

Características clínico-epidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un hospital de referencia en Paraguay entre enero de 2021 a julio de 2022

Clinical and epidemiological characteristics of patients who died from COVID-19 in a referral hospital in Paraguay between January 2021 and July 2022

Dora Montiel¹ , Margarita Samudio² , Estela Torres¹ , Magali Jarolin¹ , Verónica Taboada¹ , Luis Sánchez¹ 

¹Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

²Universidad del Pacífico. Dirección de Investigación. Asunción, Paraguay

Cómo citar/How cite:

Montiel D, Samudio M, Torres E, Jarolin M, Taboada V, Sánchez L. Características clínico-epidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un hospital de referencia en Paraguay entre enero de 2021 a julio de 2022. Rev. cient. cienc. salud 2023; 5: e5101.

Fecha de recepción: 01/07/2022
Fecha de aceptación: 20/09/2022

Autor correspondiente:

Dora Montiel
E-mail: dradoramontiel@hotmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una [Licencia Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

RESUMEN

Introducción. La pandemia por COVID-19 desde su inicio hasta el 13 de agosto de 2022, ha causado 19.478 muertes en Paraguay, con una tasa de letalidad de 2,78%. El objetivo del estudio es comparar las características de los pacientes fallecidos por COVID-19 en dos años, enero-diciembre, 2021 y enero-julio 2022. **Material y Método.** Estudio analítico retrospectivo de corte transversal de pacientes adultos y pediátricos fallecidos por COVID-19 confirmados por RT-PCR en hisopados nasofaríngeos que estaban internados en el área respiratoria del Hospital Nacional de Itauguá. **Resultados.** De 5265 pacientes internados con COVID-19, fallecieron 1512, siendo la letalidad global de 28,7%, en el 2021 fue 26,3% (1164/4423) y 41,3% (348/842) en el 2022. Hubo mayor porcentaje de varones (53,6%) entre los fallecidos, significativamente mayor ($p=0.045$) en el 2022 (58,3%) que en el 2021 (52,2%). El 69% de los fallecidos eran mayores de 60 años en el 2022 y 48,3% en 2021. El 79,2% de los pacientes tenía algún factor de riesgo, que fue mayor en el 2022 (84,3%) que en el 2021 (77,7%), sobre todo, HTA (54,3% vs 42,2%), cardiopatía (15,8% vs 9,7%), ERC (14,4% vs 5,4%), EPOC (11,5% vs 5,4%), inmunodeficiencia (6,3% vs 2,5%) y enfermedad neurológica (3,4% vs 1,5%). La necesidad de ARM fue significativamente ($p < 0,001$) mayor en el 2022 (50,3%) que en el 2021 (31,1%). **Conclusión.** Se observó una letalidad global elevada en un hospital de referencia en Paraguay con los predictores de mortalidad similares a lo reportado a nivel mundial.

Palabras clave: mortalidad; COVID-19; factores de riesgo

ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic from its beginning until August 13, 2022, has caused 19,478 deaths in Paraguay with a fatality rate of 2.78%. The objective of the study is to compare the characteristics of patients who died from COVID-19 in two years, January-December 2021 and January-July 2022. **Material and Method.** A retrospective cross-sectional analytical study of adult and pediatric patients who died from COVID-19 hospitalized in the respiratory area of the hospital. The patients were confirmed by RT-PCR in nasopharyngeal swabs. **Results.** Out of 5265 patients hospitalized with COVID-19, 1512 died, yielding an overall lethality rate of 28.7%, in 2021 was 26.3% (1164/4423) and 41.3% (348/842) in 2022. There was a higher percentage of men (53, 6%) among the deceased, significantly higher ($p=0.045$) in 2022 (58.3%) than in 2021 (52.2%); 69% of the deceased were over 60 years of age in 2022 and 48.3% in 2021; 79.2% of the patients had some risk factor, significantly higher in 2022 (84.3%) than in 2021 (77.7%), especially in AHT (54.3% vs 42.2%), heart disease (15.8% vs 9.7%), CKD (14.4% vs 5.4%), COPD (11.5% vs 5.4%), immunodeficiency (6.3% vs 2.5%) and neurological disease (3.4% vs 1.5%). The need for MRA was significantly ($p < 0.001$) higher in 2022 (50.3%) than in 2021 (31.1%). **Conclusion.** A high global lethality rate was observed in a reference hospital in Paraguay with mortality predictors similar to those reported worldwide.

Key words: mortality; COVID-19; risk factor.

INTRODUCCIÓN

La alta tasa de mortalidad producida por la infección por SARS-CoV-2, continúa siendo un problema de salud pública en todo el mundo. Hasta el 23/8/2022, el total de muertes por COVID-19 es de 6.446.547 en todo el mundo (tasa de letalidad 1,1%)⁽¹⁾. En el Paraguay hasta el 21/8/22 se registraron 715.162 casos de COVID-19 y 19.478 muertes, siendo la letalidad de 2,78%⁽¹⁾.

Entre los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 se encuentran la edad mayor a 60 años, el sexo masculino, la presencia de comorbilidades como el sobrepeso, la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión, las cardiopatías⁽²⁻¹⁰⁾.

El objetivo del estudio es comparar las características demográficas y los factores de riesgo de muerte en pacientes fallecidos por COVID-19 internados en el Hospital Nacional en los dos últimos años, 2021 y 2022.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal de pacientes, adultos y niños internados en el área respiratoria del Hospital Nacional, fallecidos por COVID-19 en el periodo enero 2021- julio 2022. La infección por SARS-CoV-2 fue confirmada por RT-PCR en hisopados nasofaríngeos. Se excluyeron los pacientes con cuadros respiratorios con otros diagnósticos.

Se utilizaron los informes de vigilancia epidemiológica de mortalidad por COVID-19 del Hospital Nacional. Las variables analizadas fueron las características sociodemográficas (edad, sexo, procedencia y personal de salud) y los predictores de mortalidad (comorbilidad, admisión en UCI y necesidad de ARM).

Análisis estadístico

Los datos fueron cargados en una planilla electrónica Excel y analizados con el programa EPI-INFO, 2007 (CDC, Atlanta). Se utilizó estadística descriptiva, calculando las frecuencias y porcentaje para las variables cualitativas. Para comparar las características de los pacientes entre los dos años, se utilizó la prueba del chi cuadrado, con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher, según corresponda. En todos los casos se consideró un valor $p < 0,05$ como significativo.

Asuntos Éticos

Se respetaron todas las cuestiones éticas mencionadas en la Declaración de Helsinki que involucra seres humanos. La identidad de los pacientes fue codificada para garantizar la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

Se internaron en el Hospital Nacional, 5265 pacientes con COVID-19 desde enero de 2021 a julio de 2022; 4423 en el 2021 y 842 en 2022. En el año 2021, se internaron 3.148 en la sala de respiratorio del Hospital Nacional y 1275 en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Hasta julio de 2022, se internaron en sala 655 pacientes y 187 en la UCI. La letalidad fue de 28,7% ($n=1512$), significativamente mayor en el 2022, con 41,3% (348/842) que en el 2021, que registró 26,3% (1164/4423). Ver Tabla 1.

Tabla 1. Letalidad por covid-19

Hospitalizados	Total	2021	Hasta julio de 2022	Valor p	OR (IC95%)
UCI*	1462	1275 (28,8%)	187 (22,2%)	<0,001	1,42 (1,19-1,69)
En sala	3803	3148 (71,2%)	655 (77,8%)		
Letalidad	1512/5265 (28,7%)	1164/4423 (26,3%)	348/842 (41,3%)	<0,001	1,97 (1,69-2,29)

*UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Hubo mayor porcentaje de varones (53,6%) entre los fallecidos, significativamente mayor ($p=0.045$) en el 2022 (58,3%) que en el 2021 (52,2%). Fallecieron 24 profesionales de la salud en el 2021 (2,1%) y ninguno en el 2022. El 53% de los internados eran adultos mayores de 60 años, significativamente mayor ($p<0,001$) en el 2022 (69%) que en 2021 (48,3%), el 57,8% de los pacientes eran del departamento Central, 60% en el 2021 y 50,6% en el 2022, la diferencia fue significativa ($p=0,003$). Ver Tabla 2.

Tabla 2. Características sociodemográficas de pacientes con COVID-19 fallecidos en el Hospital Nacional periodo enero 2021- julio 2022.

Características	Año 2021 (n=1164)	Año 2022 (n=348)	Total n= 1512	Valor p
Sexo				0,045
Masculino	608 (52.2%)	203 (58.3%)	811 (53.6%)	
Femenino	556 (47.8%)	145 (41.7%)	701 (46.4%)	
Personal de salud (n=1475)				0,006
SI	24 (2.1%)	0	24 (1.6%)	
NO	1103 (97.9%)	348 (100.0%)	1451	
Rango de edad				<0,001
< 1	4 (0.3%)	8 (2.3%)	12 (0.8%)	
1 a 4	3 (0.3%)	3 (0.9%)	6 (0.4%)	
5 a 14	3 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (0.3%)	
15 a 19	3 (0.3%)	2 (0.6%)	5 (0.3%)	
20 a 39	157 (13.5%)	17 (4.9%)	174 (11.5%)	
40 a 49	179 (15.4%)	20 (5.7%)	199 (13.2%)	
50 a 59	253 (21.7%)	57 (16.4%)	310 (20.5%)	
≥60	562 (48.3%)	240 (69.0%)	802 (53.0%)	
Departamento				0,003
Central	698 (60.0%)	176 (50.6%)	874 (57.8%)	
Paraguarí	67 (5.8%)	24 (6.9%)	91 (6.0%)	
Cordillera	60 (5.2%)	30 (8.6%)	90 (6.0%)	
Caaguazú	71 (6.1%)	19 (5.5%)	90 (6.0%)	
Asunción	51 (4.4%)	17 (4.9%)	68 (4.5%)	
San Pedro	35 (3.0%)	14 (4.0%)	49 (3.2%)	
Guaira	47 (4.0%)	11 (3.2%)	58 (3.8%)	
Alto Paraná	10 (0.9%)	9 (2.6%)	19 (1.3%)	
Amambay	12 (1.0%)	4 (1.1%)	16 (1.1%)	
Caazapá	32 (2.7%)	8 (2.3%)	40 (2.6%)	
Itapúa	24 (2.1%)	5 (1.4%)	29 (1.9%)	
Concepción	13 (1.1%)	9 (2.6%)	22 (1.5%)	
Presidente Hayes	10 (0.9%)	9 (2.6%)	19 (1.3%)	
Canindeyú	10 (0.9%)	5 (1.4%)	15 (1.0%)	
Misiones	8 (0.7%)	6 (1.7%)	14 (0.9%)	
Ñeembucú	7 (0.6%)	0	7 (0.5%)	
Boquerón	5 (0.4%)	0	5 (0.3%)	
Alto Paraguay	2 (0.2%)	2 (0.6%)	4 (0.3%)	

El 79,2% de los pacientes tenía algún factor de riesgo, siendo mayor en el 2022 (84,3%) que en el 2021 (77,7%), sobre todo en HTA (54,3% vs 42,2%), cardiopatía (15,8% vs 9,7%), ERC (enfermedad renal crónica) (14,4% vs 5,4%), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (11,5% vs 5,4%), inmunodeficiencia (6,3% vs 2,5%) y enfermedad neurológica (3,4% vs 1,5%). La necesidad de ARM (asistencia respiratoria mecánica) fue significativamente ($p < 0,001$) mayor en el 2022 (50,3%) que en el 2021 (31,1%). Ver Tabla 3

Tabla 3. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Factor de riesgo	Año 2021 n=1164	Año 2022 n=348	Total n= 1512	Valor p
Algún factor de riesgo (n=1487)				0,026
Si	890 (77.7%)	285 (84.3%)	1175 (79.2%)	
No	255 (22.3%)	57 (16.7%)	312 (21.0%)	
Comorbilidad				
HTA	491 (42,2%)	189 (54,3%)	680 (45%)	<0,001
Obesidad	363 (31,2%)	70 (20%)	433 (28,6%)	<0,001
DM	264 (22,7%)	88 (25,3%)	352 (23,2%)	0,313

Cardiopatía	113 (9,7%)	55 (15,8%)	168 (11,1%)	0,001
ERC*	63 (5,4%)	50 (14,4%)	113 (7,5%)	<0,001
EPOC**	63 (5,4%)	40 (11,5%)	103 (6,8%)	<0,001
Asma	47 (4%)	18 (5,2%)	65 (4,3%)	0,360
Inmunodeficiencia	29 (2,5%)	22 (6,3%)	51 (3,4%)	0,001
Enfermedad neurológica	17 (1,5%)	12 (3,4%)	29 (1,9)	0,018
Gestante	10 (0,1%)	1 (0,3%)	11 (0,7%)	0,271
UCI*** (n=1482)				0,235
Si	779 (66,9%)	224 (70,4%)	1003 (67,7%)	
No	385 (33,1%)	94 (29,6%)	479 (32,3%)	
ARM****				<0,001
Si	362 (31.1%)	175 (50.3%)	537 (35.5%)	
No	407 (35.0%)	120 (34.5%)	527 (34.9%)	

*ERC enfermedad renal crónica

**EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica

***UCI unidad de cuidados intensivos

****ARM asistencia respiratoria mecánica

DISCUSIÓN

En el presente estudio se presentan las características clínico-epidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un hospital de referencia en Paraguay entre enero de 2021 a julio de 2022. Se observó una letalidad muy alta, mayor en el 2022 (41%) que en el 2021 (26%), debido probablemente al hecho de que los pacientes internados presentaban mayor gravedad en el momento de la internación. En el 2021 se internaban a todos los pacientes sin un filtro definido, sin embargo, en el 2022 el manejo de los pacientes menos graves era en forma ambulatoria.

La mortalidad mayor en el año 2022 pudiera estar también relacionada con la variante omicron. La variante omicron se identificó a mediados de noviembre de 2021 y rápidamente se convirtió en la variante dominante en gran parte de Europa y América del Norte a fines de diciembre de 2021⁽¹⁰⁾, esta variante comenzó a circular en nuestro país en diciembre 2021. La variante omicron se ha asociado con una enfermedad grave y muerte considerables, ya que el 15 % de los pacientes ingresados en el hospital con la variante omicron (vacunados y no vacunados) progresaron a ventilación mecánica invasiva y el 7 % murió en el hospital, de acuerdo al estudio realizado por Luring AS et al.⁽¹¹⁾.

Los factores de riesgo de gravedad y muerte han sido ampliamente estudiados y se ratifican en este estudio. Entre los casos fatales, hubo mayoría de varones, edad mayor de 60 años y con comorbilidades. Las siguientes comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatías, enfermedad renal crónica han sido asociados con la mortalidad por diversos investigadores⁽²⁻⁵⁾. A nivel nacional las comorbilidades principales presentadas por los pacientes fallecidos por COVID-19 fueron la cardiopatía, diabetes, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, enfermedad neurológica, obesidad e inmunosupresión⁽¹⁾.

En el Paraguay, desde los inicios de la pandemia hasta el 30/07/2022 se reportaron 710.890 casos confirmados de COVID-19, fallecidos 19.289 pacientes (tasa de letalidad TL=2,71%). De ellos se reportaron 34.054 (4,8%), profesionales de la salud con COVID-19, fallecieron 218 (0,6%)⁽¹⁾. En nuestro estudio, en el año 2021 fallecieron 24 profesionales de la salud (2,1%), ninguno en el año 2022, estos hallazgos probablemente estén relacionados con la vacunación contra el COVID-19 que fue obligatoria en este grupo. A nivel país la vacunación contra el virus SARS-COV-2 con el esquema completo es del 71,4% (83609) en los profesionales de la salud⁽¹⁾.

En el Paraguay, desde los inicios de la pandemia (marzo 2020) hasta el 22/08/2022, se reportaron 3.266 embarazadas con COVID-19 y 96 muertes maternas (2,9 %). De acuerdo a datos del Ministerio de salud, la mortalidad por COVID-19 en las embarazadas fue la principal causa de muerte materna a principios de la pandemia, posteriormente luego de la inmunización contra el virus SARS-COV-2 que se inició en junio 2021, la mortalidad por COVID-19 disminuyó en un 30%⁽¹²⁾. En nuestro estudio, en el año 2021, fallecieron 10 embarazadas (0,1%) y en el año 2022 una embarazada (0,3%). Estos hallazgos pudieran estar relacionados con la vacunación en este grupo pero no se pudo contar con la información sobre el estado de vacunación de las embarazadas fallecidas en nuestro estudio⁽¹⁾.

La embarazada con COVID-19, tiene mayor riesgo de resultados adversos y de mortalidad, comparado con las mujeres no embarazadas. Gurzenda S et al, reportaron en Brasil una frecuencia aumentada de muerte materna atribuida al COVID-19, sobre todo durante el puerperio, y fue dos veces más frecuente en las mujeres de raza negra que en las de raza blanca, la tasa de mortalidad hospitalaria fue de 8,3% (6,7% en mujeres blancas y 11,1% en mujeres negras⁽¹³⁾). En el estudio realizado por López et al en México⁽¹⁴⁾, el riesgo de mortalidad materna fue 3,24 veces mayor ($p < 0,01$) para las mujeres positivas en comparación con las negativas. El COVID-19 fue la principal causa de muerte materna desde julio de 2020 y explica más del 50% del total de muertes en 2021 en gestantes mexicanas⁽¹³⁾.

En un meta-análisis realizado por Kumar A et al⁽⁵⁾, la diabetes se asoció significativamente con la mortalidad por COVID-19 con un índice de probabilidad combinado de 1,90 (IC del 95 %: 1,37-2,64; $p < 0,01$). La diabetes también se asoció con COVID-19 grave con un cociente de probabilidades combinado de 2,75 (IC95 %: 2,09-3,62; $p < 0,01$). La explicación del porque la diabetes mellitus sería un factor de riesgo de gravedad y mortalidad, las razones serían que varios factores que frecuentemente están presentes en la diabetes mellitus contribuyan a este riesgo, como la edad avanzada, un estado pro inflamatorio e hipercoagulable, hiperglucemia y comorbilidades subyacentes (hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y obesidad). Los esteroides utilizados para el tratamiento del COVID-19 grave, pueden tener un impacto negativo específico en la diabetes misma, y dar lugar a un empeoramiento de la hiperglucemia a través de una mayor resistencia a la insulina y una función secretora reducida de las células β . El empeoramiento de la hiperglucemia puede, a su vez, afectar negativamente el curso de la COVID-19⁽⁵⁻⁷⁾. En nuestro estudio los pacientes fallecidos tenían como comorbilidad la diabetes mellitus después de la hipertensión y la obesidad.

El ingreso a la unidad de cuidados intensivos y estar en asistencia respiratoria mecánica también fueron factores de riesgo asociados a la mortalidad en los pacientes con COVID-19⁽²⁻³⁾. En nuestro estudio, 321 pacientes (31.1%) necesitaron internación en la UCI con asistencia respiratoria mecánica en el año 2021, y 175 pacientes (50,3%) en el año 2022, fue significativamente mayor ($<0,001$) en el año 2022. La explicación de estos hallazgos sería porque el COVID-19 se presentó sobre todo en pacientes no vacunados pero esta información no estaba disponible.

En el Paraguay, desde inicios de la pandemia hasta el 22/08/2022, fueron reportados 597 niños con COVID-19 (0-19 años), presentaron un síndrome Inflamatorio multisistémico pediátricos asociado a COVID-19 (SIMP) 196 niños (hasta SE 29/2022) y fallecieron 15 (TL= 6,3%). Los pacientes hospitalizados pediátricos representaron el 18% de los pacientes⁽¹⁾. Los pacientes pediátricos representaron un pequeño porcentaje de los casos de COVID-19 fallecidos en nuestro estudio. De los 24 niños internados en el año 2021, fallecieron 7 menores de 15 años. Alrededor del 90% de los pacientes pediátricos son diagnosticados como enfermedad asintomática, leve o moderada. Sin embargo, hasta un 6,7% de los casos pueden ser graves. Las formas graves de la enfermedad generalmente se observan en pacientes menores de 1 año de edad y pacientes que tienen enfermedades subyacentes. Los patrones epidemiológicos y clínicos de COVID-19 y los enfoques de tratamiento en pacientes pediátricos aún no están claros⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Si bien los niños se infectan con la misma facilidad que los adultos y tienen en general una enfermedad más leve, pueden presentar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica similar a la enfermedad de Kawasaki que puede conducir a la muerte, sin embargo, la mayoría de los niños que presentan este síndrome tienen un buen pronóstico⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

La pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 causante del COVID-19, causó y sigue causando una mortalidad significativa y consecuencias económicas en todo el mundo. Las vacunas contra el SARS-CoV-2 desarrolladas para controlar la pandemia, han demostrado presentar el efecto protector contra la infección y la enfermedad grave y con ello disminuir la mortalidad por esta causa⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. En el Paraguay se han vacunado contra el COVID-19 3.505.098 personas (47,67%)⁽¹⁹⁾. Las vacunas están disponibles y son de distribución gratuita en el Paraguay⁽¹⁹⁾.

Nuestro trabajo presenta limitaciones porque no se obtuvo el estado de vacunación contra el COVID-19 ni las dosis recibidas en los pacientes internados fallecidos. Sin embargo, es el primer trabajo que caracteriza una población importante de fallecidos en un hospital de referencia en Paraguay en el que se observó una letalidad global elevada con los predictores de mortalidad similares a lo reportado a nivel mundial.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Contribución de autores: Todos los autores participaron en la idea, en el diseño de la investigación, la recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final.

Financiamiento: el trabajo no recibió financiación externa

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sala de Situación Epidemiológica COVID-19 - DGVS. https://dqvs.mspbs.gov.py/files/boletines_covid19/SE45_2021_Boletin_Covid19.pdf
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1345-1355. [10.1001/jamainternmed.2020.3539](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539)
- 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.* 2021;72(9):e206-e214. [10.1093/cid/ciaa1012](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1012)
- Arulanandam B, Beladi H, ChakrGhaabarti A. COVID-19 mortality and the overweight: Cross-Country Evidence. *Public Health Pract (Oxf).* 2021;2(2100179):1-4. [10.1016/j.puhip.2021.100179](https://doi.org/10.1016/j.puhip.2021.100179)
- Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535-545. [10.1016/j.dsx.2020.04.044](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044)
- Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:649525. [10.3389/fendo.2021.649525](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649525)
- Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;37(2):e3377. [10.1002/dmrr.3377](https://doi.org/10.1002/dmrr.3377)
- Franchini M, Bongiovanni G, Cruciani M. Mortality from COVID-19. *Ann Ig.* 2021;33(5):521-523. [10.7416/ai.2021.2451](https://doi.org/10.7416/ai.2021.2451)
- Elliott J, Bodinier B, Whitaker M, Delpierre C, Vermeulen R, et al. COVID-19 mortality in the UK Biobank cohort: revisiting and evaluating risk factors. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(3):299-309. [10.1007/s10654-021-00722-y](https://doi.org/10.1007/s10654-021-00722-y)
- Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10. [10.1002/rmv.2146](https://doi.org/10.1002/rmv.2146).
- Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ.* 2022;376:e069761. [10.1136/bmj-2021-069761](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069761)
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Muertes maternas a causa de COVID-19 disminuyen 30%. 2022, abril; Paraguay. <https://www.mspbs.gov.py/portal/25199/muertes-maternas-a-causa-de-covid-19-disminuyen-30-.html>
- Gurzenda S, Castro MC. COVID-19 poses alarming pregnancy and postpartum mortality risk in Brazil. *EClinicalMedicine.* 2021;36:100917. [10.1016/j.eclinm.2021.100917](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100917)
- López-Rodríguez G, Galván M, Valencia ÓG. Comorbidities associated with maternal mortality from COVID-19 in Mexico. *Gac Med Mex.* 2021;157(6):599-603. [10.24875/GMM.M21000623](https://doi.org/10.24875/GMM.M21000623)
- Frenkel LD, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(1):8-15. [10.2500/aap.2021.42.200104](https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.200104)
- Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr.* 2021;17(4): 335-340. [10.1007/s12519-021-00435-y](https://doi.org/10.1007/s12519-021-00435-y)
- Mouffak S, Shubbar Q, Saleh E, El-Awady R. Recent advances in management of COVID-19: A review. *Biomed Pharmacother.* 2021; 143: 112107. [10.1016/j.biopha.2021.112107](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112107)
- Fathizadeh H, Afshar S, Masoudi MR, et al. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *Int J Biol Macromol.* 2021; 188: 740-750. [10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076)
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Plan de Vacunacion - COVID-19. <https://www.mspbs.gov.py/portal/26719/el-plan-de-vacunacion-contracovid-19-en-el-2023.html>