



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Características y diferencias entre  
los pacientes hospitalizados en  
tres momentos distintos durante  
la pandemia por SARS-COV-2**

**TESIS**

que para obtener el grado de

Especialista  
en

**Medicina Interna**

**PRESENTA**

Mercedes Aguilar Soto

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Moisés Mercado Atri

Facultad de Medicina



Ciudad de México, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Índice de contenido

1. ANTECEDENTES.....	3
Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2.....	3
Ciclo viral e infección de las células del huésped .....	4
Fisiopatología y cuadro clínico .....	4
Diagnóstico.....	5
Tratamiento farmacológico .....	8
Terapia con oxígeno y apoyo ventilatorio .....	14
Prevención y rol de las vacunas.....	16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
3. JUSTIFICACIÓN .....	18
4. OBJETIVOS.....	18
5. HIPÓTESIS .....	18
6. METODOLOGÍA.....	19
7. RESULTADOS.....	20
8. DISCUSIÓN.....	25
9. LIMITACIONES.....	28
10. AGRADECIMIENTOS .....	28
11. REFERENCIAS .....	29

# 1. ANTECEDENTES

## **Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2**

La primera vez que se describió la enfermedad producida por SARS-CoV-2, es decir, COVID-19, fue en diciembre del 2019 en la provincia de Wuhan en China. Se observó un cuadro de neumonía viral en un grupo de personas que tenían en común el haber acudido al mercado de comida Huanan. En ese momento, se denominó al virus causante como el “nuevo coronavirus” que más tarde sería secuenciado e identificado mejor como el virus SARS-CoV-2 (1).

Una vez que la pandemia comenzó a expandirse por el mundo en México se registraron los primeros casos en febrero del 2020. Fue el 24 de marzo de ese mismo año que se inició la fase 2 de la contingencia epidemiológica al registrarse los primeros contagios locales que consistió en la suspensión de algunas actividades económicas y congregaciones masivas, sugiriendo el aislamiento domiciliario de los pacientes que se consideraban de alto riesgo (mayores de 60 años, personas con diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares o pulmonares o inmunosupresión, así como las mujeres embarazadas) (2). Para el 30 de abril de ese mismo año los casos confirmados ascendían a 19,224 de los cuales se habían registrado 1,859 defunciones. En este momento se declaró la infección por SARS-CoV-2 como una emergencia nacional (3).

Desde el inicio de la pandemia se consideró prioritario encontrar los factores de riesgo para desarrollar infección grave, por lo que desde los primeros casos en China se hicieron reportes de las condiciones que parecían incrementar el riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva y que conferían una probabilidad mayor de morir (4). Un metaanálisis en China confirmó que algunos de los factores de riesgo más importantes para desarrollar enfermedad grave se encuentran la edad, ser hombre, la presencia de diabetes, hipertensión, enfermedades cardíacas y pulmonares previas (5).

Algunos otros reportes mencionaban la obesidad como un factor de riesgo para el desarrollo de neumonía grave por SARS-CoV-2, sin embargo, se ha visto que la mayoría de los pacientes que presentan un riesgo incrementado de requerir ventilación mecánica invasiva son aquellos pacientes con un IMC mayor o igual a 35 kg/m<sup>2</sup> (6) e incluso mayor a 40 kg/m<sup>2</sup> (7), es decir, obesidad grado II.

La alta prevalencia de estas comorbilidades en México, así como las carencias preexistentes del sistema de salud y que se acrecentaron durante la pandemia se vieron reflejadas en una alta mortalidad por SARS-CoV-2. Hasta el momento se han reportado 4 olas

de contagios y actualmente se encuentra en curso la 5ta ola. En México, se han contabilizado 6.09 millones de casos con 326,000 defunciones desde el inicio de la pandemia hasta el 5 de julio del 2022 (8).

### **Ciclo viral e infección de las células del huésped**

El virus se transmite de persona a persona mediante gotitas respiratorias y aerosoles. Una vez que el virus entra al cuerpo del huésped se une a los receptores extracelulares y se introduce en la célula mediante endocitosis o fusión con la membrana (9). Los coronavirus se conforman de 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike), M (membrana), E (envoltura) y N (nucleocápside). A su vez la proteína spike tiene 2 subunidades (S1 y S2); es la más importante para la penetración viral en las células (10).

Al igual que en el virus SARS-CoV, el virus SARS-CoV-2 también utiliza el receptor de enzima convertidora de angiotensina (ECA) que se encuentra ampliamente distribuido en el endotelio y en el epitelio alveolar. La unión a este receptor es mediada por la subunidad S1 de la proteína Spike. La afinidad con la que se une SARS-CoV-2 es alta y probablemente esto se relacione con la virulencia de distintas variantes (11).

Una vez dentro de la célula, el virus libera los contenidos virales y utiliza la maquinaria celular para llevar a cabo la síntesis de nuevo RNA y de nuevas proteínas conformacionales. Finalmente se forman nuevas partículas virales que son liberadas hacia la circulación para volver a unirse a nuevas células tanto del endotelio como del epitelio alveolar pulmonar y finalmente salir del huésped mediante gotitas y aerosoles para ser transmitido a otros seres humanos (7).

### **Fisiopatología y cuadro clínico**

Existen distintas fases de la enfermedad que se relacionan con el tipo de células que se encuentran infectadas en distintos momentos de la historia natural de la enfermedad:

#### *Fase asintomática*

Se presenta durante los primeros dos días de la infección. Durante este momento el virus se encuentra adherido al epitelio de la mucosa nasal, probablemente mediante una unión poco efectiva ya que a este nivel la expresión de ACE2 es baja. Aunque los síntomas durante esta fase son mínimos o inexistentes, los pacientes son altamente contagiosos durante esta etapa y puede

detectarse la enfermedad mediante pruebas de RT-PCR (8). Algunos pacientes también pueden presentar vómito y diarrea.

#### *Invasión e infección de la vía aérea superior (Fase sintomática)*

Durante esta fase de infección existe una transmisión desde el epitelio nasal hacia las células ciliadas de las vías aéreas de conducción. Los síntomas que caracterizan esta fase incluyen tos no productiva, fiebre y malestar general. La respuesta inmune en esta fase es mayor por la liberación de CXCL-10, IFN- $\beta$  e IFN- $\lambda$  desde las células infectadas por el virus. En la mayoría de los pacientes ésta es la última fase de la infección ya que dicha respuesta inmune es suficiente para eliminar al virus (12).

#### *Invasión de las vías aéreas inferiores y progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)*

Una vez que se da la invasión del epitelio respiratorio, hay una liberación considerable de citocinas que incluyen factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e IL-1 $\beta$  lo cual incrementa la permeabilidad vascular, aumenta la expresión de moléculas de adhesión e induce el reclutamiento de otras células como neutrófilos y monocitos; en esta etapa se puede dar el fenómeno conocido como “tormenta de citocinas” en el que hay una inflamación disregulada e hipoxemia grave. El incremento en la permeabilidad vascular causa fuga de líquido hacia el espacio alveolar causando edema intersticial, lo cual eventualmente puede causar un SDRA. Las manifestaciones clínicas en esta etapa se caracterizan por disnea e hipoxemia grave (13).

### **Diagnóstico**

Además de la necesidad de pruebas diagnósticas para la identificación y tratamiento oportuno de pacientes de alto riesgo, el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 tiene implicaciones epidemiológicas dado que el aislamiento es una estrategia clave para contener la infección (14). La elección de la prueba a utilizar dependerá del momento clínico, de la gravedad del paciente y de la disponibilidad de recursos.

Entre las opciones de muestras biológicas para detección de partículas virales se utilizan muestras de vías aéreas superiores o inferiores. Las muestras de vías aéreas superiores pueden ser hisopados de nasofaringe, de nariz anterior y de cornete medio. Las muestras de nariz anterior pueden ser realizadas por los mismos pacientes. Aunque las muestras de vías aéreas

inferiores incrementan las posibilidades de positividad, no son muestras que se tomen de rutina. (15)

Los tipos de pruebas para detección de virus se hacen mediante amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). De estas existen dos tipos de ensayos ampliamente usados: la PCR de transcriptasa reversa en tiempo real (RT-qPCR) y el ensayo basado en amplificación isotérmica mediada por bucle (RT-LAMP). Otro ensayo que puede realizarse para la amplificación de ácidos nucleicos es el ensayo de repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas y regularmente interespaciadas (basado en CRISPR-Cas) (15).

Los genes que son diana de la RT-PCR son: N (envoltura), S (proteína spike), orf1 y orf1b (regiones del primer marco abierto de lectura) y el gen de la polimerasa de RNA dependiente de RNA (RdRp) (16).

La principal ventaja de la RT-qPCR es que es el método más sensible disponible, aunque tiene la desventaja de ser más costosa y requiere más tiempo para obtener el resultado (17).

Otro tipo de pruebas que se utilizan para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 son las pruebas de antígeno, mismas que detectan la presencia de proteínas virales en secreciones de las vías aéreas. Existen diversos tipos pero en general todas utilizan tecnologías basadas en inmunidad. Algunos ejemplos de ellas son: ensayos de flujo lateral en sándwich, ensayos de inmunofluorescencia y ensayos cromatográficos digitales. Dentro de sus ventajas se encuentran la posibilidad de que se realicen por el mismo paciente y la rapidez con la que se obtienen los resultados (por lo mismo también se conocen como pruebas rápidas). La gran desventaja de estas pruebas es que son poco sensibles (gran número de falsos negativos, particularmente en pacientes asintomáticos) comparadas contra la RT-PCR y en muchos casos requieren pruebas confirmatorias (15, 18).

Se han desarrollado también pruebas para la medición de anticuerpos, principalmente contra la proteína spike y la nucleocápside. Los ensayos que se utilizan para la medición de estos anticuerpos son ELISA, RIA, CLIA y ensayos de flujo lateral. Se pueden realizar mediciones de anticuerpos neutralizantes específicos contra SARS-CoV-2, sin embargo, estas pruebas requieren mucha precaución por el alto riesgo de contagio del personal de laboratorio y no se realizan de rutina. Las mediciones no cuantitativas de anticuerpos son útiles en el contexto de estudios epidemiológicos, mientras que las cualitativas tienen cierta utilidad en la clínica del paciente (19).

Algunas de las utilidades de las pruebas serológicas es el rastreo de contactos y en algunos casos puede confirmarse el diagnóstico en conjunto con pruebas virológicas. No obstante, en ningún

caso pueden o deben sustituir las pruebas virológicas. Tampoco deben utilizarse como tamizaje de inmunidad adquirida por infección o vacunación (20).

El gold standard para el diagnóstico de SARS-CoV-2 es el cultivo viral que puede hacerse en líneas celulares humanas o no humanas (células Vero y Vero-E6), sin embargo, por el riesgo de infección, la dificultad técnica y el costo elevado no se realiza de rutina, pero se ha utilizado para determinar la viabilidad viral de acuerdo al tiempo desde el inicio de síntomas (21).

### Clasificación

A lo largo de la pandemia han surgido diversas formas de clasificación de gravedad de la infección por SARS-CoV-2. Dentro de las más utilizadas mundialmente se encuentra la clasificación de la OMS la cual ha sido utilizada en diversos ensayos clínicos aleatorizados (Tabla 1) (22).

Estado del paciente	Descripción	Score
No infectado	No infectado, sin RNA viral detectado	0
Enfermedad leve, ambulatoria	Asintomático, DNA viral detectado	1
	Sintomático, independiente	2
	Sintomático, asistencia requerida	3
Hospitalizados: enfermedad moderada	Hospitalizado, sin oxígeno	4
	Hospitalizado, oxígeno por puntas nasales o mascarilla	5
Hospitalizados: enfermedad grave	Hospitalizado, oxígeno por ventilación mecánica no invasiva o puntas de alto flujo	6
	Ventilación mecánica invasiva y $pO_2/FiO_2 \geq 150$ o $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Ventilación mecánica invasiva y $pO_2/FiO_2 < 150$ ( $SpO_2/FiO_2 < 200$ ) o vasopresores	8
	Ventilación mecánica invasiva $pO_2/FiO_2 < 150$ y vasopresores, diálisis o ECMO	9
Muerte	Muerte	10

La OMS cuenta con otra clasificación clínica en la que se define COVID crítico como la presencia de ARDS, sepsis, choque séptico u otras condiciones que normalmente requerirían el uso de terapias de apoyo vital como ventilación mecánica no invasiva o invasiva o vasopresores y COVID grave como una saturación de oxígeno  $< 90\%$  al aire ambiente o datos de distrés



respiratorio (uso de músculos accesorios, incapacidad de decir enunciados completos o frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto) (23).

Otra clasificación ampliamente utilizada es la del NIH, que define COVID severo como aquellos pacientes con: SpO<sub>2</sub> <94% al aire ambiente a nivel del mar, una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg, una frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, o infiltrados pulmonares >50% (24).

### **Tratamiento farmacológico**

A lo largo de la pandemia se han utilizado diversos medicamentos con el objetivo de disminuir el riesgo de complicaciones, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad. A pesar de ello, han sido pocos los que han demostrado tener un efecto benéfico en el pronóstico del paciente. A continuación, se explican brevemente algunos de los tratamientos utilizados:

#### *Hidroxicloroquina y cloroquina*

Al inicio de la pandemia se consideró la posibilidad de utilizar hidroxicloroquina y cloroquina como tratamiento para SARS-CoV-2 por su efecto inmunomodulador contra varias citocinas incluyendo IL-1 e IL-6 (de ahí su uso en enfermedades autoinmunes). Algunos estudios demostraron actividad antiviral in vitro de la hidroxicloroquina contra SARS-CoV-2, aunque los hallazgos no fueron replicados en distintos estudios (25). Aunque se desconoce la actividad antiviral exacta las posibilidades incluyen endocitosis y limitación de la replicación viral (26). Sin embargo, uno de los ensayos clínicos más grandes no demostró un beneficio en mortalidad en pacientes tratados con hidroxicloroquina con o sin azitromicina (27), e incluso otros ensayos demostraron un incremento en la mortalidad asociada a los efectos adversos de este fármaco, principalmente prolongación del QT (28). Actualmente no se recomienda utilizarlo como tratamiento de COVID-19 (29).

#### *Azitromicina*

La azitromicina es un antibiótico del grupo de los macrólidos que tiene algunos efectos antiinflamatorios y que se pensó que podría tener actividad in vitro contra SARS-CoV-2. Los mecanismos anti-inflamatorios que se han encontrado son la supresión de IL-1B, IL-2, TNF y GM-CSF; también inhibe las células T mediante la inhibición de la vía de señalización de calcineurina y la activación de NFκB (30). La azitromicina se investigó en conjunto con hidroxicloroquina y se encontró un efecto sinérgico para inhibición de la replicación viral (28).

Sin embargo, en ensayos clínicos no se observó una diferencia significativa entre los días de síntomas entre pacientes que recibieron azitromicina versus placebo (31) ni se demostró la utilidad de azitromicina en disminución de mortalidad intrahospitalaria, ya sea sola o en combinación con hidroxicloroquina (32). En la actualidad no se recomienda el tratamiento con azitromicina sola o en combinación con hidroxicloroquina (29).

#### *Lopinavir/ritonavir*

El lopinavir es un inhibidor de proteasa que fue aprobado para el tratamiento de VIH en el 2020. El ritonavir se agrega a la combinación por su fuerte inhibición del citocromo P450 3A4, una vía metabólica necesaria para el metabolismo del lopinavir. El lopinavir/ritonavir demostró actividad *in vitro* contra MERS-CoV y SARS-CoV-1 (29). No obstante, la utilidad de lopinavir/ritonavir como profilaxis post-exposición para SARS-CoV-2 no fue demostrada (33), tampoco pudo demostrarse la utilidad de lopinavir/ritonavir para disminuir el riesgo de hospitalización por SARS-CoV-2 (34) ni una diferencia entre la mortalidad a 28 días en los pacientes hospitalizados que recibieron dicho tratamiento (35). Actualmente no se recomienda el tratamiento con lopinavir/ritonavir para SARS-CoV-2 (29).

#### *Glucocorticoides*

El uso de glucocorticoides ha sido estudiado en diversas infecciones graves, con resultados conflictivos y en ocasiones con desenlaces desfavorables. De lo anterior surge la pregunta desde el inicio de la pandemia de la posibilidad de usar esteroides. Para julio del 2020, existían alrededor de 55 ensayos clínicos registrados ante el gobierno de Estados Unidos para el uso de esteroides en COVID-19 (36). Con el objetivo de evaluar el uso de esteroides y otros tratamientos en COVID-19 se diseñó el estudio “UK-Based Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy”, el cual mostró una disminución en la mortalidad en los grupos que utilizaron 6 mg de dexametasona vs cuidado usual en aquellos pacientes que requerían ventilación mecánica invasiva (29.3% vs. 41.4%; con un rate ratio de 0.64; 95% CI, 0.51 to 0.81) y en aquellos que requerían oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (23.3% vs. 26.2%; rate ratio de 0.82; 95% CI, 0.72 to 0.94). No obstante, esta disminución en mortalidad no se observó en pacientes que no estuvieran recibiendo apoyo con oxígeno al momento de la aleatorización (17.8% vs. 14.0%; rate ratio, 1.19; 95% CI, 0.92 to 1.55) (37). Otros estudios han demostrado un incremento en la muerte hasta de 76% en pacientes con COVID que no hayan requerido apoyo con oxígeno pero que hayan recibido dexametasona (38). Hasta el momento la recomendación es administrar

dexametasona 6 mg cada 24 horas por 10 días o el equivalente de dosis (40 mg de prednisona o 32 mg de metilprednisolona) en pacientes con COVID-19 crítico o grave no-crítico. No se recomienda su uso en pacientes con COVID no grave, es decir, aquellos sin requerimiento de oxígeno. (29)

#### *Corticoesteroides inhalados*

La idea de utilizar corticoesteroides inhalados surge del contexto del uso de corticoesteroides sistémicos para disminución del riesgo de la mortalidad en pacientes con COVID grave. En una cohorte de pacientes con asma se observó que aquellos pacientes que utilizaban corticoesteroides inhalados tenían una menor expresión de ACE2 y TMPRSS2 (39). Un ensayo clínico aleatorizado pero open label demostró que la budesónida inhalada disminuye el tiempo a recuperación en pacientes de 65 años o más o de 50 años o más no hospitalizados. Se observó una tendencia a la disminución en las hospitalizaciones, pero este efecto no superó el umbral de superioridad establecido (40). Actualmente, no se recomienda el uso de rutina de corticoesteroides inhalados fuera del contexto de ensayos clínicos aleatorizados (29).

#### *Inhibidores de IL-6*

Después de la descripción de la tormenta de citocinas, se pensó que el bloqueo de esta vía podría mejorar los desenlaces en los pacientes con COVID grave. Además, en varias cohortes se observó que la elevación de IL-6 correlacionaba con un peor pronóstico, siendo una posible diana terapéutica (41). En el ensayo RECOVERY se observó una disminución en el riesgo de muerte a 28 días (RR 0.85 IC 95% 0.76-0.94) así como un menor tiempo de estancia hospitalaria. Sin embargo, en el análisis por grupos se observó el beneficio únicamente en el grupo que recibió esteroides simultáneamente, así como en hombres y entre las edades de 70-79 años. Es importante mencionar que los pacientes a los que se les administró tocilizumab tenían saturación de oxígeno <92% y PCR  $\geq 75$  mg/dl y se les inició en las primeras 48 horas del ingreso (42). El REMA-CAP demostró una disminución en la mortalidad intrahospitalaria y a 90 días en pacientes con tocilizumab, pero sólo se incluyeron pacientes a los que se les haya iniciado soporte orgánico en las primeras 24 horas del ingreso y el tocilizumab se les administró en ese mismo periodo de tiempo (43). El uso de tocilizumab se ha asociado a perforaciones intestinales en contextos ajenos a COVID-19 y ha habido algunos reportes de caso de perforaciones intestinales en pacientes con COVID-19 (44). Por lo anterior la recomendación actual es utilizar tocilizumab en pacientes con COVID-19 severo o crítico con marcadores de

inflamación elevados añadidos a esteroides siempre y cuando no sean pacientes con alto riesgo de complicaciones asociadas a tocilizumab (29).

#### *Plasma convaleciente*

El uso de plasma convaleciente ha sido utilizado para múltiples infecciones a lo largo de la historia. El plasma de pacientes que han tenido infección por SARS-CoV-2 puede contener anticuerpos neutralizantes que quizás ayuden a inhibir la replicación viral, como se había observado previamente en pacientes con Ébola y SARS-CoV (45,46). Un ensayo clínico aleatorizado mostró que no existe beneficio en mortalidad el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 grave (hipoxemia o distrés respiratorio) o que pusiera en riesgo la vida (choque séptico, VMI, falla orgánica) comparado con el tratamiento estándar (47). Otros estudios tampoco encontraron beneficio de su uso en pacientes hospitalizados (48,49). Aunque algunos estudios mostraron reducción en el riesgo de hospitalización y mortalidad en pacientes ambulatorios que recibieron plasma convaleciente, hubo deficiencias metodológicas inevitables y las muestras fueron pequeñas como para obtener una conclusión contundente (50). Otro ensayo clínico aleatorizado no demostró beneficio en pacientes ambulatorios que recibían plasma convaleciente a los 7 días del inicio de síntomas (51). Además, se registraron eventos adversos hasta en once ensayos clínicos (29). Se recomienda el uso de plasma convaleciente en pacientes ambulatorios con alto riesgo de progresión y que no tengan acceso a ningún otro tipo de terapia en los primeros 8 días desde el inicio de síntomas. No se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 grave (29).

#### *Remdesivir*

El remdesivir es una prodroga de nucleótido que demostró tener una fuerte actividad in vitro contra coronavirus (SARS-CoV, MERS y SARS-CoV-2) ocasionando una terminación temprana de la transcripción de RNA viral. (29,52). Un ensayo clínico aleatorizado demostró que en pacientes con alto riesgo de complicaciones hubo una disminución en el desenlace compuesto de hospitalización y muerte, pero es importante resaltar que no se incluyeron pacientes con EPOC, cáncer o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. (53). Otro estudio que aleatorizó pacientes con neumonía moderada por COVID-19 no encontró diferencia entre el grupo que recibió remdesivir y el que no en una escala de progresión clínica (54). En pacientes hospitalizados con saturación  $\leq 94$  y con requerimiento de oxígeno se observó en un ensayo clínico que no hubo diferencia en mortalidad y estado clínico entre los pacientes que recibieron

remdesivir y los que no, sin embargo, el inicio del remdesivir fue hasta el día 11 desde el inicio de síntomas (55). En pacientes con ECMO y VMI tampoco se observó un beneficio de utilizar remdesivir, aunque pareciera disminuir los días de síntomas en pacientes con COVID-19 leve a moderado con riesgo de deterioro (56). Actualmente el uso de remdesivir se recomienda en pacientes con COVID-19 leve a moderado con alto riesgo de progresión en los primeros 7 días de iniciados los síntomas (29).

#### *Anticuerpos neutralizantes*

Los anticuerpos neutralizantes dirigidos al dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 se han propuesto para uso como profilaxis pre y postexposición de COVID-19 (29). Un ensayo clínico con casirivimab/imdevimab demostró una disminución en el riesgo de contagio (sintomático y asintomático) en pacientes con exposición a un contacto positivo estrecho en las 96 horas previas al reclutamiento. Se incluyeron adolescentes de 12 a 17 años y adultos de 18 años o más. Alrededor del 30% de los participantes de cada grupo tenían por lo menos un factor de riesgo para COVID-19 grave (57). El uso de Tixagevimab–Cilgavimab fue probado en un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron pacientes con riesgo de no montar una respuesta efectiva a las vacunas, con contraindicaciones para vacunarse o con alto riesgo de contraer COVID-19. Se observó una disminución relativa del riesgo del 76.7% en el primer punto de corte y del 82.8% a los 6 meses de seguimiento (58). La recomendación actual es utilizar tixagevimab/cilgavimab como profilaxis pre-exposición en pacientes moderada o severamente inmunocomprometidos con riesgo de respuesta inadecuada a la vacuna o que por una reacción adversa grave no puedan recibir la vacuna (29).

#### *Inhibidores de la cinasa Janus*

Al igual que con los anticuerpos monoclonales contra IL-6, el uso de otros inhibidores de vías de inflamación se pensó como una posibilidad terapéutica para COVID-19 grave. El baricitinib, un inhibidor de la cinasa Janus de la vía STAT, implicada en la producción de múltiples citocinas, se ha estudiado como un posible tratamiento para SARS-CoV-2 grave (59).

La recomendación actual es utilizar baricitinib más corticoesteroides en pacientes con COVID-19 grave o utilizarlo junto con remdesivir en pacientes que no puedan recibir corticoesteroides por contraindicaciones (29). Esta recomendación se basa en el hallazgo de algunos estudios como el COV-BARRIER (60) que demostró una disminución en la progresión del deterioro

respiratorio, principalmente en el progreso a requerir VMI. En el análisis por subgrupos se observó un mayor beneficio en pacientes que no utilizaran también remdesivir.

En el estudio RECOVERY se demostró una disminución en la mortalidad a los 28 días (61).

#### *Ivermectina*

La ivermectina se utilizó una breve temporada como tratamiento de COVID-19 porque existe evidencia in vitro de su utilidad como antiviral contra SARS-CoV-2. Sin embargo, las dosis utilizadas para el efecto in vitro son extremadamente altas y no pueden utilizarse en seres humanos por su alta toxicidad (62). Ninguno de los ensayos clínicos aleatorizados logró demostrar un beneficio en mortalidad, un estudio demostró una disminución menor en síntomas (anosmia principalmente), pero tampoco se demostró una disminución en el riesgo de deterioro o la mortalidad, por lo que actualmente no se recomienda su uso en pacientes hospitalizados o ambulatorios. (29, 63).

#### *Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)*

El nirmaltrevir es un inhibidor de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 mientras que el ritonavir es un inhibidor potente del citocromo P450 3A4 que permite incrementar concentraciones más altas de nirmaltrevir y prolonga la vida media (29). Un ensayo clínico demostró una reducción de -5.62 puntos porcentuales en el desenlace combinado de riesgo de hospitalización y muerte por cualquier causa a los 28 días en los pacientes que recibieron Paxlovid. Se incluyeron pacientes no hospitalizados con alto riesgo de progresión (basado en comorbilidades) y que no hubieran tenido COVID-19 antes, que no hubieran recibido plasma convalescente ni que hubieran sido vacunados contra dicha enfermedad (64). Actualmente la recomendación es utilizarlo en pacientes con COVID-19 leve a moderado, ambulatorios con alto riesgo de progresar a enfermedad severa dentro de los primeros cinco días del inicio de síntomas (29).

#### *Molnupiravir*

El molnupiravir es una prodroga oral que se convierte a  $\beta$ -D-N4-hidroxicitidina (NHC), que actúa como un sustrato para la RNA polimerasa dependiente de RNA, impidiendo así la replicación de SARS-CoV-2 (65). Un ensayo clínico en pacientes no vacunados con al menos un factor de riesgo para enfermedad grave utilizado en los primeros 5 días de síntomas demostró que el molnupiravir se asoció a un menor riesgo del desenlace combinado (hospitalización y/o

muerte en los primeros 29 días de seguimiento) con una diferencia porcentual de -6.8 puntos (66). Actualmente la recomendación es utilizarlo en pacientes ambulatorios no vacunados con riesgo de deterioro que no sean candidatos a ninguna otra opción terapéutica. Aunque el ensayo clínico no mostró una diferencia entre eventos adversos entre molnupiravir y placebo, existe la preocupación de efectos teratogénicos y mutagenicidad viral en pacientes inmunosuprimidos (29,66).

#### *Otras terapias*

Existen otras terapias que fueron utilizadas a lo largo de la pandemia, sin embargo la evidencia descartó su utilidad y actualmente no se recomienda su uso. Algunas de ellas son famotidina, fluvoxamina y colchicina (29).

### **Terapia con oxígeno y apoyo ventilatorio**

Una de las principales causas de la alta mortalidad en la infección grave por SARS-CoV-2 es la presencia de hipoxemia grave y refractaria que surge dentro del contexto del SRDA inducido por el virus. A pesar de que la estrategia usual para el manejo de SRDA es la ventilación mecánica invasiva con PEEP alto, se observó que los pacientes con COVID-19 grave presentaban un fenotipo distinto a un SRDA usual, en el que la mecánica ventilatoria se mantenía relativamente conservada a pesar de que los pacientes persistían con hipoxemia grave (67).

Dada la rápida expansión de la pandemia en diversos sitios no se contaba con suficientes recursos para mantener a los pacientes con ventilación mecánica invasiva, por lo que se exploraron otras formas de apoyo ventilatorio incluyendo cánulas nasales de alto flujo y otros tipos de ventilación mecánica no invasiva (68).

#### *Puntas nasales y mascarilla facial*

Las puntas nasales convencionales suelen ser el paso inicial en el manejo de la hipoxia por COVID-19. Aunque tienen un bajo riesgo de aerolización sólo proveen FiO<sub>2</sub> de hasta 40% y requieren humidificación del flujo si se utilizan a más de 6 litros por minuto. Las mascarillas faciales, sobretodo aquellas con bolsa reservorio, pueden administrar FiO<sub>2</sub> más altas, pero no administran mayor presión a la vía aérea por lo que pueden ser insuficientes para tratar hipoxia grave secundaria a colapso alveolar y daño pulmonar (68).

### *Cánulas nasales de alto flujo (CNAF)*

Estudios antes de la era COVID demostraron que las CNAF eran útiles para disminuir mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con falla respiratoria hipoxémica y neumonía (69) por lo que al inicio de la pandemia se utilizaron como una opción terapéutica por la poca disponibilidad de ventiladores. Un estudio, aunque con pocos pacientes, demostró una disminución en la necesidad de VMI en pacientes en los que se utilizaban CNAF de manera temprana vs aquellos en los que se utilizaba de manera tardía (se definió temprana pacientes con SaFi >100 y tardía pacientes con SaFi <100). (70). Entre las ventajas que ofrecen las CNAF se incluyen la posibilidad de titular tanto el flujo como la FiO<sub>2</sub>, así como una mejor tolerancia y menor riesgo de lesiones faciales a comparación de dispositivos como mascarillas orofaciales para ventilación mecánica no invasiva (68).

### *Otros tipos de ventilación mecánica no invasiva (CPAP)*

Al inicio de la pandemia el uso de mascarillas orofaciales no se recomendaba por el alto riesgo de aerolización (71). Sin embargo, la alta demanda de pacientes que requerían terapias de oxígeno avanzadas y las complicaciones asociadas a la ventilación prolongada plantearon la necesidad de buscar nuevas estrategias de oxigenoterapia (72). Una cohorte que comparó el uso de CPAP versus oxigenoterapia convencional no observó un incremento en la mortalidad a 30 días en pacientes con CPAP y COVID-19 grave (73). No obstante, algunos estudios mostraron que el uso de CPAP incrementaba la necesidad de ventilación mecánica invasiva, aunque demostrar esta relación causal es complejo (74,75). Aún quedan varias interrogantes respecto al uso de ventilación mecánica no invasiva en COVID pero sigue siendo una estrategia útil en pacientes que requieran terapias avanzadas pero que no deseen intubarse o cuando no haya suficientes ventiladores.

### *Ventilación mecánica invasiva*

En general los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva presentan deterioro alrededor del día 7-8 desde el inicio de síntomas. Aunque aún no es clara la estrategia de cuándo intubar al paciente, se considera que deben intubarse aquellos que tengan SRDA grave (PaFi <200) o que hayan fallado a ventilación mecánica no invasiva (75). Se han identificado 2 fenotipos de SRDA asociado a COVID:



A) Tipo hiperinflamatorio: Se asocia a niveles altos de inflamación, uso de vasopresor alto, sepsis y mayor riesgo de mortalidad. Responden a PEEP alto y terapia de líquidos conservadora.

B) Tipo hipoinflamatorio: Responde a PEEP leve y a una terapia liberal de fluidos. (76)

Además de las estrategias de ventilación se puede utilizar ventilación en prono para pacientes con falla para mantener PaFI >150 mmHg a pesar de PEEP de 5 y FiO2 de 60% (76).

### Prevención y rol de las vacunas

Desde que la infección por SARS-CoV-2 se declaró pandemia se buscaron estrategias preventivas para disminuir la transmisión pero principalmente los desenlaces adversos como requerimiento de ventilación mecánica invasiva y muerte. Una de las principales estrategias de prevención fue el aislamiento y la distancia para evitar la transmisión, así como el uso de cubrebocas y lavado de manos. Desde el inicio de la pandemia se demostró que el uso de cubrebocas disminuía el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2, sobre todo si el usuario del cubrebocas es quien presenta síntomas (77). No obstante, cada tipo de cubrebocas tiene una distinta eficiencia en la protección, siendo los más efectivos los N95 (reservados para uso en personal de salud durante procedimientos que generen aerosoles) y posteriormente los KN95, KF94, mascarillas quirúrgicas y finalmente los cubrebocas de tela (78). En cuanto a la distancia, se recomienda una distancia de por lo menos 1 metro ya que en esta distancia es poco probable que se transmita algún aerosol (79). El lavado de manos es una medida universal para la prevención de enfermedades transmitidas por aerosoles y gotas (79).

Otra estrategia importante de prevención fue el desarrollo de vacunas para permitir un desarrollo de inmunidad en rebaño que disminuyera las complicaciones por COVID-19. A continuación se resumen los distintos tipos de vacuna y su eficacia contra enfermedad grave.

Tabla 2. Descripción de las distintas vacunas disponibles para prevenir SARS-CoV-2 (80)

Vacuna	Eficacia contra enfermedad grave (teórica)	Eficacia contra enfermedad grave (Delta)	Eficacia contra enfermedad grave (Omicron)
<b>RNA</b>			
BNT162b2 (Pfizer/Comirnaty)	95%	95%	72%

mRNA-1273 (Moderna)	97%	97%	73%
<b>Adenovirus</b>			
AZD1222 (Oxford-AstraZeneca)	94%	94%	71%
Ad26.COVID.S (Janssen)	86%	76%	57%
Gam-COVID-Vac (Sputnik)	92%	89%	67%
Ad5-nCoV-S (CanSino)	92%	64%	48%
<b>Virus inactivado</b>			
CoronaVac (Sinovac)	100%	49%	37%
BBV152 (Covaxin)	93%	76%	57%
Sinopharm	79%	71%	53%
<b>Subunidades proteicas</b>			
NVX-CoV2373 (Novavax)	90%	86%	65%

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las distintas variantes de COVID han presentado comportamientos epidemiológicos y clínicos distintos. Aunque ha habido reportes del comportamiento aislado de la pandemia en México, no existe un registro que compare tres momentos distintos de la pandemia en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Diferenciar los distintos comportamientos de los picos de la pandemia en México permitirá identificar factores de riesgo de complicaciones, particularmente en pacientes vacunados. Además, la comparación entre estos grupos y los distintos tratamientos utilizados representa una comparación de la experiencia en vida real y desenlaces con estos tratamientos.

### **4. OBJETIVOS**

#### **Objetivo principal:**

- 1) Identificar todos los casos confirmados de COVID-19 hospitalizados en tres momentos distintos de la pandemia por SARS-CoV-2: marzo-julio del 2020, noviembre del 2020 a febrero del 2021 y julio a octubre del 2021.

#### **Objetivos secundarios:**

- 1) Caracterizar los datos demográficos, epidemiológicos y clínicos de pacientes con COVID-19 confirmado.
- 2) Identificar las diferencias entre las tres olas que permitan identificar factores de riesgo para enfermedad grave
- 3) Caracterizar los tratamientos recibidos
- 4) Identificar las diferencias entre el uso de ventilación no invasiva entre las tres cohortes

### **5. HIPÓTESIS**

H0: No existe diferencia entre las características de las tres cohortes de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 en tres periodos distintos de la pandemia.

H1: Existe diferencia entre las características de las tres cohortes de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 en tres periodos distintos de la pandemia.

## 6. MÉTODOLÓGÍA

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el que se incluyó a todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de COVID-19 al Centro Médico ABC, un hospital de tercer nivel privado en la Ciudad de México. Se dividió a los pacientes en tres periodos de estudio que corresponden a los periodos con el mayor número de casos en el país para poder comparar las diferencias entre las tres olas (8).

El primer periodo incluyó pacientes que ingresaron desde el 12 de marzo del 2020 hasta el 15 de julio del 2020, el segundo pico del 1ero de noviembre del 2020 al 28 de febrero del 2021 y el tercer periodo del 1ero de julio al 1ero de octubre del 2021. El diagnóstico de COVID-19 se sospechó basado en el cuadro clínico (fiebre, disnea, malestar general, cefalea) y se confirmó mediante una PCR positiva para SARS-CoV-2 y/o una tomografía simple de tórax con hallazgos característicos de COVID (definido por un radiólogo experto).

La decisión de ingresar al paciente fue determinada por el médico infectólogo tratante y los pacientes recibieron tratamientos de acuerdo con la información disponible en el momento. El seguimiento de los pacientes se hizo hasta el alta o la defunción.

Las unidades COVID tanto de hospitalización (Medicina Interna) como de la unidad de terapia intensiva (UTI) de nuestro centro hospitalario funcionan como un subrogado de unidad de terapia intensiva cerrada, en el que únicamente los residentes de Medicina Interna y Terapia intensiva participaban en la atención directa de los pacientes supervisados por un médico adscrito a la unidad de terapia, mientras que los infectólogos eran informados de la evolución de los pacientes mediante telemedicina. Las decisiones de la terapia farmacológica se hacían en consenso con los infectólogos, pero las decisiones de progresar a ventilación mecánica invasiva o no invasiva era realizada por el médico adscrito de terapia intensiva o en su defecto los residentes de Medicina Interna y Terapia Intensiva.

Los datos epidemiológicos, clínicos y bioquímicos, de imagen y desenlaces se obtuvieron desde los expedientes electrónicos y se recopilaron en un formato de recolección de datos y fueron revisados en dos ocasiones por dos investigadores principales. Los datos fueron capturados por el grupo de estudio ARMII, formado por un grupo de residentes de medicina interna a cargo de pacientes con COVID-19.

El protocolo fue aprobado por los comités científicos y de ética del hospital y se siguieron los principios de la declaración de Helsinki.

Para en análisis estadístico se dividieron los 3 grupos de acuerdo a la fecha de ingreso en tres cohortes. Los datos se resumieron como frecuencias y porcentajes para los datos cualitativos,

mientras que las variables cuantitativas se resumieron como medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico de acuerdo a la distribución de los datos, determinada mediante las pruebas Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizaron las pruebas de ANOVA y Kruksall Wallis para comparar los tres grupos.

Se realizó una regresión logística para valorar la asociación entre ventilación mecánica no invasiva y muerte, tanto univariada como ajustada por edad, sexo y gravedad (escala NEWS).

Se utilizó el software SAS® OnDemand for Academics para realizar el análisis estadístico de los datos.

## **7. RESULTADOS**

En las características generales de los pacientes a su ingreso (Tabla 3) se observó que la mediana de edad fue mayor para la segunda cohorte correspondiente al periodo de noviembre del 2020 a febrero del 2021, y el porcentaje de hombres fue mayor en la tercera cohorte, correspondiendo al periodo de julio a octubre del 2021.

La proporción de pacientes contagiados que fueron personal de salud fue mayor durante la primer cohorte y disminuyó hasta ser sólo del 5% en la tercer cohorte. Asimismo, se observó una diferencia significativa entre el IMC de los tres grupos, siendo mayor en la primer cohorte.

La diferencia entre el porcentaje de pacientes vacunados fue mucho mayor en la tercer cohorte. En cuanto a las comorbilidades, se observó que los pacientes con diabetes e hipertensión se presentaron con mayor frecuencia durante la segunda cohorte, aunque la diferencia para la segunda no fue significativa. Se observó una diferencia significativa para cardiopatía isquémica, malignidad sólida y hematológica y enfermedad renal crónica, siendo estas últimas tres más frecuentes en la tercer cohorte. No hubo diferencia en la frecuencia de EPOC entre los tres grupos. Se observó una mayor frecuencia de pacientes con malignidades hematológicas en la tercera cohorte.

**Tabla 3. Características generales de los pacientes al ingreso**

	Primer cohorta (N=373)	Segunda cohorta (N=374)	Tercer cohorta (N=179)	p
<b>Demográficos</b>				
Hombres n, (%)	250 (67)	251 (67)	127 (71)	0.62
Mediana de edad (RIQ), años	52 (42-64)	59 (49-72)	56 (39-70)	<b>0.001</b>
Profesional sanitario n, (%)	61 (16)	44 (12)	9 (5)	<b>&lt;0.0001</b>
Índice de masa corporal (IMC), mediana (RIQ)	28 (25-31)	27.3 (24.8- 31)	26.8 (24.3- 30)	<b>0.06</b>
<b>Vacunación</b>				
Esquema completo	-	-	82 (46)	
Esquema incompleto	-	6 (2)	25 (14)	
No vacunados	373 (100)	-	72 (40)	
<b>Comorbilidades - n. (%)</b>				
Diabetes	61 (16)	75 (20)	21 (12)	<b>0.048</b>
Hipertensión	104 (28)	129 (34)	50 (28)	0.14
Cardiopatía isquémica	9 (2)	23 (6)	12 (7)	<b>0.03</b>
Malignidad sólida	13 (4)	24 (6)	10 (6)	0.21
Malignidad hematológica	8 (2)	5 (1)	6 (3)	<b>&lt;0.0001</b>
Enfermedad renal crónica (ERC)	8 (2)	7 (2)	11 (6)	<b>0.011</b>
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	8 (2)	17 (5)	9 (5)	0.14

En lo referente a las características clínicas (Tabla 4), se observó que la fiebre fue un síntoma frecuente en las tres cohortes pero se presentó con mayor frecuencia en la primer y tercer cohorte. La tos, cefalea, ansomia y disgeusia se reportaron con la misma frecuencia entre las tres cohortes, aunque estas últimas dos no fueron registradas en todos los pacientes. La frecuencia de disnea fue considerablemente mayor en la primer cohorte, así como la presencia de diarrea.

En cuanto a la saturación de oxígeno se observaron valores mucho menores al ingreso en la tercer cohorte, y para la SaFi se observaron valores menores para la segunda y tercer cohorte a comparación de la primera. Las escalas de gravedad también fueron más altas para los pacientes de la segunda y la tercer cohorte.

**Tabla 4. Características clínicas y severidad al ingreso****Características clínicas**

Fiebre- n, (%)	272 (75)	228 (61)	133 (74)	<b>0.03</b>
Tos - n, (%)	240 (64)	189 (51)	123 (69)	0.62
Disnea - n, (%)	238 (64)	185 (50)	99 (55)	<b>0.006</b>
Cefalea - n, (%)	134 (34)	141 (38)	82 (46)	0.29
Diarrea- n, (%)	32 (25)	70 (19)	34 (19)	<b>0.02</b>
Anosmia - n, (%)	58 (15)	59 (16)	35 (20)	0.33
Disgeusia - n, (%)	57 (15)	45 (12)	28 (16)	0.79
Saturación de oxígeno (%), median (RIQ)	90 (85-94)	90 (85-94)	88 (82-94)	<b>0.03</b>
SaO2/FiO2 (SAFI), mediana (RIQ)	225 (195-240)	218 (153-233)	218 (156-233)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Scores de severidad - mediana (RIQ)</b>				
NEWS score	6 (4-7)	5 (4-7)	9 (7-10)	<b>&lt;0.0001</b>
CALL score	7 (5-10)	10 (8-10)	10 (9-11)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Escala de gravedad de la OMS</b>				
4	44 (12)	10 (3)	2 (1)	
5	168 (48)	182 (49)	77 (43)	
6	22 (6)	33 (9)	22 (12)	
7	1 (0.3)	-	-	
8	110 (32)	94 (25)	53 (30)	
10	25 (7)	55 (15)	25 (14)	

En cuanto a los laboratorios (Tabla 5) la segunda cohorte fue la que tuvo los leucocitos más altos así como los linfocitos más bajos. No obstante, el índice neutrófilo-linfocito fue más alto en la tercer cohorte. La glucosa sérica fue mayor para la segunda cohorte y la tercera comparadas con la primera, lo cual correlaciona con los niveles de hemoglobina glucosilada La mediana de vitamina D de los 3 grupos se encuentra por debajo de 30 ng/dL pero los niveles fueron considerablemente menores para la primer cohorte. Los valores de creatinina fueron similares en las tres cohortes, mientras que la creatinin fosfocinasa fue menor en la segunda cohorte.

La mayor prevalencia de galactomamano positivo fue durante la segunda cohorte, mientras que para el Beta-D-glucano no se observó diferencia. El QuantiFERON fue positivo sobretodo durante la primer y tercer cohorte.

En cuanto a los marcadores de inflamación se observó diferencia entre los tres grupos para todos excepto ferritina. La mayoría fueron más altos para la primer cohorte.

**Tabla 5. Valores de laboratorio al ingreso****Laboratorios - mediana (RIQ)**

Leucocitos totales	6 (5-9)	7.6 (5.5-11.7)	7.4 (5.3-11.5)	<0.0001
Linfocitos totales	1 (0.7-1.4)	0.76 (0.48-1.1)	0.74 (0.44-1.07)	<0.0001
Neutrófilos totales	2.7 (6.8-5.7)	6.1 (3.9-9.8)	6.6 (4.1-9.8)	<0.0012
Índice neutrófilo-linfocito	5.2 (2.9-8.2)	8.5 (4.3-14.2)	9.1 (5-15.9)	<0.0001
Glucosa sérica, mg/dL	114 (98-133)	137 (113-167)	125 (108-147)	<0.0001
HbA1c, %	5.9 (5.5-8.1)	6.2 (5.6-7)	5.8 (5.4-6)	<0.0001
Vitamina D sérica, ng/dL	16.8 (11.3-22.7)	25.1 (18.1-36)	22.3 (15.2-32.6)	<0.0001
Creatinina, mg/dL	0.9 (0.7-1.0)	0.9 (0.75-1.1)	0.92 (0.92-1.14)	0.13
Creatinin fosfocinasa, UI	108 (57-239)	80 (46-151)	100 (53-208)	<0.0001
Deshidrogenasa láctica, UI	288 (227-373)	300 (253-393)	309 (247-436)	0.005
Beta-D-glucano positivo - No. (%)	4 (1)	13 (3)	5 (3)	0.45
Galactomanano positivo - No. (%)	18 (5)	38 (10)	5 (3)	0.06
Ensayo de liberación de interferon-gamma positivo (QuantIFERON-TB) - No. (%)	28 (8)	8 (2)	16 (9)	<0.0001
<b>Marcadores de inflamación - mediana (RIQ)</b>				
Proteína C Reactiva	11 (5-20)	6.5 (2.7-12.5)	10.5 (3.7-17.7)	<0.0001
Ferritina	914 (460-1552)	990 (514-1566)	937 (485-1795)	0.43
Interleucina-6	59 (21-133)	33 (10-95)	44.3 (17.2-114)	<0.0001
Dímero-D	816 (505-1316)	640 (370-1165)	620 (400-1160)	<0.0001

Con respecto a los tratamientos utilizados (Tabla 6), destaca que el uso de la hidroxicloroquina, azitromicina y lopinavir/ritonavir disminuyó progresivamente en cada cohorte. Lo mismo se observa con la azitromicina pero el uso de esta fue más alto en la tercer cohorte comparado con los tratamientos antes mencionados. El uso de tocilizumab fue mucho mayor durante la primer cohorte, pero fue similar durante la segunda y tercer cohorte. El uso de esteroides incremento durante la segunda cohorte pero disminuyó para la tercer cohorte. El uso de antibióticos también fue mayor durante la segunda cohorte y muy similar para la primer y segunda cohorte. El uso de remdesivir y baricitinib fueron mayores durante la tercer cohorte.



**Tabla 6. Tratamiento recibido durante la hospitalización- No. (%)**

Hidroxicloroquina	291 (78)	42 (11)	0	<b>&lt;0.0001</b>
Azitromicina	282 (76)	156 (42)	28 (16)	<b>&lt;0.0001</b>
Lopinavir/Ritonavir	224 (60)	38 (10)	2 (1)	<b>&lt;0.0001</b>
Tocilizumab	144 (39)	57 (16)	29 (16)	<b>&lt;0.0001</b>
Esteroides	237 (64)	350 (94)	152 (85)	<b>&lt;0.0001</b>
Antibióticos	311 (83)	338 (90)	150 (84)	<b>&lt;0.0001</b>
Remdesivir	-	29 (8)	70 (39)	<b>&lt;0.0001</b>
Baricitinib	-	3 (1)	8 (4)	<b>0.005</b>

En lo referente a los desenlaces (Tabla 7), el ingreso directo a la terapia intensiva fue mayor durante la tercer cohorte. El uso de ventilación mecánica no invasiva fue incrementando progresivamente hasta la tercer cohorte en la que se utilizó en el 51% de los pacientes. El uso de ventilación mecánica invasiva fue discretamente mayor para la tercer cohorte pero sin diferencia significativa entre los grupos. La mortalidad fue similar para la segunda y tercer cohorte, sin embargo en la primer cohorte fue la mitad respecto a las otras dos cohortes.

**Tabla 6. Desenlaces - No. (%)**

Ingreso a la unidad de terapia intensiva	132 (35)	94 (25)	72 (40)	<b>0.0007</b>
Ventilación mecánica no invasiva - No. (%)	106 (28)	173 (46)	96 (51)	<b>&lt;0.0001</b>
Ventilación mecánica invasiva- n, (%)	127 (34)	140 (37)	72 (40)	0.31
ECMO	0	0	2 (1)	0.68
Muerte	25 (7)	55 (15)	25 (14)	<b>0.00012</b>

Como análisis exploratorio, se realizó una regresión logística para valorar el riesgo de muerte en pacientes que utilizaron VMNI. Se estimó un odds ratio de 1.55 (IC 95% 1.17-2.06) sin ajustar, pero tras el ajuste por edad, sexo y gravedad (escala NEWS), no se observó una asociación significativa (OR 1.14 , 95% IC 0.92-1.58).

## 8. DISCUSIÓN

En esta cohorte se registraron un total de 926 pacientes en tres momentos distintos de la pandemia que correspondieron a la circulación de distintas variantes de COVID-19; la primer cohorte corresponde a la variante alfa, la segunda cohorte correspondió a la variante 20B/S:732A y la tercer cohorte a la variante delta (81). Este es el primer estudio en México que recopila datos clínicos de diversos picos de la pandemia y con un número de pacientes considerable.

No se observó diferencia entre la frecuencia de hombres entre las tres cohortes, sin embargo, si fue mayor el número de hombres hospitalizados que de mujeres. Esto es consistente con otros reportes en los que se observó una mayor prevalencia de COVID-19 en hombres (82).

En cuanto a las características generales de la cohorte, llama la atención que en la segunda cohorte la mediana de edad fue mayor que para las otras dos cohortes. Una explicación posible es que el segundo pico sucedió en el momento de las fiestas decembrinas en las que probablemente personas de mayor edad pudieron contagiarse. Así mismo, durante ese periodo se observó un mayor número de contagios con un gran número de pacientes graves, lo cual rebasó la capacidad hospitalaria y la disponibilidad de oxígeno ambulatorio (83). Es posible que los pacientes mayores fueran prioritarios para ingresar ya que la edad se ha establecido como un factor de riesgo para desenlaces desfavorables, en particular para los pacientes mayores de 40 años (84).

Los profesionales sanitarios que requirieron hospitalización se presentaron con mayor frecuencia durante la primera cohorte y fueron disminuyendo progresivamente, probablemente porque la campaña de vacunación en México inició en personal de salud (85).

En cuanto a las principales comorbilidades registradas, llama la atención que hubo más pacientes con diabetes durante la segunda cohorte, pero la presencia de cardiopatía isquémica, malignidad hematológica y enfermedad renal crónica fue mayor durante la tercera cohorte, lo cual puede explicarse por una disminución en el aislamiento preventivo y el regreso a las actividades laborales. Se ha estimado que un mayor aislamiento social hubiera disminuido más de 100,000 contagios (86).

Para las características clínicas, la fiebre fue más frecuente en la primer y segunda cohorte mientras que la disnea predominó en la primera cohorte. Es interesante que la primer cohorte presentó diarrea con mucha más frecuencia. La variante Alfa se asoció en varios reportes a invasión gastrointestinal, así como mayor gravedad en los pacientes que presentaban diarrea, quizás como reflejo de una mayor carga viral (87,88). La presencia de anosmia y disgeusia fue

similar entre las tres cohortes, pero esto podría explicarse por un subregistro, ya que se sabe que las variantes Alfa y Delta se asocian más con estos síntomas que las nuevas variantes como Ómicron (89).

Al ingreso, la saturación de oxígeno fue menor para la tercera cohorte y los valores mínimos también fueron más bajos, lo cual representa una mayor gravedad de los pacientes al ingreso, lo cual es consistente con las diferencias observadas tanto en el NEWS score y en el CALL score. En cuanto a la escala de gravedad de la OMS, también se observó un incremento en la proporción de pacientes con scores más altos. Se sabe que tanto la variante 20B/S:732A correspondiente a la segunda cohorte como la variante delta, se asociaron a una mayor gravedad y mayor riesgo de desenlaces adversos, sobre todo en pacientes no vacunados (90,91).

Asociado a esto, los pacientes de la segunda y tercera cohorte se presentaron con valores más altos de leucocitos y neutrófilos y con mayor linfopenia, lo cual refleja también la gravedad con la que se presentaron estos pacientes.

Llama la atención que en la primer cohorte los valores de vitamina D fueron más bajos respecto a las otras cohortes. A pesar de que existieron distintas hipótesis respecto a la vitamina D como factor de riesgo de COVID-19 grave (92,93) no se demostró que suplementarlo mejorara los desenlaces (94,95). Quizás el incremento en los valores de vitamina D sérica se deba a un incremento en su consumo ya que es un medicamento de venta libre.

Aunque no fue significativamente distinto, existió una diferencia entre la incidencia de galactomanano positivo entre los tres grupos, siendo mayor para la segunda cohorte. Esto podría estar en relación con una mayor frecuencia de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA) ya que estos pacientes presentaron altas tasas de requerimiento de ventilación mecánica invasiva (96), no obstante, esta diferencia no se observó en la positividad de Beta-D-glucano que es otro marcador de CAPA. Una posible explicación de dicha situación es que no se ha instaurado un protocolo hospitalario de medición tanto de galactomanano como de Beta-D-glucano ante la sospecha de un caso de aspergilosis invasiva pulmonar.

En cuanto a los marcadores de inflamación, la primera cohorte en general presentó valores incrementados de los mismos comparado con las dos cohortes subsecuentes. Dado que esto no coincide con la gravedad de los pacientes, este fenómeno podría deberse a que en el segundo pico de la pandemia el retraso en la admisión hospitalaria ocasionó que muchos pacientes recibieran tratamiento en casa, lo cual pudo haber modificado dichos marcadores aún en ausencia de mejoría clínica (83).

Los tratamientos utilizados cambiaron radicalmente durante los tres periodos pues la evidencia de la efectividad de lo que se utilizó fue cambiando durante el tiempo. El uso de hidroxiclороquina fue disminuyendo hasta que se dejó de utilizar para la tercera cohorte; lo mismo sucedió con el lopinavir/ritonavir ya que los 2 pacientes que lo recibieron en la tercera cohorte tenían otras indicaciones para el mismo. Para la azitromicina también se observó una disminución importante, sin embargo, su uso persistió aún durante la tercera cohorte.

El uso de tocilizumab se redujo considerablemente, probablemente por una mejor definición de los pacientes candidatos a su uso (29).

Se ha visto que la coinfección bacteriana al momento de presentación de COVID-19 es sólo del 3.5% mientras que la sobreinfección se presenta tan sólo en el 14.3% de los pacientes (97). A pesar de esto, el uso de antibióticos en las tres cohortes fue de alrededor del 80%. El uso indiscriminado de antibióticos se ha asociado a incremento en las resistencias microbianas y efectos adversos no deseados de dichos fármacos (98,99).

Por otro lado, el uso de remdesivir fue mucho mayor durante la tercer cohorte, esto se explica por la creciente evidencia de su beneficio y su mayor disponibilidad en el país (29). El uso de baricitinib incrementó aunque no llegó a las proporciones del remdesivir. No se registró la administración de otros antivirales como molnupiravir y paxlovid dado que no se había autorizado su uso en México para el momento en el que terminó el registro de los pacientes (100).

En cuanto a los desenlaces, el ingreso directo a la unidad de terapia intensiva fue menor durante la tercer cohorte. Existen dos situaciones que explican esto: uno es que durante la alta demanda de camas de hospitalización el servicio de Medicina Interna fungió como una unidad de terapia intermedia y la segunda es la disminución del número de camas de terapia intensiva durante la tercera cohorte. Es interesante que simultáneamente a este incremento en los ingresos a piso de Medicina Interna incrementó el uso de ventilación mecánica no invasiva. A pesar de que existe mucha controversia respecto al uso de VMNI (101) y su asociación con incremento en la mortalidad, en esta población no se pudo corroborar dicha asociación tras el ajuste del modelo de regresión logística por edad, sexo y gravedad.

A pesar de que casi el 40% de los pacientes recibieron ventilación mecánica invasiva, la mortalidad se mantuvo baja comparada con la mortalidad en otros sitios (102). Esto puede explicarse por la presencia de recursos y la capacitación del personal a cargo de los pacientes. Finalmente, es importante recalcar que a pesar de que los pacientes en la segunda y tercera cohorte tenían mayor severidad del cuadro, el incremento en la mortalidad no fue proporcional

a esto, sobre todo en la tercera cohorte que se trató de una variante muy agresiva. Esto parcialmente podría atribuirse a la vacunación como se ha visto en reportes previos (103), aunque el porcentaje de pacientes durante esta etapa aún era bajo.

## **9. LIMITACIONES**

Dentro de las limitaciones del estudio una de las principales es la naturaleza retrospectiva del mismo ya que no permite realizar inferencias causales con seguridad. Por otro lado, al tratarse de un centro privado la población no necesariamente es representativa de la población mexicana, sin embargo, durante el primer pico de la pandemia se recibieron pacientes trasladados desde instituciones públicas y durante toda la pandemia se otorgó atención al personal hospitalario que en otras circunstancias serían atendidos en centros públicos. El acceso a una mayor cantidad de recursos explica en parte la baja mortalidad en este centro comparada con otros (102) pero pareciera que la disponibilidad y capacitación de personal también influyó, pero esto no es reflejo de la realidad del resto de los centros hospitalarios del país.

## **10. AGRADECIMIENTOS**

A mi papá y mi mamá por creerme que quería ser doctora desde los 3 años y por siempre apoyarme y escuchar cuando la vida ha sido demasiado para mis manos. A mi hermano por estar siempre cerca y hacerme reír en la postguardia. A mi familia extendida por echarme porras siempre y por confiar en mi opinión médica aun cuando no fueran las mejores noticias. A los Luises et al por mandarme memes y escuchar mis quejas de la residencia y cuando la vida se vuelve mucho para mis manitas. A Cris por creer siempre en mí y echarme porras. A Mariana por acompañar este camino desde hace 25 años.

A Héctor y Charlie por acompañarme desde el inicio de este camino y compartir la ñoñez y el amor por la Medicina Interna. A mis R más por enseñarme y a mis R menos por enseñarme a enseñar y por enseñarme a aprender y a ARMII por recolectar estos datos juntos. A mis co-erres por el camino que pasamos juntos, un R1, la pandemia y el resto que ya será historia. A mis maestros por enseñarme cómo abordar a un paciente desde el punto de vista médico, pero como no perder de vista lo importante que es acompañar y escuchar. Por último, pero no menos importante a los pacientes, que por ellos hacemos lo que hacemos y son la base y motivo de esta tesis.

## 11. REFERENCIAS

1. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?. *Int J Epidemiol.* 2020;49(3):717-726.
2. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220(8):463-471. doi:10.1016/j.rce.2020.05.007
3. Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, Calva-Espinosa DY, Moreno-Camacho JL, Langle-Martínez AP, García-Gil A, Solís-González CJ, Canizalez-Román A, León-Sicairos N, Alcántar-Fernández J. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:572-579. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.086. Epub 2021 Jan 9.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
5. Yang J, Zheng Y, Gou X, 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.* 2020;94:91-95.
6. Coss-Roviroso MF, Aguilar-Soto M, Cuenca D, Velez-Pintado M, Camiro-Zuñiga A, Ferreira-Hermosillo A, Mercado M. Are overweight and obesity risk factors for invasive mechanical ventilation in severe coronavirus disease 2019 pneumonia? *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 3;65(4):462-467. doi: 10.20945/2359-3997000000350. Epub 2021 Apr 12.
7. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;360.
8. Gobierno de México. Información general nacional COVID-19. Datos COVID CONACYT. Dirección General de Epidemiología. 05 de julio del 2020. Consultado el 06 de julio del 2020. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/#DOView>
9. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-320.
10. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003 Aug;77(16):8801-11
11. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 Mar 9. Erratum in: *Cell.* 2020 Dec 10;183(6):1735.
12. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-320. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138577
13. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):601-621.
14. Arevalo-Rodriguez I, Seron P, Buitrago-García D, et al. Recommendations for SARS-CoV-2/COVID-19 testing: a scoping review of current guidance. *BMJ Open.* 2021;11(1):e043004. Published 2021 Jan 6.
15. Lai KKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:226-230.

16. Sule WF, Oluwayelu DO. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J.* 2020 Jul 21;35(Suppl 2):121
17. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Resources: Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs) Última actualización 14 Junio del 2021.
18. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 for Healthcare Providers Testing Individuals in the Community. Última actualización 4 de abril del 2021.
19. Jiang JC, Zhang Y. Serological antibody testing in the COVID-19 pandemic: their molecular basis and applications. *Biochem Soc Trans.* 2020 Dec 18;48(6):2851-2863.
20. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Resources: Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings. Última actualización 14 Junio del 2021.
21. Stelzer-Braid S, Walker GJ, Aggarwal A, Isaacs SR, Yeang M, Naing Z, Ospina Stella A, Turville SG, Rawlinson WD. Virus isolation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) for diagnostic and research purposes. *Pathology.* 2020 Dec;52(7):760-763.
22. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020 Aug;20(8):e192-e197. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct;20(10).
23. WHO. Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021 – World Health Organization (WHO). Consultado el 25 de julio del 2022.
24. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consultado el 25 de julio del 2022.
25. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):732-739.
26. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0. PMID: 32194981; PMCID: PMC7078228.
27. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DLM, de Barros E Silva PGM, Tramujas L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FGR, Gebara OCE, Dantas VCS, Furtado RHM, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann APM, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Epub 2020 Jul 23. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):e119. PMID: 32706953; PMCID: PMC7397242.
28. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Van't Hooft J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, Abella BS, Akram J, Amaravadi RK, Angus DC, Arabi YM, Azhar S, Baden LR, Baker AW, Belkhir L, Benfield T, Berrevoets MAH, Chen CP, Chen TC, Cheng SH, Cheng CY, Chung WS, Cohen YZ, Cowan LN, Dalgard O, de Almeida E Val FF, de Lacerda MVG, de Melo GC, Derde L,

- Dubee V, Elfakir A, Gordon AC, Hernandez-Cardenas CM, Hills T, Hoepelman AIM, Huang YW, Igau B, Jin R, Jurado-Camacho F, Khan KS, Kreamsner PG, Kreuels B, Kuo CY, Le T, Lin YC, Lin WP, Lin TH, Lyngbakken MN., et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 2021 May 14;12(1):3001. doi: 10.1038/s41467-021-23559-1. Erratum for: *Nat Commun.* 2021 Apr 15;12(1):2349.
29. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 27.
  30. Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol.* 2021 Mar;31(2):e2163. doi: 10.1002/rmv.2163. Epub 2020 Sep 23.
  31. Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, Wurtz N, Rolain JM, Colson P, La Scola B, Raoult D. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog.* 2020 Aug;145:104228. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228. Epub 2020 Apr 25.
  32. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, Chen C, Ruder K, Zhong L, Nyatigo F, Cook CA, Hinterwirth A, Lebas E, Redd T, Porco TC, Lietman TM, Arnold BF, Doan T. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Aug 10;326(6):490-498.
  33. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
  34. Labhardt ND, Smit M, Petignat I, et al. Post-exposure Lopinavir-Ritonavir Prophylaxis versus Surveillance for Individuals Exposed to SARS-CoV-2: The COPEP Pragmatic OpenLabel, Cluster Randomized Trial. *EClinicalMedicine* 2021.
  35. Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JJH, Forrest JJ, Harari O, Quirino Dos Santos CV, Guimarães de Almeida APF, Figueiredo Neto AD, Savassi LCM, Milagres AC, Teixeira MM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Mills EJ; TOGETHER Investigators. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 1;4(4):e216468. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2021 Sep 1;4(9):e2130442. PMID: 33885775; PMCID: PMC8063069.
  36. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. Epub 2020 Mar 18.
  37. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704.



38. Crothers K, DeFaccio R, Tate J, Alba PR, Goetz MB, Jones B, King JT Jr, Marconi V, Ohl ME, Rentsch CT, Rodriguez-Barradas MC, Shahrir S, Justice AC, Akgün KM; Veterans Aging Cohort Study Clinical COVID-19 Working Group. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13;60(1):2102532.
39. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, Woodruff PG, Mauger DT, Erzurum SC, Johansson MW, Denlinger LC, Jarjour NN, Castro M, Hastie AT, Moore W, Ortega VE, Bleecker ER, Wenzel SE, Israel E, Levy BD, Seibold MA, Fahy JV. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Dec 15;202(12):1744-1746..
40. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, Van Hecke O, Ogburn E, Evans PH, Thomas NPB, Patel MG, Richards D, Berry N, Detry MA, Saunders C, Fitzgerald M, Harris V, Shanyinde M, de Lusignan S, Andersson MI, Barnes PJ, Russell REK, Nicolau DV Jr, Ramakrishnan S, Hobbs FDR, Butler CC; PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Sep 4;398(10303):843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X. Epub 2021 Aug 10. Erratum in: *Lancet*. 2021 Aug 18.
41. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-2629.
42. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-2629.
43. Brown MJ, Alazawi W, Kanoni S. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1147. doi: 10.1056/NEJMc2108482. Epub 2021 Aug 18.
44. Bulte JP, Postma N, Beukema M, Inberg B, Stegeman AG, van der Hoeven H. COVID 19 and the risk of gastro-intestinal perforation: A case series and literature review. *J Crit Care*. 2022 Feb;67:100-103. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.10.020. Epub 2021 Nov 2.
45. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9. Epub 2020 Feb 27.
46. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, Chu Y, Feng Y, Wang Q. Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17;71(10):2688-2694.
47. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, Ren L, Wei Q, Mei H, Hu C, Tao C, Yang R, Wang J, Yu Y, Guo Y, Wu X, Xu Z, Zeng L, Xiong N, Chen L, Wang J, Man N, Liu Y, Xu H, Deng E, Zhang X, Li C, Wang C, Su S, Zhang L, Wang J, Wu Y, Liu Z. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):460-470. doi: 10.1001/jama.2020.10044. Erratum in: *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):519.

48. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, Martínez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferrés M, Chang M, Vizcaya C, Mondaca S, Huete Á, Castro R, Sarmiento M, Villarroel L, Pizarro A, Ross P, Santander J, Lara B, Ferrada M, Vargas-Salas S, Beltrán-Pavez C, Soto-Rifo R, Valiente-Echeverría F, Caglevic C, Mahave M, Selman C, Gazitúa R, Briones JL, Villarroel-Espindola F, Balmaceda C, Espinoza MA, Pereira J, Nervi B. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *PLoS Med.* 2021 Mar 3;18(3):e1003415.
49. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2049-2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7. Epub 2021 May 14.
50. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, Esteban I, Caballero MT, Wood C, Berrueta M, Rondan A, Lescano G, Cruz P, Ritou Y, Fernández Viña V, Álvarez Paggi D, Esperante S, Ferreti A, Ofman G, Ciganda Á, Rodríguez R, Lantos J, Valentini R, Itcovici N, Hintze A, Oyarvide ML, Etchegaray C, Neira A, Name I, Alfonso J, López Castelo R, Caruso G, Rapelius S, Alvez F, Etchenique F, Dimase F, Alvarez D, Aranda SS, Sánchez Yanotti C, De Luca J, Jares Baglivo S, Laudanno S, Nowogrodzki F, Larrea R, Silveyra M, Leberzstein G, Debonis A, Molinos J, González M, Perez E, Kreplak N, Pastor Argüello S, Gibbons L, Althabe F, Bergel E, Polack FP; Fundación INFANT-COVID-19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):610-618.
51. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, El Kassir N, Foster LD, Hah JM, Jaiswal S, Kaplan A, Lowell E, McDyer JF, Quinn J, Triulzi DJ, Van Huysen C, Stevenson VLW, Yadav K, Jones CW, Kea B, Burnett A, Reynolds JC, Greineder CF, Haas NL, Beiser DG, Silbergleit R, Barsan W, Callaway CW; SIREN-C3PO Investigators. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):1951-1960.
52. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pyrc K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396).
53. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osiyemi O, Skarbinski J, Juneja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Camus G, Abdelghany M, Davies S, Behenna-Renton N, Duff F, Marty FM, Katz MJ, Ginde AA, Brown SM, Schiffer JT, Hill JA; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):305-315.
54. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LYA, Roestenberg M, Tsang OTY, Bernasconi E, Le Turnier P, Chang SC, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wang H, Gaggar A, Brainard DM, McPhail MJ, Bhagani S, Ahn MY, Sanyal AJ, Huhn G, Marty FM; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Sep 15;324(11):1048-1057.
55. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LYA, Roestenberg M, Tsang OTY, Bernasconi E, Le Turnier P, Chang SC, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wang H, Gaggar A, Brainard DM, McPhail MJ, Bhagani S, Ahn MY, Sanyal AJ, Huhn G, Marty FM; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on

- Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057.
56. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
  57. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, Bar KJ, Barnabas RV, Barouch DH, Cohen MS, Hurt CB, Burwen DR, Marovich MA, Hou P, Heirman I, Davis JD, Turner KC, Ramesh D, Mahmood A, Hooper AT, Hamilton JD, Kim Y, Purcell LA, Baum A, Kyratsous CA, Krainson J, Perez-Perez R, Mohseni R, Kowal B, DiCioccio AT, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD, Weinreich DM; Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Sep 23;385(13):1184-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2109682. Epub 2021 Aug 4.
  58. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Ambery P, Arends RH, Beavon R, Dey K, Garbes P, Kelly EJ, Koh GCKW, Near KA, Padilla KW, Psachoulia K, Sharbaugh A, Streicher K, Pangalos MN, Esser MT; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022 Apr 20.
  59. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020 Aug;40(8):843-856. doi: 10.1002/phar.2438. Epub 2020 Jul 27.
  60. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, Estrada V, Som M, Cardoso A, Chakladar S, Crowe B, Reis P, Zhang X, Adams DH, Ely EW; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub 2021 Sep 1. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):e102.
  61. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Emberson JR, et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv* 2022: Available at: <https://doi.org/10.1101/2022.03.02.22271623>
  62. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res*. 2020 Jun;178:104805. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104805. Epub 2020 Apr 21.
  63. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, Richardson MA, Rodríguez-Mateos M, Jordán-Iborra C, Brew J, Carmona-Torre F, Giráldez M, Laso E, Gabaldón-Figueira JC, Dobaño C, Moncunill G, Yuste JR, Del Pozo JL, Rabinovich NR, Schöning V, Hammann F, Reina G, Sadaba B, Fernández-Alonso M. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and

- humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021 Feb;32:100720.
64. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1397-1408.
  65. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, Morin MJ, Szewczyk LJ, Painter GR. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Mar 1;65(5):e02428-20.
  66. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):509-520.
  67. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1299-1300.
  68. Jiang B, Wei H. Oxygen therapy strategies and techniques to treat hypoxia in COVID-19 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Oct;24(19):10239-10246.
  69. Koga Y, Kaneda K, Fujii N, Tanaka R, Miyauchi T, Fujita M, Hidaka K, Oda Y, Tsuruta R. Comparison of high-flow nasal cannula oxygen therapy and non-invasive ventilation as first-line therapy in respiratory failure: a multicenter retrospective study. *Acute Med Surg*. 2019 Sep 27;7(1):e461. doi: 10.1002/ams2.461.
  70. García-Pereña L, Ramos Sesma V, Tornero Divieso ML, Lluna Carrascosa A, Velasco Fuentes S, Parra-Ruiz J. Benefits of early use of high-flow-nasal-cannula (HFNC) in patients with COVID-19 associated pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2022 Jun 10;158(11):540-542.
  71. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e18. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30110-7. Epub 2020 Mar 5.
  72. Sullivan ZP, Zazzeron L, Berra L, Hess DR, Bittner EA, Chang MG. Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: when, for whom, and how? *J Intensive Care*. 2022 Jan 15;10(1):3.
  73. Bradley P, Wilson J, Taylor R, Nixon J, Redfern J, Whittemore P, Gaddah M, Kavuri K, Haley A, Denny P, Withers C, Robey RC, Logue C, Dahanayake N, Min DSH, Coles J, Deshmukh MS, Ritchie S, Malik M, Abdelaal H, Sivabalah K, Hartshorne MD, Gopikrishna D, Ashish A, Nuttall E, Bentley A, Bongers T, Gatheral T, Felton TW, Chaudhuri N, Pearmain L. Conventional oxygen therapy versus CPAP as a ceiling of care in ward-based patients with COVID-19: a multi-centre cohort evaluation. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct;40:101122.
  74. Bertaina M, Nuñez-Gil IJ, Franchin L, Fernández Rozas I, Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, Romero R, Maroun Eid C, Uribarri A, Becerra-Muñoz VM, Huang J, Alfonso E, Marmol-Mosquera F, Ugo F, Cerrato E, Fernandez-Presa L, Raposeiras Roubin S, Feltes Guzman G, Gonzalez A, Abumayyaleh M, Fernandez-Ortiz A, Macaya C, Estrada V; HOPE COVID-19 investigators. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emerg Med J*. 2021 May;38(5):359-365. doi: 10.1136/emermed-2020-210411. Epub 2021 Mar 16.
  75. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, Montomoli J, Falò G, Tonetti T, Cutuli SL, Pintaudi G, Tanzarella ES, Piervincenzi E, Bongiovanni F,

- Dell'Anna AM, Delle Cese L, Berardi C, Carelli S, Bocci MG, Montini L, Bello G, Natalini D, De Pascale G, Velardo M, Volta CA, Ranieri VM, Conti G, Maggiore SM, Antonelli M; COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1731-1743.
76. Brioni M, Meli A, Grasselli G. Mechanical Ventilation for COVID-19 Patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022 Jun;43(3):405-416. doi: 10.1055/s-0042-1744305. Epub 2022 Apr 19.
  77. Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Kabata H, Nishimura H, Kawaoka Y. Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. *mSphere*. 2020 Oct 21;5(5):e00637-20. doi: 10.1128/mSphere.00637-20.
  78. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19: Resources Use of Masks to Control the Spread of SARS-CoV-2. Última actualización 6 de diciembre del 2021.
  79. Chu DK, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schunemann H. Physical Distancing, Face Masks, and Eye Protection to Prevent Person-to-Person Transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Surg*. 2020 Oct;72(4):1500.
  80. Institute for Health Metrics and Evaluation. COVID-19 vaccine efficacy summary. Última actualización 18 Febrero 2022.
  81. Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (Covi-Gen-Mex). Análisis. Última actualización: 4 de agosto del 2022. Disponible en: <http://mexcov2.ibt.unam.mx:8080/COVID-TRACKER/>.
  82. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, Li Y, Cheng L, Li W, Jia H, Ma X. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jul 13;12(13):12493-12503
  83. Sánchez-Talanquer, M., González-Pier, E., Sepúlveda, J., Abascal-Miguel, L. Fieldhouse, J. Del Río, C. Gallalee, S. Mexico's Response to COVID-19: A Case Study. University of California San Francisco. 2021, Jan.
  84. Chiquete, E., Alegre-Díaz, J., Ochoa-Guzmán, A., Toapanta-Yanchapaxi L.N., González-Carballo, C., Garcilazo-Ávila, A., Santacruz-Benitez, R., Ramírez-Reyes, R., Wong-Chew, Rosa María, Guerrero, G, Schmulson, M., Berumen, J., Sandoval-Rodríguez, V., Ruiz-Ruiz, E., Cantú-Brito, C. Ethnicity and other COVID-19 death risk factors in Mexico. *Arch Med Sci* 2022;18(3):711-718.
  85. Barrientos-Gutiérrez T, Alpuche-Aranda CM, Bautista-Arredondo S. Preguntas y respuestas sobre la estrategia de vacunación contra Covid-19 en México. *Salud Publica Mex*. 2021 Feb 27;63(2, Mar-Abr):167-169.
  86. Rangel González, E. Llamosas-Rosas, I., Fonseca, F.J. Aislamiento social y el COVID-19 en las regiones de México. *EconoQuantum*. 2021 Jul, 18 (2).
  87. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1831-1833.e3.
  88. Ghimire S, Sharma S, Patel A, Budhathoki R, Chakinala R, Khan H, Lincoln M, Georgeston M. Diarrhea Is Associated with Increased Severity of Disease in COVID-19: Systemic Review and Metaanalysis. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(1):28-35..
  89. Coelho DH, Reiter ER, French E, Costanzo RM. Decreasing Incidence of Chemosensory Changes by COVID-19 Variant. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 May 3.
  90. Cedro-Tanda A, Gómez-Romero L, Alcaraz N, de Anda-Jauregui G, Peñaloza F, Moreno B, Escobar-Arrazola MA, Ramirez-Vega OA, Munguia-Garza P, Garcia-Cardenas F, Cisneros-Villanueva M, Moreno-Camacho JL, Rodriguez-Gallegos J, Luna-Ruiz Esparza

- MA, Fernández Rojas MA, Mendoza-Vargas A, Reyes-Grajeda JP, Campos-Romero A, Angulo O, Ruiz R, Sheinbaum-Pardo C, Sifuentes-Osornio J, Kershenovich D, Hidalgo-Miranda A, Herrera LA. The Evolutionary Landscape of SARS-CoV-2 Variant B.1.1.519 and Its Clinical Impact in Mexico City. *Viruses*. 2021 Oct 29;13(11):2182.
91. Bast E, Tang F, Dahn J, Palacio A. Increased risk of hospitalisation and death with the delta variant in the USA. *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec;21(12):1629-1630.
  92. Katz J, Yue S, Xue W. Increased risk for COVID-19 in patients with vitamin D deficiency. *Nutrition*. 2021 Apr;84:111106.
  93. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2019722.
  94. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM*. 2021 May 19;114(3):175-181.
  95. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, Silva CBR, Franco AS, Macedo MB, Dalmolin HHH, Baggio J, Balbi GGM, Reis BZ, Antonangelo L, Caparbo VF, Gualano B, Pereira RMR. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1053-1060.
  96. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, Klimko N, Lass-Flörl C, Oladele RO, Vinh DC, Zhu LP, Böll B, Brüggemann R, Gangneux JP, Perfect JR, Patterson TF, Persigehl T, Meis JF, Ostrosky-Zeichner L, White PL, Verweij PE, Cornely OA; European Confederation of Medical Mycology; International Society for Human Animal Mycology; Asia Fungal Working Group; INFOCUS LATAM/ISHAM Working Group; ISHAM Pan Africa Mycology Working Group; European Society for Clinical Microbiology; Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients; Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Medical Mycology Society of Nigeria; Medical Mycology Society of China Medicine Education Association; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology; Association of Medical Microbiology; Infectious Disease Canada. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jun;21(6):e149-e162.
  97. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629.
  98. Garg SK. Antibiotic misuse during COVID-19 Pandemic: A Recipe for Disaster. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Jun;25(6):617-619.
  99. Calderón-Parra J, Muiño-Miguez A, Bendala-Estrada AD, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Fernández Carracedo E, Tejada Montes J, Rubio-Rivas M, Arnalich-Fernandez F, Beato Pérez JL, García Bruñén JM, Del Corral Beamonte E, Pesqueira Fontan PM, Carmona MDM, Fernández-Madera Martínez R, González García A, Salazar Mosteiro C, Tuñón de Almeida C, González Moraleja J, Deodati F, Martín Escalante MD, Asensio Tomás ML, Gómez Huelgas R, Casas Rojo JM, Millán Núñez-Cortés J; SEMI-COVID-19 Network. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS One*. 2021 May 11;16(5):e0251340.
  100. Rodríguez, D., 2022. *México autoriza el uso de la píldora Paxlovid de Pfizer para el tratamiento de la covid-19*. El País. Available at: <https://elpais.com/mexico/2022-01->

14/mexico-autoriza-el-uso-de-la-pildora-paxlovid-de-pfizer-para-el-tratamiento-de-la-covid-19.html. Accessed 8 August 2022.

101. Marti S, Carsin AE, Sampol J, Pallero M, Aldas I, Marin T, Lujan M, Lalmolda C, Sabater G, Bonnin-Vilaplana M, Peñacoba P, Martinez-Llorens J, Tárrega J, Bernadich Ó, Córdoba-Izquierdo A, Lozano L, Mendez S, Vélez-Segovia E, Prina E, Eizaguirre S, Balañá-Corberó A, Ferrer J, Garcia-Aymerich J. Higher mortality and intubation rate in COVID-19 patients treated with noninvasive ventilation compared with high-flow oxygen or CPAP. *Sci Rep.* 2022 Apr 20;12(1):6527.
102. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez VH, Medrano-Borromeo C, Martínez-Valenzuela A, Román-Montes CM, Martínez-Guerra B, González-Lara MF, Hernandez-Gilsoul T, Herrero AG, Tamez-Flores KM, Ochoa-Hein E, Ponce-de-León A, Galindo-Fraga A, Kershenobich-Stalnikowitz D, Sifuentes-Osornio J. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One.* 2021 Feb 3;16(2):e0245772.
103. Gasca NC, Reyes-Garza J, Lozano-Esparza S, Orozco-del Pino P, Olivas-Martínez A, Ulloa-Pérez E, Garbuno-Inigo A, Arroyo J. Efecto del programa de vacunación mexicano en casos, hospitalizaciones y muertes por Covid-19 en adultos mayores de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex.* 2022;64:424-428