-19

1. DATOS DEL ESTABLECIMIENTO NOTIFICADOR

Establecimiento de Salud : Cód. Estab. : Red de Salud :
 Departamento : Municipio :
 Subsector: Público ☐ Seguridad Social: ☐ Privado ☐ Otro: ☐
 Fecha de Notificación : Sem Epidemiológica : Caso identificado por búsqueda activa : No ☐ Si ☐

2. IDENTIFICACIÓN DEL CASOPACIENTE

Nº Carnet de Identidad/ Cédula de extranjero/Pasaporte : Fecha de Nacimiento :/...../..... Edad:
 Nombres y Apellidos : Sexo: F ☐ M ☐ Identificación Étnica:
 País de procedencia: Residencia actual: Departamento : Municipio :
 Calle : Zona : N° : Teléfono :
 Si es menor de edad, nombre del padre/madre o apoderado : Teléfono :

3. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

Ocupación: Personal de Salud ☐ Personal de Laboratorio ☐ Trabajador de la Prensa ☐ FFAA ☐ Policía ☐ Otro ☐
 Tuvo contacto con un caso de COVID-19: NO ☐ SI ☐ Fecha de contacto :/...../.....
 ¿Fue vacunado contra COVID-19? NO ☐ SI ☐
 Fecha última dosis recibida :/...../.....
 Fue diagnosticado por COVID-19 anteriormente: NO ☐ SI ☐ Fecha :/...../.....
 Lugar probable de infección: País: Departamento : Municipio : Ciudad/localidad :

4. DATOS CLÍNICOS

Asintomático ☐ Sintomático ☐ Fecha de inicio de síntomas :/...../.....
 Tos seca ☐ Fiebre ☐ Malestar General ☐ Cefalea ☐ Dificultad Respiratoria ☐ Mialgias ☐ Dolor de garganta ☐
 Pérdida y/o disminución del sentido del olfato ☐ Pérdida y/o disminución del sentido del gusto ☐ Otros ☐
 Estado actual del paciente (al momento de la notificación): Leve ☐ Grave ☐ Fallecido ☐ Fecha de defunción :/...../.....
 Diagnóstico clínico: Síndrome Gripal/IRA/Bronquitis ☐ IRAG/Neumonía ☐ Otro especificar:

5. DATOS EN CASO DE HOSPITALIZACIÓN Y/O AISLAMIENTO

Ambulatorio ☐ Internado ☐ Lugar de Aislamiento : Fecha de aislamiento :/...../.....
 Fecha de internación :/...../..... Establecimiento de salud de internación :
 Ventilación mecánica: NO ☐ SI ☐ Terapia Intensiva: NO ☐ SI ☐ Fecha de ingreso a UTI :/...../.....

6. ENFERMEDADES DE BASE O CONDICIONES DE RIESGO

Presenta ☐ No presenta ☐
 Hipertensión Arterial ☐ Obesidad ☐ Diabetes ☐ Embarazo ☐ Enfermedad Oncológica ☐
 Enfermedad cardíaca ☐ Enfermedad respiratoria ☐ Enfermedad Renal Crónica ☐ Otro: ☐

7. DATOS DE PERSONAS CON LAS QUE EL CASO SOSPECHOSO ESTUVO EN CONTACTO ESTRECHO

Nombre y apellidos	Relación	Edad	Teléfono	Dirección	Fecha de contacto	Lugar de contacto

8. LABORATORIO

Se tomó muestra para Laboratorio: SI ☐ NO ☐ Tipo de muestra: Aspirado ☐ Hisopado Nasofaríngeo ☐ Hisopado Combinado ☐ Otra ☐
 Nombre de Lab. que procesará la muestra : Fecha de toma de muestra :/...../..... Fecha de envío :/...../.....
 Observaciones :

RESULTADO

Método de Diagnóstico: RT-PCR en tiempo Real ☐ RT-PCR GENEXPERT ☐ Prueba Antigénica ☐
 Resultado de Laboratorio: Positivo ☐ Negativo ☐ Fecha :/...../.....

9. DATOS DEL PERSONAL QUE NOTIFICA

Nombre y Apellido : Tel. cel. :

Este formulario tiene el carácter de declaración jurada que realiza el personal de salud, contiene información sujeta a vigilancia epidemiológica, por esta razón debe ser llenada correctamente en las secciones necesarias y enviadas oportunamente

Firma y sello _____ Sello del EESS _____

Fuente: SNIS-Ve (Ministerio de Salud – Bolivia)

C. Anexo: Acta comité de Ética en la investigación clínica

Figura C.1. Acta comité de ética.

CAJA NACIONAL DE SALUD
OFICINA CENTRAL: LA PAZ, (BOLIVIA) APARTADO 697 - CABLES Y TELEGRAMAS "CASEGURAL"

Form. O&M. 1

ACTA DE RESOLUCIÓN COMITÉ ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

REPARTICIÓN: 1. NUEVO ESTUDIO CITE:

TÍTULO DEL TRABAJO: Análisis de los factores asociados a letalidad por COVID 19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Obrero N°3, 2020 – 2023. Tesis doctoral

FECHA DE PRESENTACIÓN: 05/11/2025

AUTOR: Dra. Deisy Ugarte Coronel

TUTORA: PhD Arletta Rocio Añez Valdez

2. MIEMBROS DEL COMITÉ QUE PARTICIPARON EN LA EVALUACIÓN
De acuerdo a acta del comité de fecha: 07 de Noviembre 2025, en el que participaron:

- 1.- Dr. Ronald Brouset
- 2.- Dr. Freddy España
- 3.- Dra. Daniela Cortez
- 4.- Dr. Juan Carlos Ayala
- 5.- Dra. Mariela Zábala
- 6.- Dra. Ana Rivera Bustos
- 7.- Dra. María René Berdeja

3. DOCUMENTOS RECIBIDOS POR EL COMITÉ:
Solicitud de autorización de publicación
Tesis impresa en formato PDF

4. CONSIDERANDO QUE:

- 1.- Los investigadores cuentan con la experiencia y formación para este tipo de estudio
- 2.- La metodología utilizada es apropiada para el tipo de estudio, de acuerdo al rigor científico
- 3.- El artículo resguarda la seguridad y bienestar de los participantes
- 4.- El artículo es pertinente y de valor social

RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

Esta Tesis cuenta con la opinión favorable para su publicación de acuerdo al Acta de reunión de fecha 07/noviembre/2025


 Dra. Ana Rivera Bustos
 JEFATURA REGIONAL DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
 COM. REGIONAL SANTA CRUZ

REGIONAL SANTA CRUZ - Calle Ballivián N° 437 - Teléfono Central: 337-0708 - Fax: 334-0442

Fuente: Jefatura de docencia Hospital Obrero N°3