



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**TESIS:**

**“POSICIÓN PRONO POR 72 HORAS CONTRA POSICIÓN PRONO ESTÁNDAR  
PARA MANEJO DE SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA  
SEVERA DEBIDA A NEUMONÍA VIRAL POR COVID-19, ENSAYO CLÍNICO  
CONTROLADO”**

**PRESENTA:**

**Heysell Octavio Santos Barrera  
Residente de Medicina Interna**

**Protocolo de investigación para obtener el título especialista en  
MEDICINA INTERNA**

**ASESOR:**

**Dr. Miguel Ángel Galindo López**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**Dr. José Manuel Arreola Guerra**

**APROBADA POR:**

**Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Comité de Ética del Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

**Aguascalientes, Aguascalientes, México Marzo 2023**

**AUTORIZACIONES**



---

**Dr. Flores Parkman Felipe de Jesús**  
Jefatura del Departamento de Enseñanza e Investigación del CHMH



---

**Dr. Jeshua Andre Muñeton Arellano**  
Jefatura del Departamento Medicina Interna del CHMH



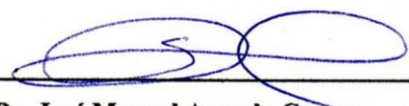
---

**Dr. Karla Guadalupe Bazán Ibáñez**  
Profesor Titular del Posgrado de Medicina Interna del CHMH



---

**Dr. Miguel Ángel Galindo López**  
Tutor de Tesis



---

**Dr. José Manuel Arreola Guerra**  
Asesor Metodológico de Tesis

Diciembre 2022

**DR. Flores Parkman Felipe de Jesús**  
**JEFATURA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN CENTENARIO**  
**HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**PRESENTE**

Estimado Dr. **Flores Parkman Felipe de Jesús**

En respuesta a la petición hecha al médico residente *Heysell Octavio Santos Barrera*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**“POSICIÓN PRONO POR 72 HORAS CONTRA POSICIÓN PRONO ESTÁNDAR PARA MANEJO DE SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SEVERA DEBIDA A NEUMONÍA VIRAL POR COVID-19, ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO”**


Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechando la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**



\_\_\_\_\_  
**Dr. Miguel Ángel Galindo López**  
**TUTOR DE TESIS**  
**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. José Manuel Arreola Guerra**  
**ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS**  
**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

C.C.P Coordinación de Investigación, CHMH

C.C.P Secretaria de investigación y posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA

C.C.P Archivo

**CARTA DE VOTO APROBATORIO INDIVIDUAL**

**DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO**  
**DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente como ASESOR designado del estudiante **HEYSELL OCTAVIO SANTOS BARRERA** con ID **141597** quien realizó la tesis titulada **“POSICIÓN PRONO POR 72 HORAS CONTRA POSICIÓN PRONO ESTÁNDAR PARA MANEJO DE SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SEVERA DEBIDA A NEUMONÍA VIRAL POR COVID-19, ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO”**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO PROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla así como el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo o anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento me permito enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**“Se Lumen Proferre”**

**Aguascalientes, Ags. a día de 04 de Diciembre del 2022**



---

**Dr. Miguel Ángel Galindo López**

**Tutor de Tesis**

c.c.p. Interesado

c.c.p. Secretaria Técnica del Programa de Posgrado



**Carta de autorización de tesis comité de investigación (Hospital)**



**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/096/21  
Aguascalientes, Ags., a 27 de Octubre de 2021

**DR. HEYSELL OCTAVIO SANTOS BARRERA  
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 14 de Octubre de 2021, con número de registro 2021-R-42 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**"POSICIÓN PRONO POR 72 HORAS CONTRA POSICIÓN PRONO ESTÁNDAR PARA MANEJO DE SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SEVERA DEBIDA A NEUMONÍA VIRAL POR COVID-19, ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO"**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

  
**DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**



JMAG/cmva\*

Av. Gómez Morín s/n Fracc. La Estación CP20259  
Aguascalientes, Ags.

Tel. 4499946720

Secretaría de Salud de Aguascalientes  
[www.issea.gob.mx](http://www.issea.gob.mx)

**Carta de autorización de tesis comité de ética en investigación (Hospital)**



**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/100/21  
Aguascalientes, Ags., a 27 de Octubre de 2021

**DR. HEYSELL OCTAVIO SANTOS BARRERA  
INVESTIGADOR PRINCIPAL**


En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 14 de Octubre de 2021, con número de registro **2021-R-42** revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**"POSICIÓN PRONO POR 72 HORAS CONTRA POSICIÓN PRONO ESTÁNDAR PARA MANEJO DE SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SEVERA DEBIDA A NEUMONÍA VIRAL POR COVID-19, ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO"**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

  
**DR. JAIME ASAEL LOPEZ VALDEZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



JALV/cmva\*

Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 13/12/22

NOMBRE: Heysell Octavio Santos Barrera ID 141597

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA LGAC (del posgrado): Enfermedades Infecciosas del adulto

TIPO DE TRABAJO: ( X ) Tesis ( ) Trabajo práctico

TÍTULO: POSICIÓN PRONO POR 72 HORAS CONTRA POSICIÓN PRONO ESTÁNDAR PARA MANEJO DE SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SEVERA DEBIDA A NEUMONÍA VIRAL POR COVID-19, ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVALUACIÓN DE TRATAMIENTO

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

*Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:*

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica  
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario  
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado  
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda  
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área  
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área  
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país  
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica  
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

*El egresado cumple con lo siguiente:*

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia  
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)  
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor  
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital  
SI Coincide con el título y objetivo registrado  
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado  
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales


Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Sí            x  
No           

FIRMAS


Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

  
Dr. Ricardo Ernesto Ramirez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

  
Dra. Paulina Andrade Lozano

**Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado**

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

**AGRADECIMIENTOS**

**A mi mas grande amor, motivación y fuerza mi hijo  
José Ángel Santos Serna**

**A mi amor eterno, mi compañera y amiga, que es mi inspiración y mi fuerza, mi  
amada esposa  
Dulce María Serna Muñoz**

**A mis padres quienes me llevaron a alcanzar todos mis sueños  
Elizabeth Barrera Anaya & José Luis Santos Santoyo**

**A mis grandes maestros y amigos, que me dieron ejemplo de lo que significa ser un  
excelente médico, y sobre todo una excelente persona  
Miguel Ángel Reyes Amador  
Karla Guadalupe Bazán Ibáñez  
Miguel Ángel Galindo López**

**Agradezco en especial a mis amigos y compañeros que en los tiempos más difíciles  
caminaron a mi lado  
Kevin Daniel Contreras  
Gustavo Iván Rodríguez Correa  
Daniel Hernández Palacios  
Sandra Paola Ávila Villalobos  
Juan Luis Villalobos Delgado  
Isis Alejandro Velázquez Rodríguez**



## DATOS GENERALES

**Título del proyecto:** “Posición prono por 72 horas contra posición prono estándar para manejo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa debida a neumonía viral por covid-19, ensayo clínico controlado”

**Programa de investigación institucional:** Medicina Interna/ Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Tipo de Investigación:** Biomédica

**Línea de investigación institucional:** Medicina Interna

**Fecha de Inicio:** 01/09/2021

**Fecha de término de investigación:** 28/02/2022

**Alcance del proyecto:** Internacional

**Temporalidad del proyecto:** Septiembre de 2021 a febrero de 2022

**Tipo del estudio:** Ensayo clínico controlado, unicéntrico

**Instituciones participantes:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Universidad Autónoma de Aguascalientes



## EQUIPO DE TRABAJO

### RESPONSABLE

**Nombre:** Heysell Octavio Santos Barrera

**Grado académico:** Médico residente

**Especialidad:** Medicina Interna

**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Teléfono celular:**

**Correo electrónico:**

### ASESOR

**Nombre:** Miguel Ángel Galindo López

**Grado académico:** Especialidad

**Especialidad:** Medicina Interna

**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Departamento:** Medicina Interna

### ASESOR METODOLÓGICO

**Nombre:** José Manuel Arreola Guerra

**Grado académico:** Especialidad

**Especialidad:** Nefrología

**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Departamento:** Medicina Interna

### INVESTIGADORES COLABORADORES

**Nombre:** Jaime Froylán Rojas Terán

**Grado académico:** Especialidad

**Especialidad:** Medicina Interna

**Centro: Nombre:** José Manuel Arreola Guerra

**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Isis Alejandro Velázquez Ramírez  
**Grado académico:** Residente de primer año  
**Especialidad:** Nefrología  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Kevin Daniel Contreras  
**Grado académico:** Residente de cuarto año  
**Especialidad:** Medicina Interna  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Gustavo Iván Rodríguez Correa  
**Grado académico:** Residente de cuarto año  
**Especialidad:** Medicina Interna  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Daniel Hernández Palacios  
**Grado académico:** Residente de cuarto año  
**Especialidad:** Medicina Interna  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Sandra Paola Ávila Villalobos  
**Grado académico:** Residente de cuarto año  
**Especialidad:** Medicina Interna  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Juan Luis Villalobos Delgado

**Grado académico:** Residente de cuarto año

**Especialidad:** Medicina Interna

**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Departamento:** Medicina Interna

Instituciones participantes:

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias de la Salud



## ÍNDICE GENERAL

### Contenido

1	INTRODUCCIÓN .....	10
2	MARCO TEÓRICO .....	11
2.1	Definición .....	11
2.2	Epidemiología.....	13
2.3	Fisiopatología .....	16
2.4	Factores de riesgo .....	18
2.5	Microbiología .....	20
2.6	Diagnóstico.....	23
2.7	Tratamiento.....	31
2.7.1	Terapia específica para covid-19.....	31
2.7.2	Tratamientos específicos .....	34
2.7.3	Manejo de paciente intubado.....	44
2.7.4	Extubación y destete .....	48
2.7.5	Traqueostomía .....	49
2.7.6	Cuidados de apoyo.....	49
2.7.7	Sedación y analgesia .....	49
2.7.8	Otras medidas de soporte.....	50
	JUSTIFICACIÓN .....	50
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	52
	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	53
	HIPÓTESIS.....	53
	OBJETIVO PRIMARIO .....	53
	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	53
	METODOLOGÍA .....	54
2.8	Diseño del estudio.....	54
2.9	Universo de estudio .....	54
2.10	Tipo de muestreo .....	54
2.11	Cálculo de tamaño de muestra .....	54
2.12	Temporalidad .....	54
2.13	Lugar.....	54



2.14	Criterios de inclusión.....	54
2.15	Criterios de exclusión.....	55
2.16	Criterios de eliminación.....	55
2.17	Variables.....	55
2.17.1	Variables dependientes.....	55
2.17.2	Variables independientes.....	55
2.18	Material y equipos.....	55
2.19	Recursos.....	55
2.20	Plan de análisis de datos.....	56
2.21	Consideraciones éticas.....	56
2.22	Conflicto de interés.....	56
2.23	Recursos financieros.....	56
2.24	Recursos humanos.....	56
2.25	Factibilidad.....	57
2.26	Aspectos de bioseguridad.....	57
2.27	Potencial conflicto de interés.....	57
2.28	Definición de variables.....	57
	RESULTADOS.....	59
	DISCUSIÓN.....	73
	CONCLUSIONES.....	77
	GLOSARIO.....	79
	BIBLIOGRAFÍA.....	81
	ANEXOS.....	119
	ANEXO A HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	119
	ANEXO B CHECK LIT PRONO.....	123
	ANEXO C CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	124

**INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. definición de variables .....58

Tabla 2. comorbilidades y factores de riesgo .....61

Tabla 3. Tabla cruzada inmunización optima por estrategia de pronóstico y defunción .....63

Tabla 4. Prueba t para una muestra con valor de prueba 150 .....66

Tabla 5. Tabla cruzada gasometría > 150 por estrategia de pronóstico .....66

Tabla 6. Tabla cruzada traqueostomía por estrategia de pronóstico .....67

Tabla 7. Tabla cruzada defunción por estrategia de pronóstico .....67

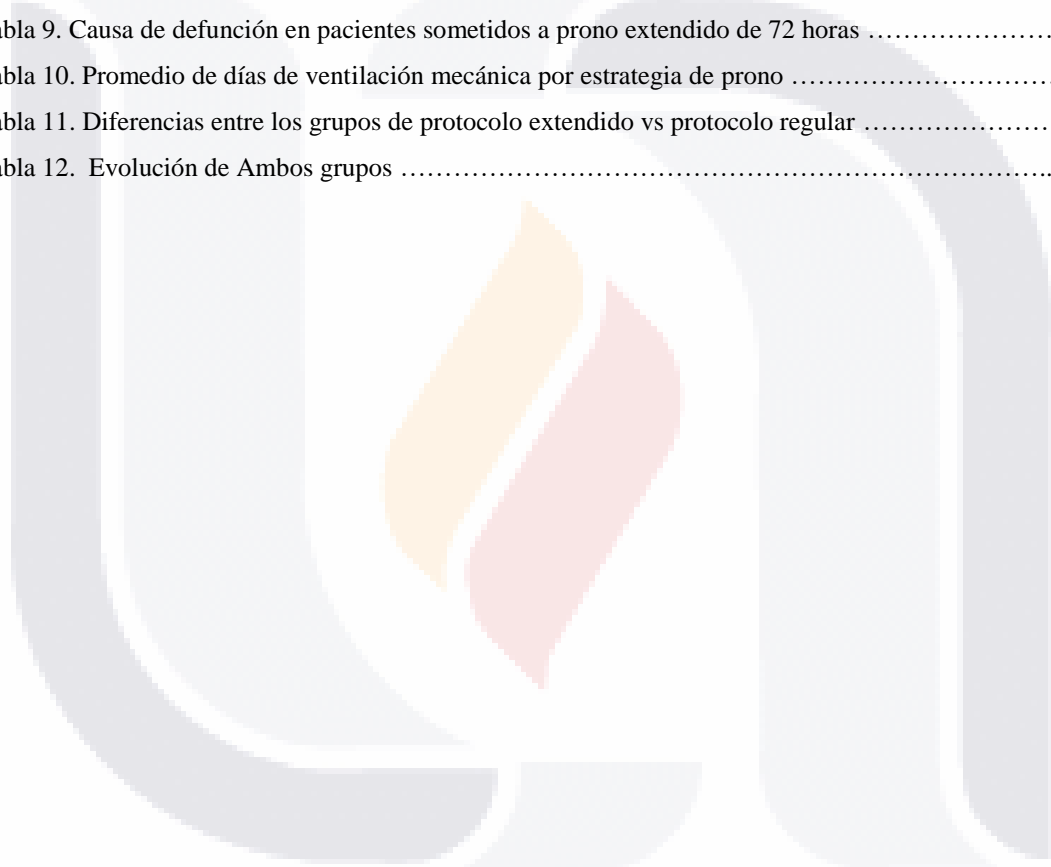
Tabla 8. causa de defunción en pacientes sometidos a pronóstico estándar de 16-24 horas .....68

Tabla 9. Causa de defunción en pacientes sometidos a pronóstico extendido de 72 horas .....68

Tabla 10. Promedio de días de ventilación mecánica por estrategia de pronóstico .....69

Tabla 11. Diferencias entre los grupos de protocolo extendido vs protocolo regular .....70

Tabla 12. Evolución de Ambos grupos .....71



**INDICE DE GRAFICAS O FIGURAS**

Figura 1. Grafica Distribución por sexo ..... 60

Figura 2. Grafica comorbilidades en pacientes con pronóstico estándar ..... 61

Figura 3. Gráficos comorbilidades en pacientes con pronóstico extendido .....62

Figura 4. Gráficos QQ para analizar la distribución normal de los datos ..... 63

Figura 5. Gráficos de Personas con una inmunización óptima ..... 64

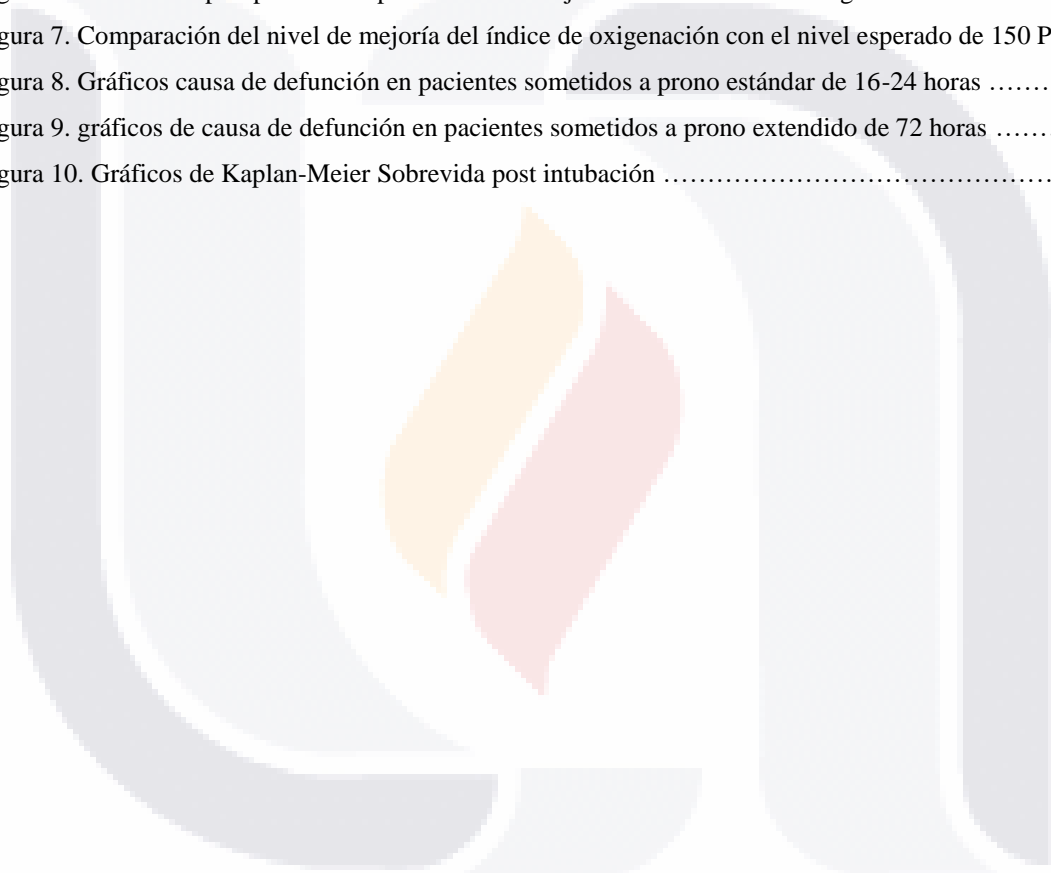
Figura 6. Gráfico boxplot para la comparación de la mejoría de los índices de oxigenación. .... 65

Figura 7. Comparación del nivel de mejoría del índice de oxigenación con el nivel esperado de 150 Pa / Fi. 66

Figura 8. Gráficos causa de defunción en pacientes sometidos a pronóstico estándar de 16-24 horas ..... 68

Figura 9. Gráficos de causa de defunción en pacientes sometidos a pronóstico extendido de 72 horas ..... 69

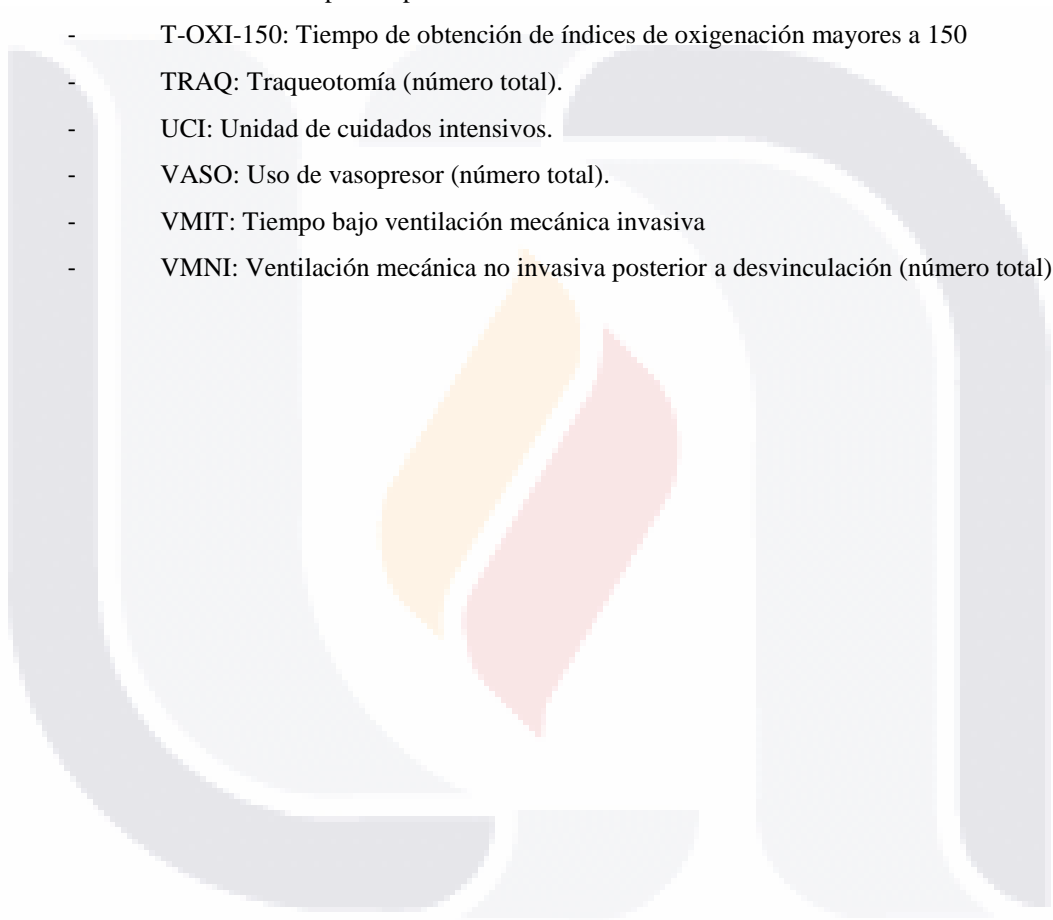
Figura 10. Gráficos de Kaplan-Meier Sobrevida post intubación ..... 72



## ACRONIMOS

- ACE2: Enzima convertidor de angiotensina 2.
- ARCA: Arritmias cardíacas (número total).
- ARDSNet: Network was a research network formed to study treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome.
- CNAF: Uso de cánula nasal de alto flujo posterior a desvinculación (número total).
- COMRB: Comorbilidades
- COVID 19: Coronavirus 2019.
- DESV: Desvinculación de la ventilación mecánica a día 90 (número total).
- DHL: Lactato deshidrogenasa.
- DLVEN: Días libres de ventilador (tiempo en días).
- ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea
- EPP: Equipo de protección personal
- EST: Días de estancia hospitalaria
- FiO2: Fracción inspirada de oxígeno.
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- IDSA: Infectious Diseases Society of America.
- IMC: índice de masa corporal
- iNO: Óxido nítrico inhalado.
- LTVV: ventilación de bajo volumen corriente.
- MIP 100: Presión inspiratoria máxima en 100 mseg.
- MORT28: Mortalidad a 28 días.
- MORT90: Mortalidad a 90 días.
- NEUT: Neumotórax (número total).
- NIH National Institutes of Health.
- PA/FiO2: índice de Kirby o índice de oxigenación.
- PAM: Presión arterial media.
- pAO2: Presión arterial de oxígeno.
- PAPR: respirador purificador de aire motorizado
- PAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica.
- PBW: Peso corporal previsto.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PEEP: Presión positiva al final de la espiración.
- Pplat: Presión plateu.
- PPM: Partes por millón.
- RASS: Escala de la agitación y sedación Richmond

- SA/FiO<sub>2</sub>: índice de saturación sobre fracción inspirada de oxígeno.
- SARS-CoV 2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
- SBT: ensayos de respiración espontánea
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.
- SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment
- T%DESV-: Tiempo promedio en lograr desvinculación de la ventilación mecánica (tiempo en días).
- T-DESV: Tiempo a la primera desvinculación de la ventilación mecánica
- T-OXI-150: Tiempo de obtención de índices de oxigenación mayores a 150
- TRAQ: Traqueotomía (número total).
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- VASO: Uso de vasopresor (número total).
- VMIT: Tiempo bajo ventilación mecánica invasiva
- VMNI: Ventilación mecánica no invasiva posterior a desvinculación (número total).





**RESUMEN**

**“POSICIÓN PRONO POR 72 HORAS CONTRA POSICIÓN PRONO ESTÁNDAR PARA MANEJO DE SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SEVERA DEBIDA A NEUMONÍA VIRAL POR COVID-19, ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO”**

**INTRODUCCIÓN:**

El Covid-19 fue declarada pandemia mundial el 11 de marzo de 2020. Hasta el 17 de octubre de 2021, se han reportado más de 240 millones de casos, incluidos más de 4.8 millones de muertes en todo el mundo. La mortalidad secundaria a COVID-19 es muy variable con una mortalidad de hasta el 37% al 88% para pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), esto debido a el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo. Con la llegada de la pandemia por COVID-19 y su alta tasa de incidencia en síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la posición prono ha tomado un papel predominante para el manejo de estos casos; mostrando una reducción en la mortalidad y normalización a parámetros fisiológicos.

En relación al tiempo de pronación, en forma empírica y por adecuación de recursos se opto por estrategias prono de mayor tiempo, sin embargo no ha habido estudios donde se documente si existen diferencias entre un tiempo estándar y lo que se conoce como prono prolongado.

**JUSTIFICACIÓN:**

Una vez instalado el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en la neumonía por COVID-19 y que requiere de ventilación mecánica invasiva el pronóstico aun en la unidad de cuidados intensivos se torna sombrío (mortalidad cercana al 50%), por lo que intervenciones que puedan impactar en mortalidad una vez se alcanzó este estado son importantes. Se trata de una investigación con implicación clínica directa, que podría impactar a corto plazo en nuestra práctica clínica cambiando el paradigma de los tiempos de la duración de la posición prono y, de mostrar no inferioridad o superioridad facilita la práctica médica, siendo está basada en evidencia. Cuenta con un sustrato teórico fuerte, que se fundamenta desde la fisiopatología de la enfermedad y la forma en que los pulmones realizan su función, la implementación de la posición prono está ampliamente recomendada con alto nivel de evidencia, y con ligera evidencia empírica en relación con un tiempo más prolongado de la posición prono en personas sometidas a ventilación mecánica invasiva.

**OBJETIVO GENERAL:**

Establecer si la ventilación mecánica con posición prono como parte de manejo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa por infección por COVID-19 es superior cuando se realiza por 72 horas contra 16 –

24 horas en cuanto a la obtención de índices de oxigenación mayores a 150 al quinto día, así como el tiempo de la primera desvinculación de la ventilación mecánica.

#### **METODOLOGÍA:**

Es un ensayo clínico prospectivo con un muestreo no probabilístico, aleatorio simple sin enmascaramiento unicéntrico que se llevo acabo en personas ingresadas al servicio de Medicina Interna, de Centenario Hospital Miguel Hidalgo área de contingencia dentro del periodo establecido entre septiembre de 2021 hasta febrero de 2022, que requieran apoyo con ventilación mecánica invasiva.

#### **RESULTADOS:**

Para responder al objetivo que consiste en comparar los niveles de oxigenación en las estrategias de pronóstico estándar y extendido se realizó la prueba t para muestra independientes y se encontró que los niveles de mejoría del índice de oxigenación al quinto día son iguales en ambos grupos ( $t = -1.46$  p. 0.151).

Por otro lado, la cantidad de personas que tiene un índice de gasometría igual o mayor a 150 para la estrategia de estándar es de 14 comparado con 15 para la estrategia de extendido. Mientras que el doble (8) de personas de la estrategia estándar tiene una gasometría menor a 150 comparado con el extendido.

Las frecuencias comparativas entre ambos grupos sugieren que las personas que sobreviven o fallecen no tienen nada que ver con el tipo de estrategia pronóstico.

#### **CONCLUSION:**

A pesar de que existe una tendencia a la mejoría de los índices de oxigenación en aquellos pacientes que fueron sometidos a pronóstico extendido, esta no fue estadísticamente significativa mayor, por otro lado los días de estancia desde la intubación hasta el egreso no presentaron una diferencia significativa, así mismo las defunciones y el tiempo hasta las mismas, no presentaron una diferencia estadísticamente significativa.

**PALABRAS CLAVE:** Posición pronóstico, COVID-19, SDRA, Neumonía.

**ABSTRACT**

**Background:**

Covid-19 was declared a global pandemic on March 11, 2020. As of October 17, 2021, more than 240 million cases have been reported, including more than 4.8 million deaths worldwide. Mortality secondary to COVID-19 is highly variable, with mortality ranging from 37% to 88% for patients requiring invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), due to the development of acute respiratory distress syndrome. With the arrival of the COVID-19 pandemic and its high rate of incidence in acute respiratory distress syndrome, the prone position has taken on a predominant role in the management of these cases; showing a reduction in mortality and normalization to physiological parameters.

In relation to pronation time, empirically and due to adequacy of resources, longer prone strategies have been chosen; however, there have been no studies documenting whether there are differences between a standard time and what is known as prolonged prone.

**Methodology:**

It is a prospective clinical trial with a non-probabilistic, simple random sampling. without single-center masking that was carried out in people admitted to the Internal Medicine service, of the Centenario Hospital Miguel Hidalgo contingency area within the period established between September 2021 and February 2022, who require support with invasive mechanical ventilation.

**Results:**

To respond to objective 1, which consists of comparing the oxygenation levels in the standard and extended prone strategies, the t-test for independent samples was carried out and it was found that the levels of improvement in the oxygenation index on the fifth day are the same in both groups (  $t = -1.46$  p. 0.151).

On the other hand, the number of people who have a blood gas index equal to or greater than 150 for the standard strategy is 14 compared to 15 for the extended strategy. While double (8) people in the standard strategy have a blood gas lower than 150 compared to the extended one.

The comparative frequencies between both groups suggest that the people who survive or die have nothing to do with the type of prone strategy.

**Conclusion:**

Although there is a tendency to improve oxygenation indices in those patients who were subjected to extended prone position, this was not statistically significantly greater, on the other hand, the days of stay from intubation to discharge did not present a significant difference. , likewise the deaths and the time until the same, I do not present a statistically significant difference

**KEY WORDS:** Prone position, COVID-19, ARDS, Pneumonia.

# 1 INTRODUCCIÓN

El Covid-19 fue declarada pandemia mundial el 11 de marzo de 2020. Hasta el 17 de octubre de 2021, se han reportado más de 240 millones de casos, incluidos más de 4.8 millones de muertes en todo el mundo. La mortalidad secundaria a COVID-19 es muy variable y está relacionada con la edad, la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades. La mortalidad estimada es de 0,3%-2,3% para todos los pacientes, 10%-23% para pacientes hospitalizados, 26%-50% para los pacientes ingresados en la UCI, 37%-88% para pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

El COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el SARS-CoV-2, un nuevo coronavirus estrechamente relacionado con el SARS-CoV. El virus se transmite de persona a persona por personas sintomáticas y asintomáticas a través del contacto cercano (dentro de los 6 pies) a través de gotitas respiratorias. La transmisión también puede ocurrir a través de aerosoles y posiblemente a través del contacto con fómites, aunque no se cree que esta sea una ruta primaria.

La patogénesis del SARS-CoV-2 genera una infección de las células a través de la unión de la proteína espiga viral a los receptores del enzima convertidor de angiotensina 2 (ACE2), con entrada celular que requiere serina proteasa transmembrana tipo 2 para escindir el receptor ACE2 y activar la proteína espiga viral, así como infección de células epiteliales nasales y bronquiales y neumocitos al principio de la infección. Cuando ocurre la aceleración de la replicación viral y compromiso de la integridad de la barrera epitelial-endotelial en etapas posteriores, lo que resulta en una respuesta inflamatoria desregulada que puede generar una hipoxemia, llegando incluso a un síndrome de distrés respiratorio agudo y un estado de hipercoagulabilidad

Si bien la posición prono para manejo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda ha sido una práctica ampliamente recomendada para su manejo; desde 2013 en el ensayo clínico PROSEVA en un total de 27 centros en Francia y España con más de 5 años de experiencia en prono, prospectivo, ciego para los evaluadores donde se eligió a un total de 474 personas con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con índices de oxigenación  $< 150$  donde se sometieron a al menos 16 horas consecutivas de posición prono (la duración media fue  $17 \pm 3$  horas) siendo la posición supino el control además del manejo estándar recomendado; se observó una disminución de la mortalidad cercana al 50% (16% contra 32.8%,  $p < 0.001$ ); sin embargo tiene puntos débiles entre o cual resalta las diferencias en las características basales entre el grupo control y supino, con un mayor SOFA, vasopresores y bloqueo neuromuscular y de aquí surge una práctica generalizada (Guérin, Reignier, Richard, et al, 2013).

Para el año 2017 se habían realizado ya 8 ensayos clínicos los cuales fueron sometidos a un metaanálisis y revisión sistemática concluyendo que la posición en prono se asocio a reducción en la mortalidad en personas con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa cuando se llevaba a cabo por al menos 12 horas (Munshi et al., 2017).

Con la llegada de la pandemia por COVID-19 y su alta tasa de incidencia en síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la posición prono ha tomado un papel predominante para el manejo de estos casos; un estudio de cohorte realizado en un hospital de Nueva York incluyó 335 personas que requieren de manejo avanzado de vía aérea, de los cuales 62 personas fueron sometidas a posición prono, 199 cumplían criterios para prono y se dejaron en supino y 74 fueron excluidas, en general la posición prono se asoció a una reducción en la mortalidad y normalización a parámetros fisiológicos (Shelhamer et al., 2021a). En relación al tiempo de pronación, en forma empírica y por adecuación de recursos se ha optado por estrategias prono de mayor tiempo, sin embargo no ha habido estudios donde se documente si existen diferencias entre un tiempo estándar y lo que se conoce como prono prolongado, Donati en una pequeña serie donde comparó prono estándar contra prolongado e inclusive se encontró que el índice de oxigenación se mantenía mayor posterior a la supinación en el prono prolongado; esta serie incluyó muy pocos pacientes y abre la puerta a realizar el ensayo clínico; actualmente no existe ningún ensayo clínico publicado donde se compare o estandarice tiempos de posición prono, la evidencia actual es anecdótica forzada por la situación actual de sobrepoblación hospitalaria (Carsetti et al., 2020b)

## **2 MARCO TEÓRICO**

### *2.1 Definición*

Los coronavirus son virus de ARN grandes, envueltos y monocatenarios que se encuentran en humanos y otros mamíferos, como perros, gatos, pollos, vacas, cerdos y aves. Los coronavirus causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son 229E, OC43, NL63 y HKU1, que generalmente causan síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes. El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha causado que una enfermedad grave en humanos se propague a nivel mundial en las últimas 2 décadas. (Wiersinga et al., 2020a) El primer coronavirus que causó una enfermedad grave fue el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que se cree que se originó en Foshan, China, y resultó en la pandemia de SARS-CoV de 2002-2003. (Wiersinga et al., 2020b) El segundo fue el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) causado por el coronavirus, que se originó en la península arábiga en 2012. (Wiersinga et al., 2020c)

La infección al volverse sintomática varía de leve a crítico; la mayoría de las infecciones no son graves (N. Chen et al., 2020; C. Huang et al., 2020; Stokes et al., 2020a; D. Wang et al., 2020; Z. Wu & McGoogan, 2020a; Yang et al., 2020). Específicamente, un informe del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades durante los primeros meses de la pandemia incluyó aproximadamente 44,500 infecciones confirmadas, encontró enfermedad leve (neumonía nula o leve) en el 81 por ciento, hubo además enfermedad grave (por ejemplo, con disnea, hipoxia o >50 por ciento de afectación pulmonar en las imágenes dentro de las 24 a 48 horas) en un 14 por ciento, con una enfermedad crítica (por



ejemplo, con insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica) en 5 por ciento; con una tasa general de letalidad fue de 2.3 por ciento (Z. Wu & McGoogan, 2020a). Según este informe se reportó enfermedad leve (neumonía nula o leve) en el 81 por ciento, hubo además enfermedad grave (por ejemplo, con disnea, hipoxia o >50 por ciento de afectación pulmonar en las imágenes dentro de las 24 a 48 horas) en un 14 por ciento, con una enfermedad crítica (por ejemplo, con insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica) en 5 por ciento; con una tasa general de letalidad fue de 2.3 por ciento.

Del mismo modo, en un informe de 1.3 millones de casos reportados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos hasta fines de mayo de 2020, el 14 por ciento fueron hospitalizados, el 2 por ciento fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el 5 por ciento murió (Stokes et al., 2020b). Además, diferentes variantes del SARS-CoV-2 se han asociado con diversos riesgos de enfermedad grave. Como ejemplo, la variante de Omicron (B.1.1.529) parece estar asociada con una enfermedad más leve (Abdullah et al., 2022a; Maslo et al., 2022a; Menni et al., 2022).

Dado que muchas infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas y muchas infecciones leves no se diagnostican, la tasa de mortalidad por infección (es decir, la tasa de mortalidad estimada entre todos los individuos con infección) es considerablemente menor y se ha estimado en algunos análisis de individuos no vacunados entre 0,15 y 1 por ciento, con una heterogeneidad sustancial por ubicación y entre grupos de riesgo (Ioannidis, 2021; Meyerowitz-Katz & Merone, 2020). En un análisis sistemático que calculó el número total de infecciones comunitarias a través de encuestas de seroprevalencia de 53 países (incluidos los entornos ricos en recursos y limitados en recursos) antes de la disponibilidad de la vacuna, la tasa de mortalidad por infección [IFR] fue del 0,005 por ciento a 1 año, disminuyó a 0,002 por ciento a los 7 años y aumentó exponencialmente después de eso: 0,006 por ciento a los 15 años, 0,06 por ciento a los 30 años, 0,4 por ciento a los 50 años, 2,9 por ciento a los 70 años y 20 por ciento a los 90 años (COVID-19 Forecasting Team, 2022). El IFR medio disminuyó de 0,47 por ciento en abril de 2020 a 0,31 por ciento en enero de 2021.

Por otro lado los pacientes hospitalizados, el riesgo de enfermedad crítica o mortal es alto entre las personas no vacunadas (Cummings et al., 2020; Docherty et al., 2020; Lewnard et al., 2020; Myers et al., 2020; Petrilli et al., 2020; Richardson et al., 2020; Suleyman et al., 2020), y la tasa de mortalidad en el hospital asociada con COVID-19 es mayor que la de la influenza (Cates et al., 2020; Verma et al., 2021; Y. Xie et al., 2020). Como ejemplo, en una encuesta de Estados Unidos de más de 16,000 pacientes hospitalizados por COVID-19 entre marzo y diciembre de 2020, la tasa de mortalidad fue del 11,4 por ciento en general y varió mensualmente de 7,1 a 17,1 por ciento (Garg et al., 2021). En el transcurso de la pandemia, se había informado de una disminución de las tasas de mortalidad en el hospital, incluso antes de la vacunación generalizada (Anesi et al., 2021; Dennis et al., 2021; Horwitz et al., 2021; Nguyen et al., 2021). Las razones de esta observación son inciertas, pero las posibles explicaciones incluyen mejoras en la atención hospitalaria de COVID-19 y una mejor asignación de recursos cuando los hospitales no están sobrecargados.

En entornos de recursos limitados, las tasas de mortalidad hospitalaria pueden ser más altas que las reportadas en otros lugares. Como ejemplo, en un estudio de 10 países de África, donde había una mediana de dos especialistas en cuidados intensivos en cada hospital y una minoría de las instalaciones no tenían oximetría de pulso, la tasa de mortalidad hospitalaria a los 30 días después del ingreso en cuidados críticos fue del 48 por ciento (African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators, 2021). La mortalidad se asoció con comorbilidades subyacentes, así como con escasez de recursos.

Las tasas de letalidad ni la tasa de mortalidad por infección son sinónimos de la carga total de la pandemia, que incluye el exceso de mortalidad por otras afecciones debido a la atención retrasada, los sistemas de atención médica sobrecargados y los determinantes sociales de la salud (Islam et al., 2021; Saad et al., 2021; Shiels et al., 2021; Woolf et al., 2021). Un análisis sistemático que comparó los informes de mortalidad por todas las causas de 74 países durante 2020 y 2021 con los de los 11 años anteriores estimó una tasa global de exceso de mortalidad por todas las edades de 120,3 muertes por cada 100.000 personas y 18,2 millones de muertes debido a la pandemia de COVID-19 en todo el mundo

## 2.2 *Epidemiología*

La distribución inicia desde los primeros casos de Wuhan, una ciudad en la provincia china de Hubei a fines de 2019, se informaron casos en todos los continentes con más de 500 millones de casos Covid-19 en todo el mundo, sin embargo dicha estimación infraestima el total de casos ya que solo una fracción de infecciones agudas fue diagnosticada y notificada, esto respaldado por la seroprevalencia Estados Unidos y Europa ha sugerido que después de valorar los falsos positivos o negativos, la exposición previa a SRAS-CoV-2, reflejada por la seropositividad, excede la incidencia de casos reportados aproximadamente diez veces o más (Clarke et al., 2022; Havers et al., 2020; Stringhini et al., 2020). Un estudio que utilizó varias fuentes de datos, incluidas las bases de datos en casos de casos, muertes relacionadas con COVID-19 y seroprevalencia, estimó que en noviembre de 2021, más de 3 mil millones de personas, o 44 % de la población que había infectado en la SARS-COV-2 al menos una vez (COVID-19 Cumulative Infection Collaborators, 2022). Se estima que aproximadamente un tercio del total de casos ocurrieron en el sur de Asia (incluida la India).

En cuanto a la transmisión se ha establecido que la propagación de una persona a otra es el modo principal de transmisión de SARS-CoV-2, siendo la transmisión respiratoria directa de una persona a otra es el principal medio de transmisión del SARS-COV-2 (Meyerowitz et al., 2021) ( con una distancia de menos de un metro o medio o dos metros) a través de partículas respiratorias; El virus liberado en secreciones respiratorias cuando una persona infectada con tos, estornudos o discurso puede infectar a otra persona si hay contacto directo con membranas mucosas.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

SARS-CoV-2 también puede transmitir distancias más largas a través del camino de aire (inhaladores de inhaladores de partículas en el aire con tiempo y distancia), pero este modo de transmisión contribuye a la pandemia es incierto (Chagla et al., 2021; Klompas et al., 2020; Morawska & Milton, 2020), sin embargo nos e descarta el potencial de transmisión del aire a una distancia mayor en espacios encerrados y mal ventilados (Duval et al., 2022; J. Lu et al., 2020a, 2020b; Shen et al., 2020). En algunos estudios experimentales también respaldaron la viabilidad de la transmisión del aire (Bahl et al., 2022; Bourouiba, 2020; Stadnytskyi et al., 2020). Otros estudios han identificado ARN viral en sistemas de ventilación y pacientes con COVID-19, incluidos pacientes ligeramente infectados (Z.-D. Guo et al., 2020; Liu, Ning, et al., 2020; Ong et al., 2020; Santarpia et al., 2020; J. Zhou et al., 2021); por otro lado los intentos de encontrar virus viables en muestras de aire y superficie en entornos de atención médica rara vez tienen éxito [(Ben-Shmuel et al., 2020a, 2020b; Lednický et al., 2020; Santarpia et al., 2020; J. Zhou et al., 2021). Sin embargo, los datos señalan que la transmisión de aire de largo alcance no es un modo principal (Chagla et al., 2021; Klompas et al., 2020).

La presencia de SRAS-CoV-2 se detectó en muestras no respiratorias, incluidas heces, sangre, secreciones oculares y espermatozoides, pero el papel de estos sitios de transmisión es incierto (Azzolini et al., 2021; W. Chen et al., 2020a; Cheung et al., 2020; Colavita et al., 2020; Li et al., 2020; Pham et al., 2020; W. Wang et al., 2020a; Zheng et al., 2020). En varios informes se describió la detección de ARN SARS-CoV-2 en muestras de heces, incluso después de que el ARN viral ya no se pudo detectar en muestras del tracto respiratorio más alto (Cheung et al., 2020; Zheng et al., 2020), y la replicación de virus se cultivó en heces en casos raros (W. Wang et al., 2020b; Xiao et al., 2020). Según un informe conjunto de la OMS y China, la transmisión por la vía fecal-oral de la no parecía ser un factor importante en la difusión de la infección (WHO-China Joint Mission, 2020).

La detección de ARN SARS-CoV-2 en la sangre también se informó en algunos, pero no en todos los estudios que probaron (W. Chen et al., 2020b; W. Wang et al., 2020a; D. Xu et al., 2021; Zheng et al., 2020). Sin embargo, la probabilidad de transmisión de sangre parece baja; Los virus respiratorios generalmente no se transmiten por la circulación sanguínea y la transfusión no transmite la infección. Tampoco hay evidencia de que SARS-CoV-2 pueda transmitirse por contacto con ubicaciones de membrana no mucosa.

En cuanto a el potencial de transmisión SARS-CoV-2 comienza antes del desarrollo de síntomas y es más alto al comienzo de la enfermedad; posterior el riesgo de transmisión disminuye con una transmisión después de 10 días de enfermedad poco probable, especialmente para los pacientes que no presentan inmunocompromiso.

El período de infección más alto: es más probable que las personas infectadas sean contagiosas en los primeros 7 a 10 días de infección, cuando los niveles virales de las muestras del tracto respiratorio más altas

son las más altas y es más probablemente detectable (COVID-19 Investigation Team, 2020; Ge et al., 2021; He et al., 2020a; Jones et al., 2021; Ke et al., 2022a; Killingley et al., 2022; To et al., 2020; Wölfel et al., 2020a; L. Zou et al., 2020) esto es basado en datos que evalúan la duración del riesgo de transmisión. estudio de modelado, en el que el intervalo serial medio entre el inicio de los síntomas entre 77 pares de transmisión en China fue de 5,8 días, estimó que la infecciosidad alcanzó su punto máximo entre dos días antes y un día después del inicio de los síntomas y disminuyó dentro de los siete días (He et al., 2020a). En otro estudio estimó que más de 2.500 contactos cerca de 100 pacientes con Covid-19 en Taiwán, los 22 casos secundarios tuvieron su primera exposición al caso de índice dentro de los seis días posteriores a la aparición de síntomas; Las infecciones no se documentaron en los 850 contactos cuya exposición fue después de este intervalo (H.-Y. Cheng et al., 2020).

La mayoría de estos datos se recopilaron durante el primer año de pandemia. Los datos posteriores sobre la variante Omicrons sugieren que el pico viral del ARN y la mayor probabilidad de difundir el virus infeccioso pueden aparecer un poco más tarde, de tres a seis días después de la aparición de síntomas (Hay J et al., 2022; Japan National Institute of Infectious Diseases Disease Control and Prevention Center, 2022). Sin embargo, la duración promedio de que el virus infeccioso Omicrón era detectable en muestras nasales varió de tres a cinco días después del diagnóstico, y el virus infeccioso rara vez se detectó más de 10 días después de la aparición de síntomas, lo que sugiere esa transmisión. Después de este período, todavía es poco probable la infección (Boucau et al., 2022; Bouton et al., 2022).

La detección prolongada de ARN viral no indica una infección prolongada: la duración del ARN viral es variable y puede aumentar con la edad y la gravedad de la enfermedad (Cevik, Tate, et al., 2021; Liu, Yan, et al., 2020; Wölfel et al., 2020b; Zheng et al., 2020). En una revisión de 28 estudios, la mediana se agrupó durante la detección de ARN viral en muestras respiratorias fue de 18 días después del inicio de los síntomas; En algunos individuos, se detectó un ARN del tracto respiratorio viral varios meses después de la infección inicial (Fontana et al., 2021). Sin embargo, el ARN viral detectable no indica necesariamente la presencia de virus infecciosos y parece ser un umbral viral por debajo del cual es poco probable la infección.

Por ejemplo, en un estudio de nueve paciente leve CoVID-19, el virus infeccioso para muestras respiratorias no se detectó cuando el nivel de ARN viral fue  $<106$  copias / ml (Wölfel et al., 2020c). En otros estudios, el virus infeccioso solo se detectó en muestras respiratorias con altas concentraciones de ARN viral. Estas altas concentraciones de ARN viral se reflejan en un menor número de ciclos de amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) necesarios para la detección. Dependiendo del estudio, el umbral del ciclo (Ct) para la positividad del cultivo de muestras puede variar de  $<24$  a  $\leq 32$  (Basile et al., 2021; Bullard et al., 2020). El aislamiento del virus muestras infecciosas del tracto respiratorio más alto más de 10 días después de la aparición de la enfermedad raramente se documentada en pacientes con una infección leve y cuyos síntomas se resolvieron (Bullard et al., 2020; Kim et al., 2021; Wölfel et al., 2020c).

El riesgo de transmisión depende del tipo de exposición: el riesgo de transmisión de una persona con infección SARS-CoV-2 varía según el tipo y la duración de la exposición, el uso de medidas de precaución y factores individuales probables (por ejemplo, cantidad de carga viral en secreción respiratoria) (Cevik, Marcus, et al., 2021).

El riesgo de transmisión después del contacto con un individuo con COVID-19 aumenta con la proximidad y la duración del contacto y parece más largo con contacto prolongado en entornos internos.

### 2.3 *Fisiopatología*

Al principio de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células, como las células epiteliales nasales y bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína de pico estructural viral (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (Hoffmann et al., 2020b). La serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral al escindir ACE2 y activar la proteína SARS-CoV-2 S, que media la entrada del coronavirus en las células huésped. (Hoffmann et al., 2020b) ACE2 y TMPRSS2 se expresan en células diana huésped, particularmente células epiteliales alveolares tipo II. (Sungnak et al., 2020; X. Zou et al., 2020)

Al igual que otras enfermedades virales respiratorias, como la gripe, la linfopenia profunda puede ocurrir en individuos con COVID-19 cuando el SARS-CoV-2 infecta y mata las células de los linfocitos T. Además, la respuesta inflamatoria viral, que consiste en la respuesta inmune innata y adaptativa (que comprende la inmunidad humoral y mediada por células), afecta la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos.

Aunque se ha planteado la hipótesis de que la regulación al alza de los receptores ACE2 de los medicamentos inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina aumenta la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, grandes cohortes observacionales no han encontrado una asociación entre estos medicamentos y el riesgo de infección o mortalidad hospitalaria debido a COVID-19. (Fosbøl et al., 2020; Mancia et al., 2020) Esto se evidencia en un estudio de 4480 pacientes con COVID-19 de Dinamarca, el tratamiento previo con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina no se asoció con la mortalidad. (Fosbøl et al., 2020)

Posterior la replicación viral se acelera, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve comprometida. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y desencadenando una afluencia de monocitos y neutrófilos. En diversos estudios de autopsia se han demostrado un engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos infiltrados en los espacios aéreos, además de endotelitis. (Z. Xu et al., 2020) En este sentido los infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales y el edema se desarrollan y aparecen como opacidades de vidrio esmerilado en imágenes tomográficas computarizadas. Sigue el edema pulmonar

que llena los espacios alveolares con formación de membrana hialina, compatible con el síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) en fase temprana.(Z. Xu et al., 2020)

Por otro lado el angioedema pulmonar dependiente de bradiquinina puede contribuir a la enfermedad. (van de Veerdonk et al., 2020) En conjunto, la interrupción de la barrera endotelial, la transmisión disfuncional de oxígeno alveolar-capilar y el deterioro de la capacidad de difusión de oxígeno son rasgos característicos de COVID-19.

En COVID-19 grave, se produce la activación fulminante de la coagulación y el consumo de factores de coagulación. (Tang et al., 2020; Thachil et al., 2020) Un informe de Wuhan, China, indicó que el 71% de las 183 personas que murieron de COVID-19 cumplieron con los criterios de coagulación intravascular difusa. (Tang et al., 2020) Los tejidos pulmonares inflamados y las células endoteliales pulmonares pueden dar lugar a la formación de microtrombosis y contribuir a la alta incidencia de complicaciones trombóticas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones arteriales trombóticas en pacientes en estado crítico. (Klok et al., 2020) El desarrollo de sepsis viral, definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, promueve la insuficiencia multiorgánica.

Los síntomas comunes en pacientes hospitalizados incluyen fiebre (70%-90%), tos seca (60%-86%), dificultad para respirar (53%-80%), fatiga (38%), mialgias (15%-44%), náuseas/vómitos o diarrea (15%-39%), dolor de cabeza, debilidad (25%) y rinorrea (7%). La anosmia o la ageusia pueden ser el único síntoma que presenta en aproximadamente el 3% de las personas con COVID-19. (Mao et al., 2020)

En cuanto a los anomalías comunes de laboratorio entre los pacientes hospitalizados incluyen linfopenia (83%), marcadores inflamatorios elevados (por ejemplo, velocidad de sedimentación de eritrocitos, proteína C reactiva, ferritina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , IL-1, IL-6) y parámetros de coagulación anormales (por ejemplo, tiempo prolongado de protrombina, trombocitopenia, dímero D elevado [46% de los pacientes], fibrinógeno bajo).(Levi et al., 2020)

Los hallazgos radiográficos comunes de los individuos con COVID-19 incluyen infiltrados bilaterales, predominan los infiltrados del lóbulo inferior en las imágenes radiográficas de tórax y las opacidades bilaterales, periféricas, de vidrio esmerilado del lóbulo inferior y / o la consolidación en las imágenes tomográficas computarizadas de tórax. (Levi et al., 2020)

Las complicaciones comunes entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 incluyen neumonía (75%); síndrome de distres respiratorio agudo (15%); lesión hepática aguda, caracterizada por elevaciones en aspartato transaminasa, alanina transaminasa y bilirrubina (19%); lesión cardíaca, incluida la elevación de la



troponina (7% -17%), insuficiencia cardíaca aguda, disritmias y miocarditis; coagulopatía protrombótica que da lugar a eventos tromboembólicos venosos y arteriales (10%-25%); lesión renal aguda (9%); manifestaciones neurológicas, incluyendo alteración de la conciencia (8%) y enfermedad cerebrovascular aguda (3%); y shock (6%). (B. Long et al., 2020; Mao et al., 2020; Rodríguez-Morales et al., 2020)

Las complicaciones raras entre los pacientes en estado crítico con COVID-19 incluyen tormenta de citoquinas y síndrome de activación de macrófagos (es decir, linfocitosis hemofagocítica secundaria). (B. Long et al., 2020)

#### 2.4 Factores de riesgo

**Comorbilidades que los CDC clasifican como factores de riesgo para COVID-19 grave** (Centers for Disease Control and Prevention, 2022; World Health Organization, 2020a; World Health Organization., 2022)

Factores de riesgo establecidos, probables y posibles (comorbilidades que se han asociado con COVID-19 grave en al menos 1 metanálisis o revisión sistemática, en estudios observacionales o en series de casos):

- Edad  $\geq 65$  años¶
- Asma
- Cáncer
- Enfermedad cerebrovascular
- Niños con ciertas subyacentes condicionesΔ
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad pulmonar crónica (enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, bronquiectasias, EPOC)
- Enfermedad hepática crónica (cirrosis, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis autoinmune)
- Fibrosis quística
- Diabetes mellitus, tipo 1 y tipo 2
- Discapacidades (por ejemplo, TDAH, parálisis cerebral, malformaciones congénitas, limitaciones con el autocuidado o las actividades de la vida diaria, discapacidades intelectuales y del desarrollo, discapacidades de aprendizaje, lesiones de la médula espinal)
- Afecciones cardíacas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias o cardiomiopatías)

- VIH
- Trastornos de salud mental (trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión, trastornos del espectro de la esquizofrenia)
- Afecciones neurológicas (demencia)
- Obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y sobrepeso (IMC 25 a 29 kg/m<sup>2</sup>), o  $\geq 95$ ésimo percentil en niños
- Inactividad física
- Embarazo o embarazo reciente
- Inmunodeficiencias primarias
- Fumar (actual y anterior)
- Enfermedad de células falciformes o talasemia
- Trasplante de órganos sólidos o células madre sanguíneas
- Trastornos por uso de sustancias
- Tuberculosis
- Uso de corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores

Posibles factores de riesgo, pero la evidencia es mixta (las comorbilidades se han asociado con COVID-19 grave en al menos 1 metanálisis o revisión sistemática, pero otros estudios habían llegado a conclusiones diferentes):

- Deficiencia de alfa 1 antitripsina
- Displasia broncopulmonar
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Hipertensión

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IMC: índice de masa corporal.

\* Las comorbilidades enumeradas se asocian con COVID-19 grave en todos los adultos independientemente de la edad. Las personas de color también tienen un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte, a menudo a una edad más temprana, debido a las desigualdades sistémicas de salud y sociales.



¶ El riesgo de enfermedad grave también aumenta constantemente con la edad, con más del 93% de las muertes que ocurren entre adultos  $\geq 50$  años y el 74% de las muertes que ocurren en adultos  $\geq 65$  años.

Δ Las condiciones médicas subyacentes también se asocian con enfermedades graves en los niños, pero la evidencia que implica condiciones específicas es limitada. Los niños con las siguientes afecciones pueden tener un mayor riesgo de enfermedad grave: complejidad médica; condiciones genéticas, neurológicas o metabólicas; cardiopatía congénita; obesidad; diabetes; asma u otra enfermedad pulmonar crónica; enfermedad de células falciformes; inmunosupresión.

## 2.5 Microbiología

El coronavirus es un virus de ARN envuelto en una cadena positiva. La secuenciación del genoma completo y el análisis filogénico indicó que el coronavirus causado por Covid-19 es un betacoronavirus en el mismo subgénero que el virus I virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía del Virus propuso que este virus se designe como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)(Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). El síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS), otro betacoronavirus, presenta una relación lejana (R. Lu et al., 2020; Zhu et al., 2020). La similitud de la secuencia de ARN más cercana son dos murciélagos y los murciélagos son probablemente la fuente principal; No sabemos si el virus COVVI-19 se transmite directamente de murciélagos u otro mecanismo (por ejemplo, por un huésped intermedio)(Perlman, 2020)

El receptor del huésped para la entrada de células SARS-CoV-2 es el mismo que la enzima SARS-CoV, el receptor para la angiotensina 2 (ACE2) (P. Zhou et al., 2020). SARS-CoV-2 se une a ACE2 al tomar la unión al receptor de su proteína avanzada. La proteasa de la célula de serina TMPRS2 también parece importante para la entrada de SARS-CoV-2 (Hoffmann et al., 2020a).

Así mismo se reconoce la presencia de variantes de preocupación a la salud pública esto debido a a que el , SARS-CoV-2 evoluciona con el tiempo, estableciendo que las mutaciones en el genoma SARS-CoV-2 no tienen impacto en la función viral, sin embargo la presencia de diversas variantes cobran una importancia trascendental debido a su rápida aparición en las poblaciones y evidencia de transmisión facilitada o las diversas implicaciones clínicas. Cada variante tiene varias designaciones basadas en la nomenclatura utilizada por diferentes sistemas de clasificación filogenética; La Organización Mundial de la Salud (OMS) también nombró variantes notables basadas en el alfabeto griego

Una de las variantes importantes es la denominada Ómicron (B.1.1.529) y sus derivadas la cual se informó por primera vez en LA Botsuana y poco después en Sudáfrica en noviembre de 2021. En Sudáfrica, introdujo un aumento en las infecciones regionales y se identificó rápidamente en muchos otros países, donde se asoció

con altos aumentos en las infecciones informadas (Centers for Disease Control and Prevention, 2021; European Centre for Disease Prevention and Control., 2021; The National Institute for Communicable Diseases, 2021; World Health Organization, 2021).

Más tarde, la variante Omicrón presneto ventajas crecientes de replicación, reemplazando la variante predominante anterior. La variante Ómicron original era BA. 1. BA.2 esta se convirtió en la variante dominante en todo el mundo, aunque en algunos países fue suplantado por BA.2.12.1, BA.4 y BA.5; Los dos últimos aumentaron en muchos otros lugares y se espera que se conviertan en las variantes dominantes (European Centre for Disease Prevention and Control., 2022).

Varias sublinajes de Ómicron tienen una ventaja de replicación, en comparación con la variante delta, así mismo presenta una mayor capacidad de escape a la respuesta de la inmunidad humoral inducida por las infecciones previas así como las vacunas diseñadas para las variantes anteriores, sin embargo se presentan con una enfermedad menos grave que otras variantes.

Algunas de estas variantes presentan un escape inmunológico las variantes, en este sentido la variante Ómicron puede escapar de la inmunidad del humoral y asociarse con un mayor riesgo de reinfección en individuos previamente infectados con una variante diferente. En un estudio que evaluó los datos de vigilancia de South National-African, la relación de reinfección (prueba positiva repetida al menos 90 días después de una prueba positiva previa) para las infecciones primarias fue mayor al comienzo del aumento en los casos asociados con el Ómicron BA BA variante. 1 en comparación con los aumentos asociados con las variantes beta y delta (0.25 en comparación con 0.12 y 0.09) (Pulliam et al., 2022). Se informaron resultados similares de un caso Qatar y un estudio de control, en el que una historia de infección previa se asoció con un riesgo de infección del 85 al 90 % con las variantes alfa, delta o beta, pero solo el 56 % del riesgo inferior con Ómicron BA. 1 (Altarawneh et al., 2022). Estas observaciones también están respaldadas por los resultados de varios laboratorios, en los que los sueros de individuos con infección previa o vacunación previa no neutralizaron las variantes de omicrón, así como otras variantes; En algunos casos, la neutralización de la actividad de las variantes de omicrón era indetectable en la vacunación contra la convalecencia y más tarde (Schmidt et al., 2021a, 2021b; Sheward et al., 2022). Del mismo modo, en comparación con Ómicron Ba.1, variante BA. 2.12.1, BA.5 y BA.5 no son tan bien reconocidos por los anticuerpos causados por la infección o vacunación por BA.1 o BA. 2 (Cao, Yisimayi, et al., 2022a; Hachmann et al., 2022; Q. Wang et al., 2022); En consecuencia, aquellas personas que presentaron una infección al comienzo del brote de Ómicron probablemente sean susceptibles a la reinfección con otra variante.

Otros datos sugieren que la variante ómicron escapa al manejo con Bamlanivimab-Inevimab, por Casirivimab-IIIIMDevimab y Regdanvimab (terapia de anticuerpos) y, por lo tanto no se espera una respuesta adecuada a los mismos(Cao, Wang, et al., 2022; Cao, Yisimayi, et al., 2022b). Sotrovimab parece unirse - Micron Ba.1, pero no BA.2, BA.2.12.1, BA.4 o BA. 5 (Cao, Yisimayi, et al., 2022b; Takashita et al., 2022).

Bolbaltovimab y cilgavimab (un componente de tixagevimab-cacilgavimab) parecen mantener una actividad neutralizante contra estas sublinajes por las variantes de omicróns.

En cuanto a los datos de observación sugieren que el riesgo de enfermedad grave o de muerte con una infección por las variantes de omicrón es menor que el de las variantes anteriores (Abdullah et al., 2022b; Bouzid et al., 2022; Jassat et al., 2022; Maslo et al., 2022b; Nyberg et al., 2022; Ulloa et al., 2022; Ward et al., 2022; Wolter et al., 2022). En un estudio de un hospital sudafricano en el centro del aumento inicial en Omicrón, las tasas de mortalidad por muerte (1 contra 4.5%), las tasas de admisión en la unidad de cuidados intensivos (4 contra el 21%) y la duración de la estadía (4 En comparación con 8.8 días) fue menor en 466 pacientes hospitalizados con COVID-19, aumentando el ómicron BA.1, contra 397 pacientes hospitalizados con COVID-19 en distribuciones anteriores; La edad promedio de los pacientes también aumentó menos el Ómicron BA. 1 (39 contra 50 años) (Abdullah et al., 2022b). Un análisis de Inglaterra estimó que el riesgo de ingreso o muerte en el hospital con Ómicron era aproximadamente un tercio con el delta, ajustado por edad, sexo, estado de vacunación e infección previa (Nyberg et al., 2022). Los datos sobre el riesgo de enfermedades graves con BA.4 y BA.5 Las variantes propias de Omicrón son limitados, aunque la evidencia preliminar sugiere que es comparable a las de las sub linajes Omicrón anteriores(M.-A. Davies et al., 2022; Tegally et al., 2022; UK Health Security Agency., 2022).

La reducción del riesgo de enfermedades graves puede reflejar la protección parcial conferida por una infección o vacunación previa. Sin embargo, los estudios sobre animales que tienen niveles virales más bajos en los tejidos pulmonares y las características clínicas más leves (por ejemplo, menos pérdida de peso) con Omicrón en comparación con otras variantes brindan apoyo adicional de que la infección por Omicrón puede ser intrínsecamente menos grave (Bentley EG et al., 2021; Diamond et al., 2021; McMahan et al., 2022).

En cuanto a la variante Alpha (línea B.1.1.7) se identificó por primera vez en el Reino Unido a fines de 2020 convirtiéndose en la variante dominante en el mundo hasta la aparición de la variante delta (European Centre for Disease Prevention and Control., 2020; NERVTAG meetingon, 2021; NERVTAG/SPI-M, 2021). Esta presentaba de 50 a 75% más de transmisión que las cepas que circulaban anteriormente (N. G. Davies, Abbott, et al., 2021; European Centre for Disease Prevention and Control., 2020; New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group., 2020; Volz et al., 2021). Algunos (Challen et al., 2021; N. G. Davies, Jarvis, et al., 2021), pero no todos, los estudios (Frampton et al., 2021) han sugerido que la variante alfa asociada con una mayor gravedad de la enfermedad.

De entro de otras variantes se encuentra la variante Beta (línea B.1.351) conocida como 20:00 / 501Y. V2, se identificó y predominó en el sur de África al final de 2020 (Tegally et al., 2021), posterior en otros países, sin embargo no se convertido en una variante dominante. La principal preocupación para la variante beta fue el escape inmunológico ya que la convalecencia y la vacunación, el plasma no neutralizó las construcciones

virales con proteínas beta spike, así como aquellas con proteínas de spike salvajes (Greaney et al., 2021; Wibmer et al., 2021; K. Wu et al., 2021; X. Xie et al., 2021).

Otras variantes como la Gamma (línea p.1) (conocida 20J/501Y. V3), identificado por primera vez en Japón en diciembre de 2020 y prevaleció en Brasil (*Genomic Characterisation of an Emergent SARS-CoV-2 Lineage in Manaus: Preliminary Findings.*, 2021). Aunque más tarde se identifica en otros países, incluidos los Estados Unidos, no se ha convertido en una variante dominante en todo el mundo. Varios cambios en la variante aumentaron la preocupación por una mayor transmisibilidad y un impacto en la inmunidad (Faria et al., 2021).

Como última variante de importancia se establece la variante Delta (línea B.1.617.2) identificada en India en diciembre de 2020 y desde entonces siendo la variante más extendida del mundo hasta ser sustituida por la variante Omicrón siendo delta más transmisible (Dougherty et al., 2021) y se asoció con un mayor riesgo de enfermedades graves y hospitalización (Dougherty et al., 2021; Fisman & Tuite, 2021; Sheikh et al., 2021; Twohig et al., 2022). Varios estudios sugieren que la efectividad de la vacuna se atenúa ligeramente contra la infección sintomática por parte del Delta, pero es alta contra enfermedades graves y hospitalización.

## 2.6 Diagnóstico

Se debe considerar la posibilidad de COVID-19 en cualquier persona con fiebre de nueva aparición y / o síntomas respiratorios (tos y disnea) así mismo se debe considerar en

La infección por SARS-CoV-2 presencia de otros síntomas respiratorios como faringodinia, rinorrea y congestión nasal, así como otras menos comunes como alteraciones del olfato o el gusto, mialgias y diarrea. Covid-19 también debe considerarse en pacientes con enfermedad grave del tracto respiratorio inferior sin otra causa clara esto considerando un umbral bajo para la sospecha de COVID-19, he incluso un umbral de sospecha mas bajo si el individuo reside o ha viajado a lugares con altas tasas de transmisión comunitaria, ha tenido una exposición potencial al SARS-CoV-2 en un entorno de brote o contacto cercano de alguien con infección confirmada o sospechada.

No existen características clínicas específicas que puedan distinguir de manera confiable el COVID-19 de otras infecciones respiratorias virales (Struyf et al., 2022). Sin embargo, algunas características pueden justificar un mayor nivel de sospecha clínica, como lo demuestran varios estudios que han sugerido que la pérdida del gusto y la pérdida del olfato son los síntomas más fuertemente asociados con una prueba positiva de SARS-CoV-2 (Akinbami et al., 2021; Dawson et al., 2021; Tostmann et al., 2020). El desarrollo de disnea

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

varios días después del inicio de los síntomas iniciales también sugiere COVID-19 (Cohen et al., 2020). Sin embargo, ninguno de estos hallazgos establece definitivamente el diagnóstico de COVID-19 sin pruebas microbiológicas. Por otro lado COVID-19 también debe ser una consideración diagnóstica en pacientes que presentan complicaciones extrapulmonares que se han asociado con la infección por SARS-CoV-2, incluida la lesión cardíaca, el accidente cerebrovascular isquémico y otros eventos tromboembólicos, y las complicaciones inflamatorias (por ejemplo, el síndrome inflamatorio multisistémico en niños).

En este caso se debe de realizar una prueba diagnóstica inicial, por lo que es necesaria una prueba viral para realizar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, dentro de las que se puede considerar una prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT), más comúnmente un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR), o una prueba de antígeno.

El diagnóstico de COVID-19 se realiza mediante la detección directa del ARN del SARS-CoV-2 mediante pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) o mediante la detección de proteínas virales mediante una prueba de antígenos, sin identificar la variante específica.

En cuanto a los estudios las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) detectan el ARN del SARS-CoV-2; Los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) son el tipo más común de NAAT (F. C. Fang et al., 2020; A. Patel et al., 2020). Los múltiples RT-PCR amplifican y detectan diferentes regiones del genoma del SARS-CoV-2. Algunos se dirigen a dos o más genes, incluidos los genes de nucleocápside (N), envoltura (E) y espiga (S), y regiones en el primer marco de lectura abierto, incluido el gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Otros tipos menos comunes de NAAT incluyen la amplificación isotérmica, los ensayos basados en CRISPR y la secuenciación de próxima generación (Joung et al., 2020; Rauch et al., 2021).

Resultado positivo de NAAT: una prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT; por ejemplo, RT-PCR) positiva para SARS-CoV-2 generalmente confirma el diagnóstico de COVID-19. No se necesitan pruebas diagnósticas adicionales. Sin embargo, se pueden justificar pruebas adicionales para el manejo en pacientes hospitalizados.

Los pacientes con COVID-19 pueden tener ARN detectable del SARS-CoV-2 en muestras del tracto respiratorio superior durante semanas después del inicio de los síntomas (He et al., 2020b); sin embargo, la detección prolongada de ARN viral no indica necesariamente infecciosidad continua (Wölfel et al., 2020d) Se han documentado informes de pacientes con COVID-19 que tienen NAAT positivos poco después de la eliminación documentada del ARN viral. Hasta el momento, no hay evidencia de que este hallazgo represente una infección recidivante o repetida (Mack, DiFiori, et al., 2021).

Un resultado negativo de NAAT es suficiente para excluir el diagnóstico de COVID-19, en la mayoría de las veces., debido a que falsos negativos (por ejemplo, RT-PCR) de muestras de las vías respiratorias superiores han sido bien documentados; por lo que una prueba inicial negativa, pero una alta sospecha que permanece se debe de confirmar la presencia de infección es importante para el manejo o control de la infección, por lo que se debe repetir la prueba generalmente se realizadas de 24 a 48 horas después de la prueba inicial.

También se documenta que aquellos pacientes con evidencia de enfermedad del tracto respiratorio inferior, las muestras del tracto respiratorio inferior pueden ser una opción para NAAT (Infectious Diseases Society of America, 2020a; World Health Organization, 2020b)

Una de las opciones los pacientes que presentan de tres a cuatro semanas en el curso de la enfermedad y tienen NAAT negativo, se puede realizar una prueba serológica puede ser informativo (Caturegli et al., 2020) pudiendo realizar una prueba de IgG; una prueba de anticuerpos total también es probablemente útil, estableciendo una IgG reactiva sería sugestiva de COVID-19, mientras que una prueba negativa podría sugerir una disminución de la probabilidad

Se establece que el NAAT del SARS-CoV-2 presentan una alta especificidad (Lieberman et al., 2020; Nalla et al., 2020) así mismo se establece una alta sensibilidad analítica en entornos ideales. En este sentido los resultados falsos positivos son raros, pero se han reportado con ciertas plataformas.

Las tasas de falsos negativos reportados han oscilado entre menos del 5 y el 40 por ciento, aunque estas estimaciones son limitadas, en parte porque no existe un estándar de referencia perfecto para la comparación (Weissleder et al., 2020), esto se evidencio en un estudio de 51 pacientes que fueron hospitalizados en China con fiebre o síntomas respiratorios agudos y finalmente tuvieron una prueba RT-PCR positiva de SARS-CoV-2 (principalmente en hisopos de garganta), 15 pacientes (29 por ciento) tuvieron una prueba inicial negativa y solo fueron diagnosticados mediante pruebas seriadas (Y. Fang et al., 2020).

En un estudio similar de 70 pacientes en Singapur, la prueba nasofaríngea inicial fue negativa en 8 pacientes (11 por ciento) (Lee et al., 2020). En ambos estudios, los pacientes fueron repetidamente negativos y solo dieron positivo después de cuatro o más pruebas. Sin embargo, también se han sugerido tasas más bajas de falsos negativos.

En cuanto a la valoración de la sensibilidad un metanálisis de 23 estudios que incluyeron aproximadamente 8000 participantes, en comparación con los resultados de PCR en muestras de hisopo nasofaríngeo, las sensibilidades agrupadas fueron del 86 por ciento para los hisopos nasales, el 85 por ciento para las muestras de saliva y el 68 por ciento para los hisopos de garganta (Tsang et al., 2021). La combinación de hisopos nasales y de garganta fue del 97 por ciento. Sin embargo, hubo una heterogeneidad sustancial entre los estudios.



Se ha demostrado que las muestras del tracto respiratorio inferior pueden tener cargas virales más altas y ser más propensas a producir pruebas positivas que las muestras del tracto respiratorio superior (W. Wang et al., 2020c; Yu et al., 2020). Así mismo un estudio de 205 pacientes con COVID-19 que fueron muestreados en varios sitios, las tasas más altas de pruebas positivas de ARN viral se informaron de lavado broncoalveolar (95 por ciento, 14 de 15 muestras) y esputo (72 por ciento, 72 de 104 muestras), en comparación con el hisopo orofaríngeo (32 por ciento, 126 de 398 muestras) (W. Wang et al., 2020c).

En cuanto a la prueba la probabilidad de ARN detectable del SARS-CoV-2 también puede variar según la duración de la enfermedad (L. Guo et al., 2020; Kucirka et al., 2020) Como se muestra en un análisis de siete estudios (incluidos dos informes no publicados) que evaluaron el rendimiento de la RT-PCR por tiempo desde el inicio de los síntomas o la exposición, las tasas estimadas de resultados falsos negativos fueron del 100 por ciento el día de la exposición, del 38 por ciento en el día 5 (estimado como el primer día de síntomas), del 20 por ciento en el día 8 y del 66 por ciento en el día 21 (Kucirka et al., 2020). La heterogeneidad entre los estudios y las suposiciones realizadas en el análisis (por ejemplo, sobre el período de incubación y el tiempo de exposición) reducen la confianza en estos resultados. Uno de los estudios incluidos en el análisis utilizó una combinación de RT-PCR y una prueba serológica de inmunoglobulina M (IgM) para hacer el diagnóstico de COVID-19 y sugirió que las tasas negativas de RT-PCR fueron del <10 por ciento en los días 1 a 3 de la enfermedad, >20 por ciento en el día 6 y >50 por ciento después del día 14; sin embargo, estos resultados también deben interpretarse con precaución, ya que la prueba serológica utilizada no fue validada para la detección de infección aguda y las pruebas de IgM son frecuentemente falsamente positivas (L. Guo et al., 2020). Otros estudios también han sugerido que los niveles de ARN viral son altos antes del desarrollo de los síntomas (es decir, en pacientes presintomáticos) (Furukawa et al., 2020).

Sin embargo, los niveles bajos de ARN viral no deben interpretarse como un reflejo de una etapa tardía de la infección, ya que también pueden ser bajos al principio (Mack, Osterholm, et al., 2021). Los datos sobre el rendimiento de las pruebas y los niveles de ARN viral en pacientes asintomáticos son limitados (Furukawa et al., 2020). Se desconoce qué tan pronto el ARN viral puede ser detectable después de la exposición y la infección.

Existen diferencias en el límite de detección entre los principales ensayos comerciales de NAAT, y volver a probar muestras en diferentes plataformas puede arrojar resultados contradictorios (Lieberman et al., 2020; Nalla et al., 2020). En una revisión sistemática realizada por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), las pruebas rápidas de RT-PCR tuvieron una sensibilidad similar a la NAAT estándar basada en laboratorio (98 por ciento para ambos) en comparación con un estándar de referencia compuesto (es decir, los resultados combinados de múltiples pruebas), mientras que la sensibilidad de la prueba Abbott ID NOW (una prueba isotérmica rápida), fue menor que la NAAT basada en laboratorio (81 frente al 99 por ciento) (Infectious Diseases Society of America, 2020b). Todos los métodos tenían especificidad  $\geq 97$  por ciento.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Las pruebas que detectan el antígeno del SARS-CoV-2 se pueden realizar rápidamente y en el punto de atención y, por lo tanto, son más accesibles con un tiempo de obtención de resultados más rápido que la mayoría de los NAAT; varias pruebas de antígenos en el hogar, realizadas en hisopos nasales, permiten a las personas hacerse pruebas a sí mismas sin presentarse a la atención médica o a un sitio de prueba. Las pruebas de antígenos suelen ser menos sensibles que las NAAT (Dinnes et al., 2021; Pray et al., 2021; Prince-Guerra et al., 2021). Se consideran útiles cuando los NAAT son inconvenientes o no están disponibles o cuando los tiempos de respuesta de NAAT son demasiado largos

Se consideran alternativas útiles al NAAT para el diagnóstico de SARS-CoV-2 en individuos sintomáticos (Infectious Diseases Society of America., 2022; World Health Organization., 2020), por lo que la prueba debe realizarse dentro de los primeros cinco a siete días de los síntomas. Aunque las pruebas de antígenos no pueden detectar el virus a niveles tan bajos como el NAAT, su sensibilidad es mayor en la primera semana de síntomas, cuando la replicación del virus está en su punto más alto. Se considera que una prueba de antígeno positiva en un individuo sintomático es indicativa de infección por SARS-CoV-2 con una tasa de falsos positivos es muy baja.

Por otro lado una prueba de antígeno negativa en un individuo sintomático podría representar un falso negativo, no excluye la posibilidad de infección por SARS-CoV-2 y debe ser seguida por pruebas adicionales. Las personas que realizan pruebas en casa deben repetir una prueba de antígenos a las 48 horas; esto es consistente con las recomendaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Para las personas que están dispuestas a repetir las pruebas con un NAAT (en lugar de pruebas de antígenos), se debe de considerar este enfoque dada la mayor sensibilidad de NAAT. Si la prueba repetida (con una prueba de antígeno o NAAT) es negativa, la probabilidad de COVID-19 es baja, pero la prueba se puede repetir si persiste la preocupación por COVID-19 después de dos pruebas de antígeno negativas.

Aunque la sensibilidad de las pruebas de antígenos es mayor en individuos sintomáticos que en individuos asintomáticos, sigue siendo menor que la de NAAT. La sensibilidad se mejora con la repetición de las pruebas de antígenos.

Una prueba de antígeno positiva en un individuo asintomático después de la exposición es generalmente indicativa de infección por SARS-CoV-2. La tasa de falsos positivos es muy baja.

Una prueba de antígeno negativa en un individuo asintomático después de la exposición podría representar un falso negativo y generalmente debe ser seguida por pruebas adicionales. La FDA de los Estados Unidos recomienda que las personas que realizan pruebas en casa repitan las pruebas de antígenos dos veces adicionales, cada una con 48 horas de diferencia (para un total de tres pruebas) . También es razonable confirmar una prueba inicial de antígeno negativo con un NAAT de seguimiento en su lugar. Si todas las



pruebas repetidas son negativas, la probabilidad de COVID-19 es baja. Cualquier prueba positiva realizada en este entorno es indicativa de infección.

Entre los individuos asintomáticos, la sensibilidad de la prueba de antígenos es menor que la de los individuos sintomáticos, y el valor predictivo de una prueba de antígeno negativa puede ser limitado (Infectious Diseases Society of America., 2022). La sensibilidad se mejora con la repetición de las pruebas de antígenos, y tres pruebas seriadas son más sensibles que dos entre individuos asintomáticos (Soni et al., 2022).

Las pruebas de antígenos pueden ser útiles en entornos de brotes y para la detección repetida de individuos en entornos congregados de alto riesgo para identificar rápidamente a las personas con SARS-CoV-2 y aislarlas; los estudios de modelado han sugerido que si la frecuencia de las pruebas es lo suficientemente alta, incluso las pruebas de antígenos con menor sensibilidad podrían usarse con éxito para reducir las tasas de infección acumulativa (Paltiel et al., 2020).

Si las pruebas de antígenos se utilizan en situaciones en las que la probabilidad de SARS-CoV-2 es baja (por ejemplo, pruebas de un individuo asintomático que no ha tenido contacto en el hogar con un paciente con COVID-19 y vive en una comunidad con bajas tasas de infección), una prueba de antígeno negativa se puede interpretar al pie de la letra.

Las pruebas de antígenos positivas generalmente no justifican la confirmación, incluso en entornos de baja prevalencia. Sin embargo, es razonable confirmar una prueba de antígeno positiva con un NAAT cuando el diagnóstico es sospechoso y la prevalencia es muy baja (por ejemplo, <1 por ciento); en ese caso, un NAAT negativo indicaría que no hay infección.

Las revisiones sistemáticas de los estudios que evalúan el rendimiento de las pruebas de antígenos indican que las pruebas de antígenos tienen una especificidad muy alta, pero generalmente son menos sensibles que la NAAT; son más sensibles en individuos sintomáticos durante la primera semana de enfermedad (Brümmer et al., 2021; Dinnes et al., 2022; Infectious Diseases Society of America., 2022). Como ejemplo, en una revisión sistemática de julio de 2022 de 152 estudios, en los que se evaluaron 49 pruebas de antígenos disponibles comercialmente en muestras con resultados conocidos de SARS-CoV-2 NAAT, la sensibilidad fue muy variable, mientras que la especificidad general superó el 99 por ciento (Dinnes et al., 2022). La sensibilidad promedio fue mayor entre los sintomáticos en comparación con los participantes asintomáticos (73 versus 55 por ciento) y fue mayor durante la primera semana en comparación con la segunda semana después del inicio de los síntomas (81 versus 54 por ciento). Otros estudios han sugerido que la especificidad de la prueba de antígeno alcanza su punto máximo aproximadamente cuatro días después del inicio de los síntomas (Chu et al., 2022), aunque hay muchas variables que pueden afectar este momento, incluida la variante viral.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Las pruebas seriadas de antígenos parecen mejorar la sensibilidad. En un estudio prospectivo no publicado de más de 5500 individuos que se sometieron a pruebas seriadas de antígeno y NAAT cada 48 horas durante dos semanas, la sensibilidad de la prueba de antígeno en el primer día de positividad de NAAT fue del 60 por ciento para los individuos sintomáticos y del 12 por ciento para los individuos asintomáticos [75]. La sensibilidad con dos o tres pruebas seriadas aumentó a 92 y 94 por ciento para individuos sintomáticos y a 51 y 75 por ciento para individuos asintomáticos.

La sensibilidad de la prueba de antígeno también mejora con el aumento de los niveles de ARN viral en muestras de las vías respiratorias superiores (es decir, como se refleja en valores más bajos de Ct en NAAT). En la revisión sistemática detallada anteriormente, la sensibilidad promedio fue del 94 al 97 por ciento para el valor de Ct  $\leq 25$ , del 69 por ciento para el valor de Ct de 25 a 30 y del 19 por ciento para el valor de Ct  $> 30$  (Dinnes et al., 2022).

Los estudios también han sugerido que una prueba de antígeno positiva es más probable que una prueba de RT-PCR positiva indique que el virus infeccioso podría cultivarse a partir de muestras (Ke et al., 2022b; McKay et al., 2021; Pekosz et al., 2021). Como ejemplo, en un estudio de 60 individuos con infección por SARS-CoV-2 que se sometieron a pruebas diarias de antígeno y cultivo viral, la prueba de antígeno fue positiva en el 93 por ciento de las muestras que fueron positivas para el cultivo, pero solo el 28 por ciento de las muestras que fueron negativas para el cultivo (Ke et al., 2022b). Sin embargo, dado que el virus infeccioso aún se puede aislar de muestras de antígeno negativo, los médicos y los pacientes deben ser conscientes de que una prueba de antígeno negativa no se puede usar para indicar que una persona no es infecciosa. En otros estudios, la tasa de cultivo viral positivo en especímenes que eran antígenos negativos varió de 9 a 16 por ciento (Chu et al., 2022; Prince-Guerra et al., 2021).

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre, y las que se han validado adecuadamente pueden ayudar a identificar a los pacientes que anteriormente tenían infección por SARS-CoV-2, así como a los pacientes con infección actual que han tenido síntomas durante tres o cuatro semanas. Debido a que las pruebas serológicas tienen menos probabilidades de ser reactivas en los primeros días o semanas de infección, tienen una utilidad muy limitada para el diagnóstico en el entorno agudo (M. P. Cheng et al., 2020; F. C. Fang et al., 2020). La revisión de la serología de tres a cuatro semanas después del inicio de los síntomas optimiza la precisión de las pruebas, ya que la sensibilidad de la prueba más allá de las cinco semanas es incierta (Hansen KE et al., 2020).

Se sugiere las pruebas de anticuerpos IgG o anticuerpos totales en lugar de anticuerpos IgM, anticuerpos IgA o pruebas de diferenciación IgM / IgG debido a su mayor precisión; esto es coherente con las recomendaciones de la IDSA (Hansen KE et al., 2020). En caso de buscar diagnosticar una infección previa

en un individuo que ha recibido una vacuna COVID-19 de proteína espiga, se debe usar una prueba que detecte anticuerpos contra antígenos distintos de la proteína espiga.

En áreas de baja seroprevalencia o baja probabilidad de infección previa a la prueba, los resultados individuales deben interpretarse con precaución, ya que en este contexto incluso las pruebas serológicas que tienen alta especificidad todavía tienen un valor predictivo positivo bajo (es decir, la prueba positiva tiene una alta probabilidad de reflejar un falso positivo) (Bryant et al., 2020; Mulchandani et al., 2020).

La sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas son variables (National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group, 2020); un catálogo de estas pruebas se puede encontrar en [centerforhealthsecurity.org](https://www.cdc.gov/nczod/cd/dpdx/2019-nCoV-serology-assays/). La FDA también está evaluando de forma independiente la precisión de ciertas pruebas serológicas para COVID-19 y publicando los resultados en su sitio web.

Los anticuerpos detectables generalmente tardan de varios días a semanas en desarrollarse, y el tiempo para la detección de anticuerpos varía según la prueba (L. Guo et al., 2020; Qu et al., 2020; Zhang et al., 2020; Zhao et al., 2020). En una revisión sistemática de 38 estudios que evaluaron la sensibilidad de las pruebas serológicas por tiempo desde el inicio de los síntomas en pacientes con COVID-19, la IgM se detectó en un 23 por ciento a la semana, en el 58 por ciento a las dos semanas y en el 75 por ciento a las tres semanas; las tasas de detección correspondientes para IgG fueron del 30, 66 y 88 por ciento (Deeks et al., 2020). Otros estudios han sugerido que la tasa de IgG positiva se acerca al 100 por ciento entre 16 y 20 días (Caturegli et al., 2020; Q.-X. Long, Liu, et al., 2020; X. Wang et al., 2020).

En estos estudios se utilizaron varias pruebas serológicas, incluidas las pruebas desarrolladas en laboratorio interno, y sus sensibilidades dentro de diferentes marcos de tiempo varían sustancialmente. En particular, algunos ensayos de flujo lateral (que se utilizan para pruebas en el punto de atención) son menos sensibles que los ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas o los ensayos quimioluminiscentes (Lisboa Bastos et al., 2020).

La especificidad también varía según el tipo de ensayo serológico. En contraste con las pruebas de anticuerpos IgG y anticuerpos totales, las pruebas de anticuerpos IgM, anticuerpos IgA y diferenciación IgM / IgG generalmente tienen especificidades inferiores al 99 por ciento (Hansen KE et al., 2020). La reactividad cruzada con otros coronavirus y otros patógenos virales es una preocupación potencial (Lustig et al., 2021).

La mayoría de los estudios sugieren que la mayoría de las personas tienen niveles de IgG duraderos y detectables hasta ocho meses después de la infección (Arkhipova-Jenkins et al., 2021; Dan et al., 2021; Gudbjartsson et al., 2020; Isho et al., 2020; Iyer et al., 2020; Lumley et al., 2021; Wajnberg et al., 2020); sin embargo, algunos han reportado una tasa más rápida de disminución de anticuerpos (Ibarrondo et al., 2020; Q.-X. Long, Tang, et al., 2020; M. M. Patel et al., 2020; Perreault et al., 2020). Esto se demuestra en un

estudio de 1107 individuos con pruebas moleculares positivas de SARS-CoV-2 en Islandia, las pruebas totales de anticuerpos Ig fueron reactivas en un 90 por ciento, con títulos que aumentaron durante los primeros dos meses después del diagnóstico y permanecieron estables durante otros dos meses (Gudbjartsson et al., 2020). En un estudio más pequeño, 36 de 40 pacientes (90 por ciento) tenían IgG detectable contra la proteína espiga a los seis a ocho meses después de la infección (Dan et al., 2021). En contraste, en otro estudio, se observó que los niveles de IgG disminuyeron en una mediana de aproximadamente el 75 por ciento desde la fase de convalecencia aguda a temprana de la enfermedad, y a las ocho semanas posteriores a la infección, el 40 por ciento de los pacientes asintomáticos y el 13 por ciento de los pacientes sintomáticos no tenían IgG detectable (Q.-X. Long, Tang, et al., 2020). La duración de los anticuerpos permanecen detectables probablemente depende de la altura de la respuesta inicial de anticuerpos, así como de la gravedad de la infección (Self et al., 2020).

El cribado serológico a gran escala con pruebas validadas puede proporcionar una mejor medida de la actividad de la enfermedad (al identificar a las personas que no fueron diagnosticadas por RT-PCR o que pueden haber tenido una infección asintomática o subclínica) y también identificar a las personas que pueden tener inmunidad a la infección; Sin embargo, no se han definido correlatos serológicos de inmunidad protectora.

En los Estados Unidos, la FDA autorizó un alcoholímetro que utiliza cromatografía de gases-espectrometría de masas para detectar compuestos orgánicos volátiles exhalados específicos para la infección por SARS-CoV-2 (Food and Drug Administration, 2022; US FDA, 2022). El dispositivo muestra los resultados en tres minutos. Según los documentos de autorización, la sensibilidad y la especificidad fueron del 91 y el 99,3 por ciento entre un grupo de individuos asintomáticos y sintomáticos en comparación con la PCR en los hisopos nasofaríngeos. Se necesitan datos de rendimiento más detallados, así como otra información como el costo, para informar el papel óptimo de este dispositivo en el diagnóstico de COVID-19.

El cuanto al cultivo viral se establece por razones de seguridad, las muestras de un paciente con COVID-19 sospechoso o documentado no deben enviarse a laboratorios clínicos para cultivo viral reservandose principalmente para fines de investigación.

Nuevos métodos de diagnóstico se están estudiando basándose en detectar respuestas inmunes mediadas por células al SARS-CoV-2, como con un ensayo de liberación de interferón gamma (Murugesan et al., 2021).

## 2.7 Tratamiento

### 2.7.1 Terapia específica para covid-19

El enfoque óptimo para el tratamiento de COVID-19 está evolucionando. Los datos de los ensayos sugieren un beneficio en la mortalidad con dexametasona, así como con tocilizumab o baricitinib adyuvante y un posible beneficio clínico con remdesivir. Sobre la base de la patogénesis de COVID-19, es más probable que los enfoques que se dirigen al virus en sí (por ejemplo, antivirales, inmunidad pasiva, interferones) funcionen

temprano en el curso de la infección, mientras que los enfoques que modulan la respuesta inmune pueden tener más impacto más adelante en el curso de la enfermedad.

Para establecer el tratamiento se debe establecer la gravedad de la enfermedad, la enfermedad leve se caracteriza por fiebre, malestar general, tos, síntomas respiratorios superiores y / o características menos comunes de COVID-19, en ausencia de disnea. La mayoría de estos pacientes no necesitan hospitalización.

La disnea establece una enfermedad de gravedad moderada, y estos pacientes a menudo justifican la hospitalización. Los pacientes pueden tener infiltrados en las imágenes de tórax y aún así se considera que tienen una enfermedad moderada, pero la presencia de Hipoxemia (saturación de oxígeno  $\leq 94$  por ciento en el aire ambiente) o la Necesidad de oxigenación o apoyo ventilatorio representa una enfermedad grave.

Dados los objetivos de saturación de oxígeno en pacientes con hipoxemia, la mayoría de las personas con enfermedad grave justifican alguna forma de suplementación con oxígeno.

Esta definición de enfermedad grave es consistente con la definición utilizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Algunos estudios han utilizado otras características además de la hipoxemia para caracterizar la enfermedad grave, como la taquipnea, la dificultad respiratoria y la participación del  $>50$  por ciento del parénquima pulmonar en las imágenes de tórax (Z. Wu & McGoogan, 2020b).

Pacientes sin requerimiento de oxígeno: para la mayoría de los pacientes hospitalizados que no necesitan suplementos de oxígeno, nuestro enfoque del tratamiento depende de si tienen factores de riesgo clínicos o de laboratorio asociados con la progresión a una enfermedad más grave y el motivo de la hospitalización.

Para aquellos con factores de riesgo de enfermedad grave que fueron hospitalizados por COVID-19, se sugiere la administración de remdesivir. Los datos de los ensayos sugieren que el remdesivir puede mejorar el tiempo de recuperación en dichos pacientes, aunque la magnitud del efecto es incierta (Beigel et al., 2020; Spinner et al., 2020; WHO Solidarity Trial Consortium et al., 2021). Se sugiere no usar dexametasona, en pacientes que no reciben soporte respiratorio que puede estar asociada con peores resultados en dichos pacientes (RECOVERY Collaborative Group et al., 2021).

Para los pacientes que no tienen requerimiento de oxígeno y que no tienen factores de riesgo para la progresión a enfermedad grave, se sugiere solo atención de apoyo. Estos pacientes justifican la monitorización del empeoramiento clínico. Si desarrollan un requerimiento de oxígeno relacionado con COVID-19, el tratamiento se debe de escalar en función de las características propias de cada paciente

En los pacientes con requerimiento de oxígeno y una enfermedad grave se establece la necesidad de terapia específica. El abordaje depende de la necesidad de oxígeno o ventilación

En aquellos pacientes que reciben oxígeno suplementario de bajo flujo se sugiere la administración de dexametasona en dosis bajas como remdesivir, considerando aquellos que están establemente en oxígeno suplementario mínimo (por ejemplo, 1 a 2 L / min), es razonable renunciar a la dexametasona y usar remdesivir solo, particularmente si hay preocupaciones sobre el uso de glucocorticoides o si el paciente está inmunocomprometido y temprano en el curso de la enfermedad (por ejemplo, <10 días). Los datos de los ensayos indican que la dexametasona mejora la mortalidad en pacientes que reciben suplementos de oxígeno no invasivos.

Algunos ensayos, pero no todos, también indican que el remdesivir puede mejorar la supervivencia y reducir la ventilación mecánica en pacientes que reciben suplementos de oxígeno no invasivo.

Para los pacientes que reciben oxígeno suplementario de bajo flujo pero tienen marcadores inflamatorios elevados, tienen requerimientos de oxígeno crecientes a pesar del inicio de la dexametasona y están dentro de las 96 horas posteriores a la hospitalización, se debe de considerar agregar baricitinib o tocilizumab caso por caso. Definimos los crecientes requerimientos de oxígeno como un aumento rápido de 6 L/min o más dentro de las 24 horas, un requerimiento de 10 L/min o más, o una escalada más allá de la cánula nasal. Los datos de los ensayos indican que agregar baricitinib o tocilizumab a la dexametasona en dichos individuos puede reducir aún más la mortalidad; sin embargo, para los pacientes estables con baja mortalidad esperada, el beneficio absoluto de mortalidad puede ser muy bajo y no superar los riesgos potenciales.

Para los pacientes con oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva, se establece la recomendación dosis bajas de dexametasona. Para aquellos que están dentro de las 24 a 48 horas de la admisión a una UCI o de la recepción de atención a nivel de la UCI y dentro de las 96 horas de la hospitalización, también se debe de considerar baricitinib o tocilizumab adyuvante. Los datos de los ensayos sugieren que la dexametasona mejora la mortalidad en pacientes que reciben suplementos de oxígeno no invasivos y que la adición de baricitinib o tocilizumab reduce aún más la mortalidad, así mismo en pacientes inmunocomprometidos, basado en el beneficio teórico de agregar terapia antiviral al tratamiento antiinflamatorio.

Los pacientes con ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se establece la recomendación dosis bajas de dexametasona; para aquellos que están dentro de las 24 a 48 horas de ingreso a una UCI y dentro de las 96 horas de la hospitalización, también se debe de considerar tocilizumab o baricitinib adyuvante. Los datos de los ensayos indican que la dexametasona y la adición de tocilizumab o baricitinib mejoran la mortalidad en esta población cuando se usan al principio de la hospitalización. Se debe de considerar no comenzar rutinariamente con remdesivir en esta población. Aunque es razonable agregar remdesivir en individuos que solo han sido intubados por un corto tiempo (por ejemplo, 24 a 48 horas), el



beneficio clínico de esto es incierto; y aquellos que habían iniciado remdesivir cuando tenían menores necesidades de apoyo de oxigenación pueden continuar el curso de remdesivir.

Para todos estos pacientes, si la dexametasona no está disponible, otros glucocorticoides a dosis equivalentes son alternativas razonables.

Cuando se justifica baricitinib o tocilizumab, solo usamos estos agentes en pacientes que reciben glucocorticoides, y no usamos baricitinib en pacientes que han recibido tocilizumab y viceversa dependiendo de la disponibilidad.

Por otro lado el Remdesivir está aprobado o disponible para uso de emergencia en algunos países, pero no está disponible universalmente (Kmietowicz, 2020; Lamb, 2020)

## 2.7.2 *Tratamientos específicos*

### 2.7.2.1 *Dexametasona y otros glucocorticoides*

Se establece la recomendación la dexametasona para pacientes gravemente enfermos con COVID-19 que reciben oxígeno suplementario o soporte ventilatorio a una dosis de 6 mg diarios durante 10 días o hasta el alta, lo que sea más corto. Si la dexametasona no está disponible, es razonable usar otros glucocorticoides a dosis equivalentes (por ejemplo, dosis diarias totales de hidrocortisona 150 mg, metilprednisolona 32 mg o prednisona 40 mg), aunque los datos que apoyan el uso de estas alternativas son más limitados que los de la dexametasona. Por el contrario, se establece la recomendación que la dexametasona (u otros glucocorticoides) no se use ni para la prevención ni para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada (pacientes que no reciben oxígeno). Estas recomendaciones son en gran medida coherentes con las de otros grupos de expertos y gubernamentales (Infectious Diseases Society of America, 2021; National Institutes of Health., 2022; UK Government press release., 2020). Así mismo el tratamiento con glucocorticoides también pueden tener un papel en el shock refractario en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Los pacientes que reciben glucocorticoides deben ser monitoreados para detectar efectos adversos. En pacientes gravemente enfermos, estos incluyen hiperglucemia y un mayor riesgo de infecciones (incluidas las infecciones bacterianas, fúngicas y strongyloides); las tasas de estas infecciones en pacientes con COVID-19 son inciertas.

Los datos de los ensayos aleatorios respaldan en general el papel de los glucocorticoides para la COVID-19 grave (Siemieniuk et al., 2020; Wagner et al., 2021; WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group et al., 2020). En un metanálisis de siete ensayos que incluyeron a 1703 pacientes en estado crítico con COVID-19, los glucocorticoides redujeron la mortalidad a los 28 días en comparación con la atención estándar o placebo (32 versus 40 por ciento, odds ratio [OR] 0,66; IC del 95%:

0,53-0,82) y no se asociaron con un mayor riesgo de eventos adversos graves (WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group et al., 2020). En otra revisión sistemática y metanálisis en red de ensayos aleatorios que evaluaron las intervenciones para COVID-19 y estuvieron disponibles hasta mediados de agosto de 2020, los glucocorticoides fueron la única intervención para la cual hubo al menos certeza moderada en una reducción de la mortalidad (OR 0,87; IC del 95%: 0,77-0,98) o riesgo de ventilación mecánica (OR 0,74; IC del 95%: 0,58-0,92) en comparación con la atención estándar (Siemieniuk et al., 2020).

La mayoría de los datos de eficacia sobre los glucocorticoides en estos metanálisis provienen de un gran ensayo abierto en el Reino Unido en el que 2104 y 4321 pacientes con COVID-19 confirmado o sospechoso fueron asignados al azar para recibir dexametasona (administrada a 6 mg por vía oral o intravenosa diariamente durante un máximo de 10 días) o atención habitual, respectivamente (RECOVERY Collaborative Group et al., 2021).

Mostrando reducciones en la mortalidad a los 28 días con dexametasona en la población general del ensayo y en los subgrupos preespecificados fueron las siguientes:

- En general: reducción relativa del 17 por ciento (22,9 frente a 25,7 por ciento, cociente de tasas [RR] 0,83; IC del 95%: 0,75-0,93).
- Pacientes en ventilación mecánica invasiva o ECMO al inicio del estudio: reducción relativa del 36 por ciento (29,3 versus 41,4 por ciento, RR 0,64; IC del 95%: 0,51-0,81). El análisis ajustado por edad sugirió una reducción absoluta de la mortalidad del 12,3 por ciento.
- Pacientes en oxigenoterapia no invasiva (incluida la ventilación no invasiva) al inicio del estudio: reducción relativa del 18 por ciento (23,3 versus 26,2 por ciento, RR 0,82; IC del 95%: 0,72-0,94). El análisis ajustado por edad sugirió una reducción absoluta de la mortalidad del 4,1 por ciento.

Por el contrario, no se observó un beneficio entre los pacientes que no requirieron oxígeno ni soporte ventilatorio; hubo una tendencia no estadísticamente significativa hacia una mayor mortalidad (17,8 versus 14 por ciento, RR 1,19, IC del 95%: 0,91-1,55). Los resultados fueron similares cuando el análisis se restringió a los pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio (89 por ciento de la población total).

Para las personas que están listas para el alta antes de completar un ciclo de 10 días de dexametasona, continuar con el medicamento después del alta no se ha asociado con un beneficio adicional (C.-W. Huang et al., 2022).

La dosis óptima de dexametasona es incierta. En un ensayo aleatorizado de Europa e India que incluyó a casi 1000 adultos con COVID-19 que necesitaban al menos 10 L de oxígeno suplementario o soporte ventilatorio, 12 mg diarios de dexametasona dieron lugar a tendencias hacia más días vivos sin soporte vital a los 28 días (22 versus 20,5 días; diferencia de medias ajustada 1,3 días, IC del 95%: 0-2,6) y una mortalidad más baja a



los 28 días (27 versus 32 por ciento, RR ajustado 0,86, IC del 95%: 0,68-1,08) en comparación con 6 mg diarios, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (COVID STEROID 2 Trial Group et al., 2021). Otros ensayos más pequeños no han identificado una reducción en la ventilación mecánica o las tasas de mortalidad con dosis altas versus dosis más bajas de dexametasona (Bouadma et al., 2022; Maskin et al., 2022; Taboada et al., 2022). A menos que los datos adicionales del ensayo indiquen que una dosis más alta es superior, continuamos utilizando la misma dosis de 6 mg estudiada en el ensayo grande del Reino Unido.

Los datos sobre la eficacia de otros glucocorticoides se limitan a ensayos pequeños, varios de los cuales se detuvieron temprano debido a los hallazgos del ensayo anterior (Angus et al., 2020; Dequin et al., 2020; Tomazini et al., 2020). Los ensayos individuales de hidrocortisona en pacientes en estado crítico no demostraron un beneficio claro (Angus et al., 2020; Dequin et al., 2020); en un metanálisis que incluyó tres ensayos que evaluaron la hidrocortisona, hubo una tendencia no estadísticamente significativa hacia la reducción de la mortalidad a los 28 días en comparación con la atención habitual o placebo (OR 0,69; IC del 95%: 0,43-1,12) (WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group et al., 2020). Los ensayos que evalúan la metilprednisona no han demostrado un beneficio claro. En un ensayo aleatorizado de Brasil que incluyó a 393 pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 grave (77 por ciento de los cuales estaban en oxígeno o soporte ventilatorio), no hubo diferencias en las tasas de mortalidad a 28 días con metilprednisolona en comparación con placebo (37 frente a 38 por ciento) (Jeronimo et al., 2021). No está claro si la diferencia aparente en los resultados en comparación con el ensayo de dexametasona más grande está relacionada con la formulación y la dosis de glucocorticoides, otras diferencias entre las poblaciones de ensayos o cuestiones relacionadas con el poder estadístico.

#### 2.7.2.2 *Inmunomoduladores adyuvantes*

Baricitinib es un inhibidor de la quinasa Janus (JAK) que se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide. Además de los efectos inmunomoduladores, se cree que tiene efectos antivirales potenciales a través de la interferencia con la entrada viral.

Se debe de considerar baricitinib como una opción para pacientes que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva y para pacientes seleccionados que están tomando oxígeno de bajo flujo pero están progresando hacia la necesidad de niveles más altos de soporte respiratorio a pesar del inicio de la dexametasona. Baricitinib también es una alternativa razonable al tocilizumab, si no está disponible, en pacientes que están en ventilación mecánica o ECMO. Por lo general, reservamos baricitinib para aquellos que están dentro de las 96 horas de la hospitalización o dentro de las 24 a 48 horas posteriores al inicio de la atención a nivel de UCI, similar a la población de estudio en los ensayos grandes. No se utiliza baricitinib en pacientes que también han recibido un inhibidor de la vía de la interleucina (IL)-6, ya que la seguridad y el beneficio aditivo de la combinación de estos agentes son inciertos. Al igual que con tocilizumab, solo se usa

baricitinib con precaución en pacientes inmunocomprometidos. Este enfoque es en gran medida consistente con las recomendaciones del Panel de Pautas de Tratamiento COVID-19 de los NIH (National Institutes of Health., 2022). En los Estados Unidos, el baricitinib está aprobado por la FDA para adultos hospitalizados que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica no invasiva o invasiva, o oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Tofacitinib, otro inhibidor de JAK, puede ser una alternativa si baricitinib no está disponible.

Baricitinib se administra a 4 mg por vía oral una vez al día durante un máximo de 14 días. La dosis se reduce en pacientes con insuficiencia renal, y no se recomienda su uso si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) es de <15 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>. Baricitinib tampoco se recomienda en pacientes con COVID-19 con linfopenia (recuento absoluto de linfocitos <200 células/microL) o neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos <500 células/microL)

Los datos sugieren que baricitinib proporciona un beneficio de mortalidad para los pacientes con enfermedad grave, incluso si ya están tomando dexametasona (Kramer et al., 2022; National Institutes of Health., 2022)59]. En un ensayo aleatorizado abierto de más de 8000 pacientes hospitalizados con COVID-19, baricitinib redujo la mortalidad a los 28 días en comparación con la atención habitual sola (12 frente a 14 por ciento; riesgo relativo 0,87; IC del 95%: 0,77-0,99) (RECOVERY Collaborative Group, 2022). Casi todos los participantes (95 por ciento) estaban recibiendo glucocorticoides, el 20 por ciento estaban recibiendo remdesivir y el 23 por ciento habían recibido tocilizumab. Estos resultados fueron similares a los de ensayos anteriores de baricitinib (Hasan et al., 2021; Kalil et al., 2021; Marconi et al., 2021; Stebbing et al., 2021; Wolfe et al., 2022), aunque la reducción de la mortalidad relativa fue ligeramente menor en este ensayo. Las razones de esta diferencia son inciertas; sin embargo, este ensayo incluyó una población de pacientes más amplia, y es factible que ciertas poblaciones de pacientes tengan más probabilidades que otras de beneficiarse de baricitinib.

Como ejemplo, en un ensayo controlado con placebo de 1525 adultos hospitalizados con COVID-19 que no recibían ventilación mecánica invasiva pero tenían al menos un marcador inflamatorio elevado (la mediana de PCR fue de 65 mg/L), agregar baricitinib al estándar de atención redujo la mortalidad a los 28 días (8,1 versus 13,1 por ciento con placebo; radio [HR] de riesgo 0,57, IC del 95%: 0,41-0,78); la reducción de la mortalidad se mantuvo a los 60 días [61]. La mayoría de los participantes (79 por ciento) también recibían glucocorticoides, principalmente dexametasona, y el 20 por ciento recibía remdesivir. Entre el subgrupo de pacientes que recibían oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva al inicio del estudio, la mortalidad con baricitinib fue del 17,5 por ciento frente al 29,4 por ciento con placebo (HR 0,52; IC del 95%: 0,33-0,80); las tasas de mortalidad con baricitinib también fueron más bajas que con placebo para los individuos que no tomaban oxígeno o oxígeno de bajo flujo al inicio del estudio, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Un ensayo más pequeño indicó que el baricitinib también redujo la mortalidad

en comparación con placebo entre 101 pacientes con ventilación mecánica o ECMO en el momento de la inscripción (39 versus 58 por ciento, HR 0,54; IC del 95%: 0,31-0,96) (Ely et al., 2022).

Estos datos son consistentes con otros hallazgos de beneficio potencial con baricitinib (Hasan et al., 2021; Kalil et al., 2021; Stebbing et al., 2021; Wolfe et al., 2022). En otros ensayos aleatorizados, la adición de baricitinib a remdesivir redujo el tiempo de recuperación en comparación con placebo (Kalil et al., 2021), y baricitinib más remdesivir dio lugar a tasas similares de supervivencia sin ventilación mecánica con menos efectos adversos asociados en comparación con dexametasona más remdesivir en pacientes con oxígeno o ventilación no invasiva (Wolfe et al., 2022).

Tofacitinib también puede tener beneficios clínicos, aunque los datos son más limitados, según un ensayo aleatorizado de 289 pacientes hospitalizados con COVID-19, la mayoría de los cuales recibían glucocorticoides, tofacitinib (10 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días) redujo el resultado combinado de muerte e insuficiencia respiratoria a los 28 días en comparación con placebo (18 frente a 29 por ciento, riesgo relativo 0,63; IC del 95%: 0,41-0,97) (Guimarães et al., 2021). También hubo una tendencia hacia una menor mortalidad por todas las causas (2,8 frente a 5,5 por ciento, HR 0,49, IC del 95%: 0,15-1,63), pero esto no fue estadísticamente significativo. Por el contrario, los ensayos no han demostrado un beneficio con ruxolitinib, otro inhibidor de JAK (Han et al., 2022).

En los estudios, no hubo un aumento aparente en la tasa de efectos adversos, incluidas las tasas de infección y tromboembolismo venoso, con baricitinib o tofacitinib. En el gran ensayo controlado con placebo discutido anteriormente, las infecciones emergentes del tratamiento (16 por ciento) y los eventos tromboembólicos (3 por ciento) ocurrieron con frecuencias similares en los grupos de baricitinib y placebo (Marconi et al., 2021). Sin embargo, no se especificó el número de pacientes inmunocomprometidos incluidos en este ensayo.

Los marcadores inflamatorios marcadamente elevados (por ejemplo, dímero D, ferritina) y las citoquinas proinflamatorias elevadas (incluida la interleucina [IL]-6) se asocian con COVID-19 crítico y fatal, y el bloqueo de la vía inflamatoria puede prevenir la progresión de la enfermedad (Mehta et al., 2020). Varios agentes que se dirigen a la vía de il-6 se han evaluado en ensayos aleatorios para el tratamiento de COVID-19; estos incluyen los bloqueadores de los receptores de IL-6 tocilizumab y sarilumab y el inhibidor directo de IL-6 siltuximab.

Se debe de considerar tocilizumab (8 mg/kg como dosis intravenosa única) como una opción para las personas que requieren oxígeno de alto flujo o soporte respiratorio más intensivo (. Si los suministros de medicamentos lo permiten, también se debe de considerar tocilizumab caso por caso como una opción para pacientes seleccionados con suplementos de oxígeno de bajo flujo si están progresando clínicamente hacia oxígeno de alto flujo a pesar del inicio de la dexametasona y tienen marcadores inflamatorios significativamente elevados. Más específicamente, se debe administrar tocilizumab a dichos pacientes si

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tienen requerimientos de oxígeno progresivamente mayores por razones relacionadas con COVID-19 pero no si su requerimiento de oxígeno es estable o está empeorando debido a otras causas de descompensación respiratoria (por ejemplo, exacerbación del asma, insuficiencia cardíaca congestiva). Por lo general, se reserva tocilizumab para aquellos que están dentro de las 96 horas de la hospitalización o dentro de las 24 a 48 horas posteriores al inicio de la atención a nivel de UCI, similar a la población de estudio en los ensayos grandes.

Solo usamos tocilizumab en pacientes que también están tomando dexametasona (u otro glucocorticoide) y generalmente lo limitamos a una dosis única. No se utiliza tocilizumab en pacientes que reciben baricitinib, ya que estos agentes no se han estudiado juntos y la seguridad de la coadministración es incierta. El tocilizumab debe evitarse en individuos con hipersensibilidad al tocilizumab, infecciones graves no controladas distintas de COVID-19, recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <1000 células/microL, recuentos plaquetarios <50.000, alanina aminotransferasa (ALT) >10 veces el límite superior de lo normal (LSN) y riesgo elevado de perforación gastrointestinal. Tocilizumab debe usarse con precaución en individuos inmunocomprometidos, ya que muy pocos se incluyeron en ensayos aleatorios. Los datos relativos a sarilumab son menos sólidos que los de tocilizumab.

Las recomendaciones de los grupos de expertos y de directrices gubernamentales varían ligeramente. El Panel de Pautas de Tratamiento COVID-19 de los Institutos Nacionales de salud (NIH) recomienda agregar tocilizumab a la dexametasona en pacientes recientemente hospitalizados que reciben oxígeno de alto flujo o un mayor apoyo y que han sido admitidos en la UCI dentro de las 24 horas anteriores o han aumentado significativamente los marcadores inflamatorios de inflamación; algunos miembros del panel también sugirieron agregar tocilizumab a los pacientes con suplementos convencionales de oxígeno si tenían necesidades de oxígeno en rápido aumento y un nivel de PCR  $\geq 75$  mg / L (National Institutes of Health., 2022). La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) sugiere agregar tocilizumab al estándar de atención (es decir, glucocorticoides) para adultos hospitalizados que tienen COVID-19 grave o crítico progresivo y tienen marcadores elevados de inflamación sistémica (Infectious Diseases Society of America, 2021). El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido recomienda considerar el tocilizumab como complemento de la dexametasona en pacientes con COVID-19 grave (National Health Service, 2021), así como a pacientes que tienen hipoxemia (saturación de oxígeno repetidamente <92 por ciento en el aire ambiente) o están tomando oxígeno suplementario y tienen una PCR  $\geq 75$  mg / L, así como aquellos que comenzaron con soporte respiratorio (oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva) en las 24 horas anteriores. Para este último grupo, se recomienda sarilumab como alternativa si los suministros de tocilizumab son limitados.

Se sugiere un beneficio en la mortalidad con tocilizumab (Ghosn et al., 2021; WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group et al., 2021). En un metanálisis de 27 ensayos aleatorizados de más de 10 000 pacientes hospitalizados con COVID-19, la mortalidad por todas las causas fue menor entre los que recibieron tocilizumab en comparación con placebo o atención estándar (odds ratio

0,83; IC del 95%: 0,74-0,92) (Ghosn et al., 2021; WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group et al., 2021). Los dos ensayos más grandes en ese análisis se realizaron en pacientes con COVID-19 grave y crítico y respaldan el uso de tocilizumab.

En un ensayo abierto en el Reino Unido que incluyó a 4116 pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, la hipoxemia (saturación de oxígeno <92 por ciento en el aire ambiente o la suplementación con oxigenación de cualquier tipo) y un nivel de PCR  $\geq 75$  mg / L, agregando una o dos dosis de tocilizumab basado en el peso a la atención habitual redujo la tasa de mortalidad de 28 días en comparación con la atención habitual sola (31 versus 35 por ciento, riesgo relativo 0,85, IC del 95%: 0,76-0,94) (WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group et al., 2021). Entre los que no recibían ventilación mecánica al inicio del estudio, tocilizumab redujo de manera similar el criterio de valoración combinado de la progresión a ventilación mecánica o muerte. No pareció haber una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del riesgo de mortalidad según el nivel de asistencia respiratoria inicial. La mayoría de los participantes del ensayo (82 por ciento) también usaban glucocorticoides, principalmente dexametasona, y el análisis de subgrupos sugirió que tenían más probabilidades de beneficiarse de tocilizumab que los individuos que no recibieron glucocorticoides.

Por otro lado otro ensayo aleatorizado internacional abierto que incluyó a 803 pacientes con COVID-19 grave que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos y requirieron el inicio de apoyo respiratorio o cardiovascular sugirieron un beneficio en la mortalidad de los inhibidores de la vía IL-6 (REMAP-CAP Investigators et al., 2021). Tocilizumab (n = 353) y sarilumab (n = 48) redujeron la mortalidad hospitalaria en comparación con la atención estándar (28 y 22 versus 36 por ciento; odds ratio ajustado para la supervivencia hospitalaria 1,64; intervalo creíble del 95% [CrI] 1,14-2,35 para tocilizumab y 2,01, CrI del 95%: 1,18-4,71 para sarilumab). Todos los pacientes se inscribieron dentro de las 24 horas posteriores al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, >80 por ciento recibieron glucocorticoides concomitantes y el 33 por ciento recibió remdesivir.

Varios otros ensayos no lograron identificar un beneficio de mortalidad u otro beneficio clínico claro con estos agentes (CORIMUNO-19 Collaborative group, 2022; Hermine et al., 2021; Rosas et al., 2021; Salama et al., 2021; Salvarani et al., 2021; Stone et al., 2020). En un ensayo aleatorizado doble ciego de 243 pacientes con COVID-19 grave que no fueron intubados pero tenían evidencia de un estado proinflamatorio (con elevaciones en la PCR, ferritina, dímero D o lactato deshidrogenasa) no detectó una diferencia en la tasa de intubación o muerte con una dosis única de tocilizumab en comparación con placebo (10.6 versus 12.5 por ciento, HR 0,83, IC del 95%: 0,38-1,81) (Stone et al., 2020). Aunque hubo más sujetos mayores de 65 años en el brazo de tocilizumab, la FC no fue estadísticamente significativa después del ajuste por edad y otras características clínicas. Tocilizumab tampoco redujo el riesgo de progresión de la enfermedad.

Los ensayos que sugirieron un beneficio con tocilizumab informaron tasas de mortalidad general algo más altas en comparación con otros ensayos, lo que podría reflejar poblaciones más gravemente enfermas. Esta posibilidad está respaldada por un análisis post-hoc de un ensayo que originalmente no mostró un beneficio, en el que tocilizumab se asoció con una reducción de la muerte y la ventilación mecánica solo entre aquellos con un nivel de PCR >150 mg / L (Mariette et al., 2021). Los ensayos que sugirieron un beneficio también informaron una tasa alta de uso concomitante de glucocorticoides, que la mayoría de los otros ensayos no informaron; no se sabe si este es un factor relevante. Finalmente, algunos de los ensayos que no mostraron un beneficio informaron tendencias no estadísticamente significativas hacia un beneficio, y estos ensayos pueden haber tenido poco poder estadístico para identificar un efecto.

Los eventos adversos graves en los ensayos no fueron mayores con los inhibidores de la vía IL-6 que con los comparadores. Aunque el uso de inhibidores de la vía IL-6 puede estar asociado con un mayor riesgo de infecciones secundarias (Busani et al., 2021; Guaraldi et al., 2020), este riesgo no se observó en varios ensayos aleatorios (Hermine et al., 2021; Salvarani et al., 2021; Stone et al., 2020). Sin embargo, los pacientes con infecciones activas distintas de COVID-19 generalmente se excluyeron de la participación en el ensayo.

Remdesivir es un nuevo análogo de nucleótidos que tiene actividad in vitro contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (Mariette et al., 2021).

El remdesivir se debe de considerar remdesivir para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que no están en ventilación mecánica porque algunos datos sugieren que puede reducir el tiempo de recuperación y el riesgo de ventilación mecánica (algoritmo 2). Las directrices de la IDSA y los NIH recomiendan remdesivir (Infectious Diseases Society of America, 2021; National Institutes of Health., 2022), mientras que la OMS está revisando su recomendación sobre remdesivir para pacientes hospitalizados (Agarwal et al., 2020; “Update to Living Systematic Review on Drug Treatments for Covid-19.,” 2022)

En los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó remdesivir para niños hospitalizados de  $\geq 12$  años y adultos con COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad. La dosis sugerida para adultos es de 200 mg por vía intravenosa el día 1 seguida de 100 mg diarios durante 5 días en total (con extensión a 10 días si no hay mejoría clínica). Si un paciente está listo para el alta antes de completar el curso, se puede suspender el remdesivir. La farmacocinética de remdesivir en el contexto de la insuficiencia renal es incierta, y se prepara en un vehículo de ciclodextrina que se acumula en la insuficiencia renal y puede ser tóxico; por lo tanto, remdesivir no se recomienda en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $< 30$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup> a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial. Dada la corta duración de la terapia y la baja concentración del vehículo de ciclodextrina, los riesgos en pacientes con insuficiencia renal pueden ser relativamente bajos (Adamsick et al., 2020), y los estudios han informado el uso seguro de remdesivir en pacientes con lesión renal aguda y enfermedad renal crónica (M. Cheng et al., 2022; Thakare et al., 2021). Las enzimas hepáticas deben revisarse antes y durante



la administración de remdesivir; las elevaciones de la alanina aminotransferasa >10 veces el límite superior de lo normal deben provocar la consideración de la interrupción del remdesivir.

La eficacia de Remdesivir se ha demostrado en los ensayos aleatorizados no demuestran de manera clara o consistente un beneficio clínico importante con remdesivir entre los pacientes hospitalizados en general, aunque puede haber un beneficio (recuperación más rápida, menor riesgo de ventilación mecánica y reducción de la mortalidad) para un subgrupo selecto de pacientes con enfermedad grave que no reciben soporte ventilatorio en el momento del inicio del tratamiento (Ader et al., 2022; Ansems et al., 2021; Beigel et al., 2020; Kaka et al., 2022; Rochweg et al., 2020; Siemieniuk et al., 2020; Y. Wang et al., 2020; WHO Solidarity Trial Consortium et al., 2021). En el estudio SOLIDARITY patrocinado por la OMS de pacientes hospitalizados con COVID-19, hubo una pequeña diferencia en la mortalidad general a los 28 días entre los 4146 pacientes asignados al azar a remdesivir abierto y los 4129 pacientes asignados a la atención estándar, pero no fue estadísticamente significativa (14,5 frente a 15,6 por ciento; RR 0,91, IC del 95%: 0,82-1,02) (WHO Solidarity Trial Consortium et al., 2021). Sin embargo, entre los que no recibieron soporte ventilatorio, el remdesivir redujo tanto la mortalidad (RR 0,86; IC del 95%: 0,76-0,98) como la progresión a ventilación (RR 0,88; IC del 95%: 0,77-1,00). Un metanálisis acompañante informó hallazgos similares, al igual que otros ensayos grandes (Ali et al., 2022; Beigel et al., 2020).

Aunque estos ensayos evaluaron 10 días de remdesivir, 5 días de tratamiento pueden dar lugar a resultados similares en pacientes que no necesitan ventilación mecánica o ECMO (J. D. Goldman et al., 2020).

La eficacia de Remdesivir en COVID-19 entre los pacientes hospitalizados con enfermedad no grave, puede tener un beneficio modesto, pero la importancia clínica del beneficio es incierta (Beigel et al., 2020; Spinner et al., 2020; WHO Solidarity Trial Consortium et al., 2021). En un ensayo aleatorizado abierto, 584 pacientes con COVID-19 de gravedad moderada (infiltrados pulmonares en las imágenes pero saturación de oxígeno >94 por ciento en el aire ambiente) fueron asignados para recibir remdesivir por hasta 5 días, remdesivir por hasta 10 días o atención estándar (Spinner et al., 2020). Para el día 11, el grupo de remdesivir de cinco días tuvo un mejor estado clínico de acuerdo con una escala de siete puntos en comparación con la atención estándar (odds ratio 1,65; IC del 95%: 1,09 a 2,48). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el día 11 en el estado clínico entre el grupo de remdesivir a 10 días y el grupo de atención estándar. Aunque las tasas de alta al día 14 fueron más altas con remdesivir (76 por ciento en cada uno de los grupos de remdesivir versus 67 por ciento con atención estándar), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La interpretación de este ensayo está limitada por el diseño abierto y un desequilibrio en las coterapias.

Los efectos secundarios informados del remdesivir incluyen náuseas, vómitos y elevaciones de transaminasas. En un ensayo, los eventos adversos más comunes fueron anemia, lesión renal aguda, fiebre, hiperglucemia y elevaciones de transaminasas; las tasas de estos fueron en general similares entre remdesivir y placebo (Beigel

et al., 2020). Sin embargo, en otro ensayo, el remdesivir se suspendió temprano debido a eventos adversos (incluidos síntomas gastrointestinales, elevaciones de aminotransferasa o bilirrubina y empeoramiento del estado cardiopulmonar) más frecuentes que con placebo (12 por ciento versus 5 por ciento) (Y. Wang et al., 2020). También se han notificado casos de bradicardia atribuibles a remdesivir (Barkas et al., 2021; Touafchia et al., 2021).

### 2.7.2.3. TERAPIAS BASADAS EN ANTICUERPOS (ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-SARS-COV-2 Y PLASMA CONVALECIENTE)

#### Anticuerpos monoclonales

En los Estados Unidos, ciertos anticuerpos monoclonales anti-SARS CoV-2 para el tratamiento de COVID-19 están disponibles para pacientes ambulatorios de alto riesgo a través de una EUA; en general, los pacientes hospitalizados solo pueden recibirlos como parte de un ensayo clínico o si están hospitalizados por una razón distinta de COVID-19 y cumplen con los criterios de la EUA (National Institutes of Health., 2022). Sin embargo, la utilidad ya limitada de la terapia con anticuerpos monoclonales entre los pacientes hospitalizados también depende de la variante circulante, ya que algunas variantes escapan a la unión de ciertos anticuerpos. Los resultados de los ensayos disponibles hasta ahora no demuestran un beneficio de los anticuerpos monoclonales en la mayoría de los pacientes hospitalizados (ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group, 2022; ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group et al., 2021). Sin embargo, los datos sugieren que un subconjunto puede beneficiarse. En un ensayo aleatorizado abierto de casi 10,000 pacientes hospitalizados por COVID-19, casi todos los cuales recibían glucocorticoides, no hubo diferencias generales en la mortalidad a los 28 días después de una dosis única de casirivimab-imdevimab, una terapia combinada con anticuerpos monoclonales en comparación con la atención habitual (19 versus 21 por ciento; riesgo relativo 0.94; IC del 95%: 0.86-1.02) . Todos los participantes se sometieron a pruebas serológicas para anticuerpos anti-SARS-CoV-2 al ingreso al ensayo, y entre los 3152 que fueron seronegativos, la mortalidad a los 28 días fue menor con casirivimab-imdevimab (24 versus 30 por ciento; riesgo relativo 0,79; IC del 95%: 0,69-0,91). Del mismo modo, un ensayo más pequeño de bamlanivimab mostró una tendencia hacia un tiempo más rápido para la recuperación entre los que eran seronegativos al inicio en comparación con ninguna mejoría entre los seropositivos (ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group, 2022; ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group et al., 2022). Si bien son una intervención prometedora y potencialmente útil para los pacientes inmunocomprometidos que pueden tener más probabilidades de ser seronegativos, esperamos un informe final de estos hallazgos y la expansión de la EUA para anticuerpos monoclonales antes de recomendarlos rutinariamente para pacientes seronegativos hospitalizados con COVID-19. Además, la implementación puede ser un desafío dadas las pocas preparaciones de anticuerpos monoclonales que son activas contra Omicron, la demanda de anticuerpos monoclonales en el entorno ambulatorio y la disponibilidad limitada de ensayos serológicos altamente sensibles y de alto rendimiento con un cambio rápido.



### 2.7.2.3 *Plasma convaleciente*

Se ha planteado la hipótesis de que el plasma convaleciente de personas que se han recuperado de COVID-19 tiene un beneficio clínico para COVID-19, y en los Estados Unidos, se ha otorgado autorización de uso de emergencia para plasma convaleciente de alto título entre pacientes hospitalizados con COVID-19 que tienen inmunidad humoral deteriorada. Sin embargo, la evidencia disponible no apoya un papel claro del plasma convaleciente en pacientes con enfermedad grave y, debido a la falta de beneficio evidente, se sugiere no utilizar plasma convaleciente para pacientes con ventilación mecánica y no utilizarlo fuera del contexto de los ensayos clínicos para otros pacientes hospitalizados. Los datos observacionales sugieren que el plasma convaleciente puede tener un papel para los individuos con condiciones inmunocomprometidas o déficits en la producción de anticuerpos (por ejemplo, aquellos que reciben terapias anti-CD20, aquellos con neoplasias hematológicas malignas) (ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group et al., 2022; Clark et al., 2020), aunque faltan datos de ensayos aleatorios en estas poblaciones.

### 2.7.3 *Manejo de paciente intubado*

La mayoría de los pacientes que reciben ventilación mecánica debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) relacionado con COVID-19 deben tratarse de acuerdo con las estrategias de SDRA basadas en la evidencia. Los datos sugieren que los pacientes con insuficiencia respiratoria asociada a COVID-19 a menudo requieren ventilación mecánica prolongada durante dos semanas o más.

#### 2.7.3.1 *Ventilación de bajo volumen corriente*

Los pacientes con SDRA relacionado con COVID-19 que requieren ventilación mecánica deben recibir ventilación de bajo volumen corriente (LTVV) dirigida a  $\leq 6$  ml / kg de peso corporal previsto (PBW; rango de 4 a 8 ml / kg de PBW, utilizando de manera convencional el modo de control asistido/control de volumen, con un volumen corriente inicial de 6 mL/kg PBW y una presión de meseta objetivo ( $P_{plat}$ )  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O, así mismo se establece el uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) Dado que el fenotipo de SDRA COVID-19 es típicamente uno de hipoxemia grave, se tiene un umbral bajo para comenzar con un nivel más alto de PEEP (por ejemplo, 10 a 15 cm H<sub>2</sub>O) y utilizar niveles de PEEP en el extremo superior del rango para la fracción de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ ), aunque esta estrategia es de eficacia no probada (Protti et al., 2022). Este enfoque está respaldado por varios ensayos aleatorios y metanálisis que han informado una mejor mortalidad por LTVV en pacientes con SDRA no relacionado con COVID-19. La experiencia de los expertos hasta ahora es que este enfoque también es beneficioso en la población de SDRA COVID-19. Un estudio multicéntrico de pacientes con ventilación mecánica con COVID-19 en los Países Bajos demostró el uso generalizado de ventilación protectora pulmonar con bajos volúmenes corrientes, baja presión de conducción y alta PEEP (Botta et al., 2021). Una cohorte italiana retrospectiva de pacientes con COVID-19 informó que el nivel medio de PEEP fue de 14 cm H<sub>2</sub>O (rango intercuartílico [IQR] 12 a 16 cm H<sub>2</sub>O) (Grasselli et al.,

2020); El 90 por ciento de los pacientes requirieron una  $FiO_2 > 0,5$  y la mediana de la tensión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ )/ $FiO_2$  la relación fue de 160 (IQR 114 a 220).

La respuesta a LTVV debe evaluarse dentro de las primeras cuatro horas de ventilación., se revalora al paciente y al respirador, por lo que se puede calcular el cumplimiento y evaluar la sincronía, y también obtenemos una gasometría arterial para que la  $PaO_2:FiO_2$  la proporción se puede medir, para aquellos que responden bien (por ejemplo,  $FiO_2 < 0,6$ ,  $PaO_2:FiO_2 \geq 150$  mmHg), continuamos con LTVV; por otro lado aquellos que no responden a este enfoque y progresan a SDRA moderado o severo (por ejemplo,  $FiO_2 > 0,6$ ,  $PaO_2:FiO_2 < 150$  mmHg), continuamos con LTVV pero en posición prona, si es factible. Una proporción considerable de pacientes tienen altos requerimientos de oxígeno y, como tales, requieren LTVV en posición prona, aunque una pequeña proporción lo hace bien en decúbito supino.

### 2.7.3.2 *Fallo de la ventilación de bajo volumen corriente*

La Ventilación de bajo volumen corriente en posición prona, se establece para los pacientes con COVID-19 que no logran una oxigenación adecuada con LTVV, según expertos el proporcionar LTVV posición prona es el siguiente paso para mejorar la oxigenación; para esto los se establecen varios criterios de fallo de LTVV se define como un índice de oxigenación con una relación  $< 150$  mmHg, así como un requerimiento de  $FiO_2 \geq 0,6$  o un requisito de un  $PEEP \geq 5$  cm  $H_2O$ .

En cuanto al Momento de inicio no hay un tiempo acordado después de la aplicación inicial de LTVV en el que el posicionamiento prono deba implementarse de manera óptima. En general, al igual que en los pacientes no COVID-19, se cree que la implementación de la pronación es más probable que sea beneficiosa en las primeras fases del SDRA (por ejemplo, las primeras 4 a 12 horas). Si el deterioro de la oxigenación ocurre en las fases posteriores del SDRA, los beneficios son menos claros.

En cuanto al establecimiento de la duración de cada sesión prono, se sugiere la ventilación de pacientes posición prono durante el tiempo que sea posible dentro de un período de 24 horas (es decir, 12 a 16 horas propensas por día), considerando el poder repetir diariamente hasta que ya no es necesaria o no exista una respuesta; esto con el fin de mejorar las condiciones del paciente en cuanto a las necesidades de fracción inspirada de oxígeno y el descenso gradual del PEEP.

Se considera que las unidades de cuidados intensivos (UCI) individuales deben coordinar la posición de prono y la supinación en los momentos de mejor disponibilidad de personal para facilitar la seguridad del paciente que está siendo pronado y

En cuanto a la Interrupción de la pronación se establecen los criterios óptimos para interrumpir la ventilación prona diaria no están claros y deben determinarse de forma individualizada. Utilizamos criterios similares a los de los estudios que han demostrado beneficios en el SDRA no relacionado con COVID-19 (Guérin et al.,

2013). En cuanto la suspensión de la pronación se considera en los pacientes tienen una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150$  mmHg, una  $\text{FiO}_2 \leq 0,6$  y un  $\text{PEEP} \leq 10$  cm  $\text{H}_2\text{O}$  que se mantengan durante al menos cuatro horas después del final de la última sesión de prono. Algunos médicos optan por comparar  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PEEP}$  y  $\text{FiO}_2$  al final de una sesión de prono y cuatro horas después de la supinación, aunque el momento ideal de comparación no está claro.

Otro de los criterios para la suspensión de la pronación son aquellos pacientes que no tienen respuesta a la pronación, considerando que la respuesta es una mejora sostenida en el intercambio gaseoso (por ejemplo,  $> 10$  mmHg  $\text{PaO}_2$  en entornos de ventilador estables) o evidencia de reclutamiento alveolar (por ejemplo, aumento de la distensibilidad pulmonar basada en una caída de la presión de meseta para un volumen corriente dado) durante la pronación.

En cuanto a las Complicaciones propias de la posición prono para pacientes elegibles seleccionados en SDRA en pacientes con COVID-19 parecen similares a las de los pacientes no COVID-19, aunque la cantidad prolongada de tiempo que los pacientes con COVID-19 pasan propensos puede aumentar el riesgo de ciertas complicaciones, incluidas las complicaciones oftalmológicas y la descomposición de la piel anterior.

En cuanto a la eficacia: se basa en su eficacia conocida en pacientes con SDRA no relacionado con COVID-19, donde se ha demostrado que mejora tanto la oxigenación como la mortalidad. Estos e denota en las observaciones anecdóticas de los intensivistas en el campo y los datos limitados en pacientes con COVID-19 en estado crítico también sugieren que, a diferencia de los pacientes que tenían síndrome respiratorio agudo severo (SARS), los pacientes con SDRA relacionado con COVID-19 responden bien a esta maniobra (Pan et al., 2020; Petridou et al., 1988a, 1988b).

Un estudio retrospectivo de más de 2000 pacientes con COVID-19 informó una posible reducción en la mortalidad cuando los pacientes que se sometieron a posición prono de manera temprana (es decir, dentro de los dos días) en comparación con los pacientes que no fueron pronados (Mathews et al., 2021). Un estudio retrospectivo más pequeño informó resultados similares (Shelhamer et al., 2021b).

Por otro lado otro estudio retrospectivo de 125 pacientes con SDRA relacionado con COVID que se sometieron a posicionamiento prono informó una mejoría en la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  en un 19 por ciento durante la posición prona, más alto en aquellos con SDRA ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ ; 27 por ciento) (Bell et al., 2022).

En cuanto a las Medidas de rescate para pacientes en los que falla el LTVV y el posicionamiento prono, se puede realizar un Reclutamiento alveolar y uso de  $\text{PEEP}$  alta, esto en pacientes con hipoxemia grave que responden a  $\text{peep}$ , se pueden realizar maniobras de reclutamiento y estrategias de  $\text{PEEP}$  altas en forma de ensayo (Alhazzani et al., 2020). Por otro lado el uso de Agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA, se reserva para pacientes con hipoxemia refractaria o disincronía de ventilador, sin establecer su uso rutinario en SDRA.

Otra estrategia se basa en el uso de Vasodilatadores pulmonares ya que pueden mejorar el desajuste ventilación-perfusión en pacientes con hipoxemia grave (por ejemplo,  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 100$ ) y puede ser

especialmente útil en aquellos con hipertensión arterial pulmonar descompensada o aguda y disfunción cardíaca derecha (Alhazzani et al., 2020). Sin embargo, los vasodilatadores pulmonares solo mejoran la oxigenación y no mejoran la mortalidad en el SDRA por todas las causas o el SDRA relacionado con COVID (Johansson et al., 2022; Khokher et al., 2022a). Es importante destacar que en un paciente cuya  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$  La proporción cumple con los criterios de posición prono, pero mejora numéricamente con el inicio de vasodilatadores pulmonares, no se debe retener el posicionamiento prono.

Los dos agentes más utilizados son el gas de óxido nítrico inhalado (iNO) y el epoprostenol en aerosol, que se administran por inhalación continua. Después de iniciar iNO o epoprostenol, respuesta (por ejemplo, reducción del 10 por ciento en  $\text{FiO}_2$  requisito) se anota típicamente dentro de unas pocas horas. La elección del agente suele depender de la institución y se basa en la experiencia y el costo locales. Mientras que algunos centros usan un solo agente, otros centros usan una prueba inicial de iNO (por ejemplo, 30 partes por millón [PPM] durante una hora) para determinar la capacidad de respuesta; los respondedores continúan con iNO o pasan a epoprostenol inhalado. También se puede preferir iNO ya que se asocia con una necesidad menos frecuente de cambiar los filtros con la consiguiente reducción del riesgo para el proveedor de atención médica respiratoria.

Los vasodilatadores inhalados solo deben administrarse a través de un sistema cerrado y requieren personal calificado para su uso. Los riesgos y desafíos potenciales con pacientes con COVID-19 incluyen la aerosolización y la obstrucción de los filtros bacterianos / virales utilizados en los circuitos de ventiladores, particularmente con epoprostenol. Más detalles sobre su uso se describen por separado.

Los datos para respaldar su uso en covid-19 ARDS son limitados (Abou-Arab et al., 2020; Bagate et al., 2020; Ferrari et al., 2020; Khokher et al., 2022a, 2022b; Longobardo et al., 2021; Lotz et al., 2021; Parikh et al., n.d.; Tavazzi et al., 2020). Estos informes han sido experiencias de un solo centro con un pequeño número de pacientes, y los resultados a largo plazo no se evaluaron. En uno de los estudios más grandes, dos tercios de los pacientes que recibieron iNO habían mejorado la oxigenación, definida por un aumento del  $>20$  por ciento en la presión parcial de  $\text{paO}_2$  de oxígeno arterial: $\text{FiO}_2$  proporción (Ferrari et al., 2020). Sin embargo, la respuesta fue variable y algunos estudios sugirieron que los pacientes con SDRA relacionado con COVID-19 pueden tener menos probabilidades de responder en comparación con los pacientes que tenían SDRA no relacionado con COVID (Longobardo et al., 2021). Ninguno de los estudios demostró un beneficio en la mortalidad.

### 2.7.3.3 *Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)*

La Organización Mundial de la Salud sugiere ECMO como una estrategia de rescate temprana, solo se usa en aquellos que fallan en la ventilación propensa y las otras estrategias médica, además de no estar disponible universalmente. Como muchos hospitales optan por agrupar a los pacientes en UCI solo para COVID-19, también puede haber el desafío de administrar ECMO en UCI que no atienden rutinariamente a pacientes con ECMO; esto requeriría la contratación de personal adicional especializado en enfermería y perfusionistas.

Cabe destacar que la ECMO puede reducir el recuento de linfocitos y elevar el nivel de interleucina-6, interfiriendo así con la interpretación de estos resultados de laboratorio (Henry, 2020).

El uso de estrategias de rescate ha variado entre los centros. Entre 66 pacientes con ventilación mecánica con COVID-19 en Boston, Massachusetts, 31 (47 por ciento) se sometieron a un posicionamiento prono, 18 (27 por ciento) fueron tratados con vasodilatador inhalado y 3 (5 por ciento) recibieron ECMO (Ziehr et al., 2020). En contraste, una cohorte retrospectiva de un solo centro de 52 pacientes críticamente enfermos con COVID-19 en Wuhan, China, informó que el 12 por ciento recibió ventilación prona y el 12 por ciento recibió ECMO [32]. El uso de ECMO es muy variable y oscila entre el 1 y el 24 por ciento, lo que probablemente refleja las diferencias en la disponibilidad y la práctica local (Grasselli et al., 2020; Murthy et al., n.d.; Ziehr et al., 2020)

Los objetivos de oxigenación en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 deben ser similares a los recomendados por ARDSNet (es decir, saturación periférica de oxígeno entre el 88 y el 96 por ciento). Se debe prestar especial atención al uso de la saturación arterial periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) se dirige a pacientes con piel oscuramente pigmentada, dados los datos que sugieren que la oximetría de pulso puede ser más propensa a sobreestimar los niveles de oxígeno arterial en la sangre en estos pacientes en comparación con los pacientes de piel clara, lo que podría conducir a la hipoxemia oculta (Murthy et al., n.d.). Así, en pacientes con piel de pigmentación oscura, correlacionamos la SpO<sub>2</sub> valor con un valor de saturación derivado de una gasometría arterial para garantizar la precisión de la SpO<sub>2</sub> medición; las comprobaciones de correlación repetidas pueden estar indicadas a lo largo del curso del paciente.

#### 2.7.4 Extubación y destete

Debido a que la extubación se asocia con frecuencia con algo de tos y expectoración de secreciones, se considera un procedimiento generador de aerosoles. Para los pacientes que permanecen en precauciones de control de infecciones por COVID-19 en el momento de la extubación, se debe usar protocolos de extubación y listas de verificación específicas de cada institución para reducir el riesgo para los trabajadores de la salud. El procedimiento para la extubación paliativa debe ser similar desde el punto de vista del control de infecciones.

Los datos de extubación son poco frecuentes en esta población. En un estudio retrospectivo, hasta un tercio de los pacientes extubados con COVID-19 requirieron reintubación, lo que se asoció con una mayor mortalidad (Ionescu et al., 2021). La edad avanzada, los paráliticos, la necesidad de una alta presión positiva al final de la espiración antes de la extubación, la necesidad de un mayor soporte respiratorio después de la extubación y la insuficiencia orgánica no pulmonar predijeron la reintubación.

La preparación para la extubación debe seguir la práctica estándar de realizar ensayos de respiración espontánea (SBT), prueba de fuga, así como algún otro predictor como la presión inspiratoria máxima en 100 mseg(MIP100), exclusión diafragmática, prueba de tos.

Posterior a la extubación tanto los sistemas de oxígeno de bajo flujo como los de alto flujo deben configurarse y estar disponibles para la oxigenación posterior a la extubación. Utilizamos oxígeno suplementario en la fracción más baja de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ ) necesario. No extubamos rutinariamente a ventilación no invasiva. Algunos expertos extuban directamente a oxígeno de alto flujo a través de cánulas nasales, aunque esta práctica es variable y no hay datos que la respalden.

### 2.7.5 Traqueostomía

Algunos pacientes con COVID-19 requieren traqueostomía (<10 por ciento de los ingresos en la UCI) (Bier-Laning et al., 2021; R. A. Goldman et al., 2020; Miles et al., 2020; Queen Elizabeth Hospital Birmingham COVID-19 airway team, 2020; Turri-Zanoni et al., 2020). Para la misma se establecen las mismas indicaciones de los pacientes que no son COVID-19 (por ejemplo, falta de destete, extubación fallida, manejo de la secreción, edema de las vías respiratorias, incapacidad para proteger las vías respiratorias [por ejemplo, mal estado mental]). En cuanto a el momento óptimo para la traqueostomía en pacientes con COVID-19 no está claro, pero a menudo se pospone más allá de los 10 días de intubación (por ejemplo, de 14 a 21 días o más), aunque la práctica varía (Bier-Laning et al., 2021). Algunos datos sugieren que la traqueostomía conduce a una reducción en el uso de sedantes en esta población (Kapp et al., 2022).

### 2.7.6 Cuidados de apoyo

Prevención del tromboembolismo venoso

En pacientes con COVID-19, se justifica la profilaxis de rutina del tromboembolismo venoso (TEV), preferiblemente con heparina de bajo peso molecular (HBPM; por ejemplo, enoxaparina 40 mg por vía subcutánea una vez al día), a menos que haya una contraindicación (por ejemplo, sangrado, trombocitopenia grave). Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto, la enoxaparina debe reducirse a 30 mg diarios o cambiarse a heparina no fraccionada dependiendo de la gravedad de la insuficiencia renal y el peso del paciente. Fondaparinux es apropiado en aquellos con trombocitopenia inducida por heparina.

### 2.7.7 Sedación y analgesia

Los requisitos para y/o el uso de sedación y analgesia parecen ser altos en pacientes con ventilación mecánica con COVID-19 (Wongtangman et al., 2021), se ha establecido que a menudo se puede requerir un uso intensivo de sedantes y medicamentos analgésicos para la sincronía del ventilador, estableciendo como meta para la mayoría de los pacientes que tienen ventilación mecánica con COVID-19, apuntamos a una Escala de

Agitación-Sedación de Richmond de -1 a -2, así mismo en aquellos con pacientes con disincronía del ventilador a pesar de los ajustes avanzados del ventilador, apuntamos a un RASS de -2 a -3 y en aquellos con disincronía severa y aquellos que requieren bloqueo neuromuscular, nos dirigimos a un RASS de -4 a -5.

La selección de una estrategia de sedación y analgesia para pacientes con COVID-19 es similar a la de los pacientes no intubados por COVID-19 con preferencia por los opioides en bolo; para los pacientes que necesitan más sedación, normalmente administramos opioides en infusión continua y luego agregamos Propofol si se indica un aumento de la sedación y la analgesia. Utilizamos las dosis efectivas más bajas y evitamos las benzodiazepinas si es posible en muchos casos la escasez de sedantes puede influir en la elección del agente. Así mismo aquellos pacientes en riesgo de daño, como la auto extubación, que permanecen bajo precauciones infecciosas, pueden ser necesaria una sedación más profunda porque el tiempo de respuesta a la cabecera puede ser más lento, pero aun así debe minimizarse.

### 2.7.8 *Otras medidas de soporte*

Otras medidas de apoyo, se establece Apoyo nutricional, Manejo de líquidos y electrolitos, Control de la glucosa, Profilaxis de úlceras por estrés, Monitorización hemodinámica, Manejo de la fiebre, Fisioterapia temprana, Precauciones sobre la neumonía asociada al ventilador, Profilaxis con strongyloides y Monitoreo de complicaciones

Las complicaciones comunes en pacientes en estado crítico incluyen lesión renal aguda, Delirio y otros problemas neurológicos, Transaminitis leve y otros problemas, lesión cardíaca (por ejemplo, infarto de miocardio, miocardiopatía, pericarditis, arritmias, paro cardíaco), trombosis la Sobreinfección (sepsis, shock, insuficiencia multiorgánica por ejemplo, por neumonía asociada al ventilador [PAV], infecciones del torrente sanguíneo, infección asociada al catéter, reactivación de strongyloides) y el Barotrauma todas ellas se deben manejar según sea el caso.

## **JUSTIFICACIÓN**

Una vez instalado el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en la neumonía por COVID-19 y que requiere de ventilación mecánica invasiva el pronóstico aun en la unidad de cuidados intensivos se torna sombrío (mortalidad cercana al 50%), por lo que intervenciones que puedan impactar en mortalidad una vez se alcanzó este estado son importantes.

Se trato de una investigación conveniente al contexto actual, al inicio de nuestro estudio nos encontrábamos en una etapa de la pandemia (en nuestra población que Aguascalientes, México) con una tercera ola en que se avecinaba con posibilidad de nuevo colapso del sistema de salud.



Se trata de una investigación con implicaciones clínica directa, que podría impactar a corto plazo en nuestra práctica clínica cambiando el paradigma de los tiempos de la duración de la posición prono y, de mostrar no inferioridad o superioridad, podría facilitar la práctica médica, siendo esta basada en evidencia.

Cuenta con un sustrato teórico fuerte, que se fundamenta desde la fisiopatología de la enfermedad y la forma en que los pulmones realizan su función, la implementación de la posición prono está ampliamente recomendada con alto nivel de evidencia, y con ligera evidencia empírica en relación con un tiempo más prolongado de la posición prono en personas sometidas a ventilación mecánica invasiva.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Covid-19 fue declarada pandemia mundial el 11 de marzo de 2020. Hasta el 17 de octubre de 2021, se han reportado más de 240 millones de casos, incluidos más de 4.8 millones de muertes en todo el mundo. La mortalidad secundaria a COVID-19 es muy variable y está relacionada con la edad, la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades. La mortalidad estimada es de 0,3%-2,3% para todos los pacientes, 10%-23% para pacientes hospitalizados, 26%-50% para los pacientes ingresados en la UCI, 37%-88% para pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

El COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el SARS-CoV-2, un nuevo coronavirus estrechamente relacionado con el SARS-CoV. El virus se transmite de persona a persona por personas sintomáticas y asintomáticas a través del contacto cercano (dentro de los 6 pies) a través de gotitas respiratorias. La transmisión también puede ocurrir a través de aerosoles y posiblemente a través del contacto con fómites, aunque no se cree que esta sea una ruta primaria.

La patogénesis del SARS-CoV-2 genera una infección de las células a través de la unión de la proteína espiga viral a los receptores del enzima convertidor de angiotensina 2 (ACE2), con entrada celular que requiere serina proteasa transmembrana tipo 2 para escindir el receptor ACE2 y activar la proteína espiga viral, así como infección de células epiteliales nasales y bronquiales y neumocitos al principio de la infección. Cuando ocurre la aceleración de la replicación viral y compromiso de la integridad de la barrera epitelial-endotelial en etapas posteriores, lo que resulta en una respuesta inflamatoria desregulada que puede generar una hipoxemia, llegando incluso a un síndrome de distrés respiratorio agudo y un estado de hipercoagulabilidad

Si bien la posición prono para manejo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda ha sido una práctica ampliamente recomendada para su manejo; desde 2013 en el ensayo clínico PROSEVA en un total de 27 centros en Francia y España con más de 5 años de experiencia en prono, prospectivo, ciego para los evaluadores donde se eligió a un total de 474 personas con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con índices de oxigenación  $< 150$  donde se sometieron a al menos 16 horas consecutivas de posición prono (la duración media fue  $17 \pm 3$  horas) siendo la posición supino el control además del manejo estándar recomendado; se observó una disminución de la mortalidad cercana al 50% (16% contra 32.8%,  $p < 0.001$ ); sin embargo tiene puntos débiles entre o cual resalta las diferencias en las características basales entre el grupo control y supino, con un mayor SOFA, vasopresores y bloqueo neuromuscular y de aquí surge una práctica generalizada (Guérin, Reignier, Richard, et al, 2013).

Para el año 2017 se habían realizado ya 8 ensayos clínicos los cuales fueron sometidos a un metaanálisis y revisión sistemática concluyendo que la posición en prono se asocio a reducción en la mortalidad en personas con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa cuando se llevaba a cabo por al menos 12 horas (Munshi et al., 2017).

Con la llegada de la pandemia por COVID-19 y su alta tasa de incidencia en síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la posición prono ha tomado un papel predominante para el manejo de estos casos; un

estudio de cohorte realizando en un hospital de Nueva York incluyó 335 personas que requieren de manejo avanzado de vía aérea, de los cuales 62 personas fueron sometidas a posición prono, 199 cumplían criterios para prono y se dejaron en supino y 74 fueron excluidas, en general la posición prono se asoció a una reducción en la mortalidad y normalización a parámetros fisiológicos (Shelhamer et al., 2021a).

En relación al tiempo de pronación, en forma empírica y por adecuación de recursos se ha optado por estrategias prono de mayor tiempo, sin embargo no ha habido estudios donde se documente si existen diferencias entre un tiempo estándar y lo que se conoce como prono prolongado. En una pequeña serie donde comparó prono estándar contra prolongado e inclusive se encontró que el índice de oxigenación se mantenía mayor posterior a la supinación en el prono prolongado (Carsetti et al., 2020a); esta serie incluyó muy pocos pacientes y abre la puerta a realizar el ensayo clínico; actualmente no existe ningún ensayo clínico publicado donde se compare o estandarice tiempos de posición prono, la evidencia actual es anecdótica forzada por la situación actual de sobrepoblación hospitalaria (Carsetti et al., 2020b)

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La ventilación mecánica con posición prono como parte de manejo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa por infección por COVID-19 es superior cuando se realiza por 72 horas contra 16 – 24 horas?

## **HIPÓTESIS**

La ventilación mecánica con posición prono como parte de manejo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa por infección por COVID-19 es superior cuando se realiza por 72 horas contra 16 – 24 horas.

La ventilación mecánica con posición prono como parte de manejo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa por infección por COVID-19 NO es superior cuando se realiza por 72 horas contra 16 – 24 horas.

## **OBJETIVO PRIMARIO**

Evaluo si la posición prona durante 72 horas es superior a la posición prono estándar (16 – 24 horas) en cuanto a la obtención de índices de oxigenación mayores a 150 al quinto día, así como el tiempo de la primera desvinculación de la ventilación mecánica.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Además, tuvo la finalidad de verificar si existen diferencias en cuanto a:

Evaluar si la posición prona durante 72 horas es superior a la posición prono estándar (16 – 24 horas) en cuanto mortalidad.

En cuanto a los pacientes que lograron ser desvinculados de la ventilación mecánica, establecer si la posición prona de 72 horas fue superior a la posición prona por un periodo de 16-24 horas en cuanto al Tiempo promedio en lograr desvinculación de la ventilación mecánica (tiempo en días).

Valorar si hay una relación en los pacientes que fueron sometidos a la realización de traqueotomía en relación con la estrategia de prono extendido de 72 horas, y aquellos sometidos a prono estándar de 16-24 horas.

## **METODOLOGÍA**

### *2.8 Diseño del estudio*

- Tipo del estudio: Ensayo clínico controlado
- Temporalidad: prospectivo.
- Muestreo: por conveniencia.
- Lugar: Unicéntrico.
- Enmascarado: Sin enmascaramiento

### *2.9 Universo de estudio*

Pacientes ingresadas al servicio de Medicina Interna, área de contingencia dentro del periodo establecido entre septiembre de 2021 hasta febrero de 2022, que requieran apoyo con ventilación mecánica invasiva.

### *2.10 Tipo de muestreo*

No probabilístico, aleatorizado simple

### *2.11 Cálculo de tamaño de muestra*

No se realiza cálculo de tamaño de muestra.

### *2.12 Temporalidad*

Prospectivo, entre el periodo de septiembre de 2021 a febrero de 2022

### *2.13 Lugar*

Unicéntrico, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en Aguascalientes, Aguascalientes; área de contingencia en el servicio de Medicina Interna.

### *2.14 Criterios de inclusión*

- Edades elegibles para el estudio: 18 años y mayores (adultos, adultos mayores).
- Sexos elegibles para estudio: todos.
- Acepta Voluntarios Saludables: No.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo ( $p/f < 150$ ,  $FiO_2 > 0.6$ ,  $PEEP > 5$  cmH<sub>2</sub>O). Con menos de 36 horas bajo ventilación mecánica invasiva.
- Neumonía por PCR o Tomografía compatible por COVID-19

## 2.15 Criterios de exclusión

- No localización telefónica

## 2.16 Criterios de eliminación

- Comorbilidad que contraindique posición prono: traumatismo craneo encefálico moderado-severo, hemoptisis masiva, cirugía torácica en ultimo mes, trauma facial severo o cirugía facial severa en ultimo mes, trombosis venosa profunda en tratamiento por menos de 2 de, marcapasos colocado en un 2 de, columna, cadera o de inestable (por fractura), embarazo.
- Incluso en otro protocolo en ultimo mes que tenga como resultado primario reducción de la mortalidad.

## 2.17 Variables

### 2.17.1 Variables dependientes

- Índices de oxigenación al 5° día de inicio de manejo con prono
- Tiempo a la primera desvinculación de la ventilación mecánica
- Mortalidad durante su estancia intrahospitalaria.
- Desvinculación de la ventilación mecánica.
- Días en posición prono (días).
- Traqueotomía (número total).

### 2.17.2 Variables independientes

Edad, género, talla, peso, índice de masa corporal, comorbilidades, FC inicial, TA inicial, FR inicial, estudios de laboratorio iniciales, dispositivo de oxigenación utilizado, días de ventilación mecánica en su caso, días de estancia hospitalaria y diferencial de actividades básicas de la vida diaria actual respecto al previo.

## 2.18 Material y equipos

La recolección, análisis y formulación de la base de datos queda a cargo de médicos residentes de Medicina Interna.

Instrumento de recolección de datos

Se utilizó un inventario que se encuentra en la sección de ANEXOS, con el nombre de FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS, estos datos fueron arrojados a una base de datos del programa de Microsoft Office 365, Excel, Programa estadístico STATA versión 12.

## 2.19 Recursos

### Recursos humanos

Jaime Froylán Rojas Terán

Daniel Hernández Palacios

Kevin Daniel Contreras

Isis Alejandro Velázquez Ramírez

## Recursos materiales

Se cuenta con equipo médico, así como equipo por parte del servicio de enfermería establecido en el servicio de Medicina interna, así como de inhaloterapia y servicio de camillería; así como recursos informáticos, inventarios disponibles para su uso.

### 2.20 *Plan de análisis de datos*

Se realizó análisis estadístico con programa estadístico STATA versión 12.0.

### 2.21 *Consideraciones éticas*

El estudio se llevó a cabo tomando en cuenta las normas mexicanas e internacionales establecidas para investigaciones en seres humanos, norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012 y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que concuerda con el Protocolo de Estambul y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Con base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título II, capítulo I, artículo 17, se considera una investigación de riesgo mayor que el mínimo, por lo que se solicitara consentimiento informado, a los familiares.

El consentimiento se realizará en forma escrita, en caso de no contar de manera presencial se realizara por vía telefónica.

### 2.22 *Conflicto de interés*

Los investigadores responsables de este estudio reportan no tener conflicto de interés derivado de la pretensión de obtener beneficios económicos, por si mismo, o a través de la participación del sector salud.

### 2.23 *Recursos financieros*

El protocolo de estudio, requirió la realización de una maniobra de posicionamiento, la misma que requería elementos, ya considerados para el tratamiento de los pacientes, en el centenario hospital miguel hidalgo, por lo que no hubo un costo adicional, en la realización de la estrategia de pronóstico extendido; en cuanto a los recursos materiales para la recolección de datos, así como la base estadística y los medios de comunicación fueron otorgados por el investigador principal.

### 2.24 *Recursos humanos*

Se establece como recursos humanos principales a los residentes de cuarto año del posgrado de Medicina Interna, en especial a Kevin Daniel Contreras, Gustavo Iván Rodríguez Correa, Daniel Hernández Palacios, Sandra Paola Ávila Villalobos, Juan Luis Villalobos Delgado; así como el residente de primer año del servicio de nefrología Isis Alejandro Velázquez Rodríguez; así como todo el personal del servicio de

Medicina Interna del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, del periodo de septiembre de 2021 a febrero de 2022.

2.25 *Factibilidad*

Este estudio será sometido al Comité de Investigación y ética del Centenario Hospital Miguel Hidalgo para obtener la aprobación para su realización.

2.26 *Aspectos de bioseguridad*

Se uso Equipo de protección personal (EPP) para los pacientes con COVID-19 confirmado o presunto que se sometieron a procedimientos de manejo de las vías respiratorias o generadores de aerosoles, con el uso de Cubrebocas N95 u otro respirador (por ejemplo, un respirador purificador de aire motorizado [PAPR]) que ofrece un mayor nivel de protección; así mismo uso de protección para los ojos (gafas, protector facial que cubre la parte frontal y los lados de la cara, o PAPR de cara completa); guantes (guantes dobles en el caso de intubación); bata resistente al agua, la cual debía ser cambiada según las necesidades del servicio y así mismo se estableció el uso de gorra de cubierta desechable para el cabello y cubierta para barba

2.27 *Potencial conflicto de interés*

Ninguno de los participantes presento conflicto de interés. Se han revelado los conflictos que los editores consideran relevantes para el contenido del manuscrito.

2.28 *Definición de variables*



<b>TABALA 1 DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>					
<b>Código</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Significado</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidades de medición</b>	<b>Valores posibles</b>
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>					
T-OXI-150	Tiempo de obtención de índices de oxigenación mayores a 150	Tiempo en el cual los pacientes presenta índices de oxigenación mayores a 150 según estudio gasométrico.	Continua	N/A	0-500
T-DESV	Tiempo a la primera desvinculación de la ventilación mecánica	Tiempo en el cual el paciente puede ser desvinculado de la ventilación mecánica, ya sea a través de la extubación o de la desvinculación de la cánula de traqueostomía	Continua	Días	1-200
MORT28	Mortalidad a 28 días.	Mortalidad reportada a los 28 días de ingreso hospitalario (número total).	Continua	N/A	N/A
MORT90	Mortalidad a 90 días.	Mortalidad reportada a los 90 días de ingreso hospitalario (número total).	Continua	N/A	N/A
DESV	Desvinculación de la ventilación mecánica a día 90 (número total).	Desvinculación de la ventilación mecánica a día 90 (número total).	Continua	N/A	N/A
T%DESV	Tiempo promedio en lograr desvinculación de la ventilación mecánica (tiempo en días).	Tiempo promedio en lograr desvinculación de la ventilación mecánica (tiempo en días).	Continua	Días	0-200
DLVEN	Días libres de ventilador (tiempo en días).	Días libres de ventilador (tiempo en días).	Continua	Días	N/A
NEUT	Neumotórax (número total).	Neumotórax (número total).	Continua	N/A	N/A

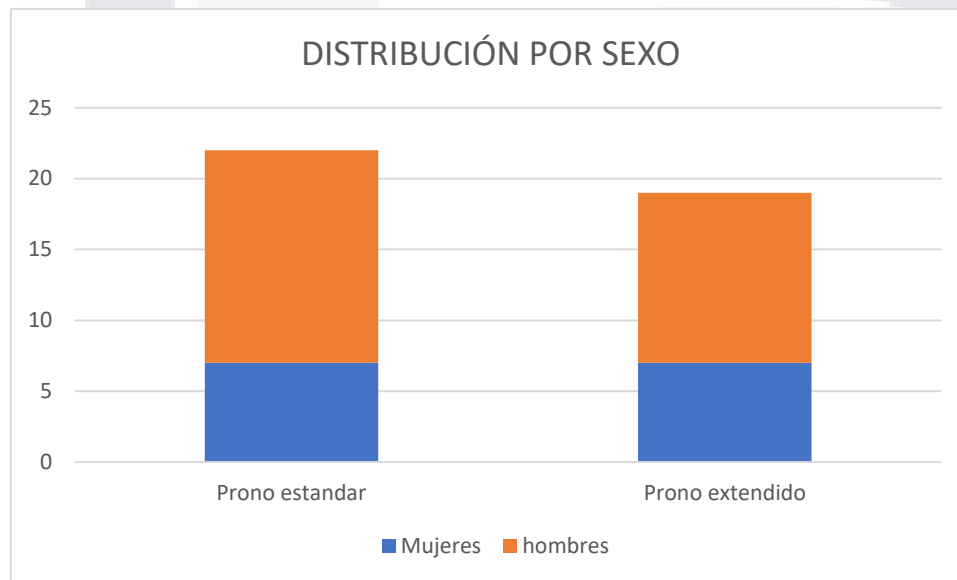
ARCA	Arritmias cardíacas (número total).	Arritmias cardíacas (número total).	Continua	N/A	N/A
VASO	Uso de vasopresor (número total).	Uso de vasopresor (número total).	Continua	N/A	N/A
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva posterior a desvinculación (número total).	Ventilación mecánica no invasiva posterior a desvinculación (número total).	Continua	N/A	N/A
CNAF	Uso de cánula nasal de alto flujo posterior a desvinculación (número total).	Uso de cánula nasal de alto flujo posterior a desvinculación (número total).	Continua	N/A	N/A
TRAQ	Traqueotomía (número total).	Traqueotomía (número total).	Continua	N/A	N/A
<b>Variables independientes</b>					
Edad	Edad	Años vividos.	Continua	Años	18 – 99
Sexo	Sexo	Características fisiológicas y sexuales con las que se nace	Dicotómica	N/A	Hombres – 1 Mujeres - 2
COMRB	Comorbilidades	Término utilizado para definir la presencia de otras enfermedades o condiciones médicas que requieren de atención.	Categoría	N/A	N/A
VMIT	Tiempo bajo ventilación mecánica invasiva	Se refiere al tiempo transcurrido bajo ventilación mecánica invasiva	Continua	Días	0 – 120
EST	Días de estancia hospitalaria	Se refiere al tiempo transcurrido durante toda la hospitalización	Continua	Días	0 - 150

**RESULTADOS**

Se logro el reclutamiento de 41 pacientes, que cumplía con los criterios de elegibilidad, para el estudio, los cuales se realizó un muestreo de tipo aleatorio no probabilístico, estableciendo dos grupos de estudios un grupo de intervención el cual se estableció para ser manejado bajo pronación extendida con una duración de 56-72 horas, así mismo se estableció un grupo de no intervención donde se estableció un grupo de manejo estándar manejado con pronación con una duración de 16-24 horas, por ciclo, la aleatorización se realizo de manera automatizada, estableciendo ambos grupos con un numero de 19 pacientes para aquellos con pronóstico extendido y 22 para pronóstico estándar.

En cuanto las características de ambos grupos se estableció un grupo de pronóstico estándar con numero de 22 pacientes de los cuales 15 eran pacientes masculinos y 7 pacientes femeninos; así mismo un grupo de pronóstico extendido con un total de 19 pacientes de los cuales 7 eran mujeres y 12 pacientes masculinos (ver Figura 1).

Figura 1. Grafica Distribución por sexo



En cuanto a ambos grupos debido a la cantidad de pacientes establecidos en la muestra se encontró gran variabilidad entre las comorbilidades establecidas, en cuanto a la distribución de las comorbilidades, se establecen como se especifica en la tabla 2 y se grafica en la Grafica 2 para los pacientes con pronóstico estándar de 16-24 horas y Grafica 3 para los pacientes con pronóstico extendido de 72 horas.

En cuanto a los factores de riesgo se establece el tabaquismo positivo, a partir de un índice tabáquico positivo con un riesgo moderado, con un límite inferior de 10, por lo tanto la variable de tabaquismo positivo se refiere a todos aquellos pacientes que presentan un índice tabáquico superior a 10. En cuanto a la exposición a biomasa, se estableció como un factor de riesgo un índice de Biomasa de >200 horas/año. En cuanto a los factores de riesgo o comorbilidades se agrupo aquellas que no representaban un número significativo en otras de entre ellas destaca el consumo de alcohol (se clasifico como aquellos que consistían en un Audi-C Score de 3 o más), hiperplasia prostática benigna, Hipotiroidismo, esquizofrenia (ver Figura 2 y 3).

TABLA 2 Comorbilidades y factores de riesgo

TABLA 2 COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO	
PRONO ESTANDAR 16-24 HORAS	
Diabetes Mellitus tipo 2	8
Hipertensión Arterial sistémica	9
Enfermedad Cardiovascular	0
Enfermedad Pulmonar	0
Enfermedad Renal Crónica	2
Tabaquismo	8
Exposición a Biomasa	4
Otras	5
PRONO EXETENDIDO DE 72 HORAS	
Diabetes Mellitus tipo 2	2
Hipertensión Arterial sistémica	7
Enfermedad Cardiovascular	2
Enfermedad Pulmonar	2
Enfermedad Renal Crónica	0
Tabaquismo	4
Exposición a Biomasa	5
Otras	4

Figura 2. Grafica comorbilidades en pacientes con pronóstico estándar

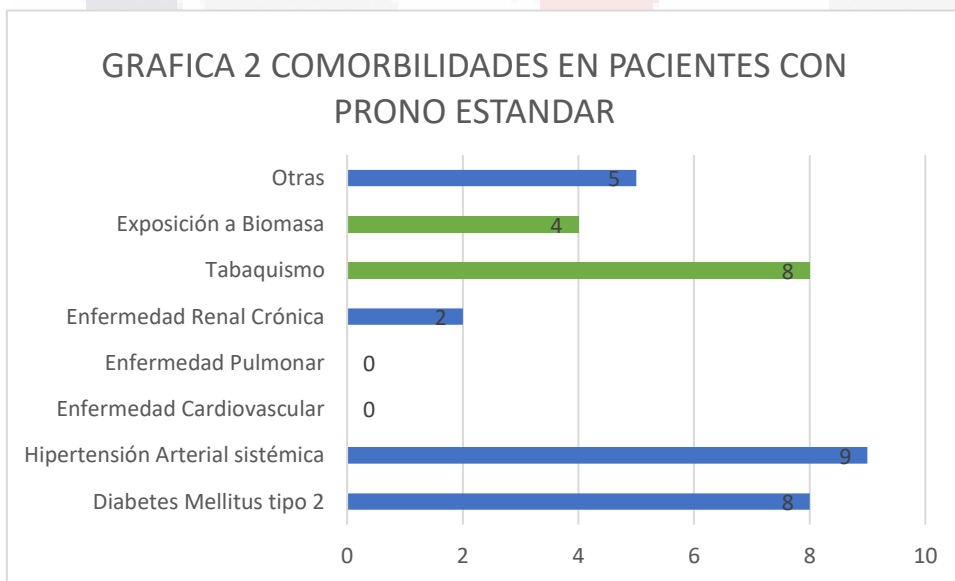
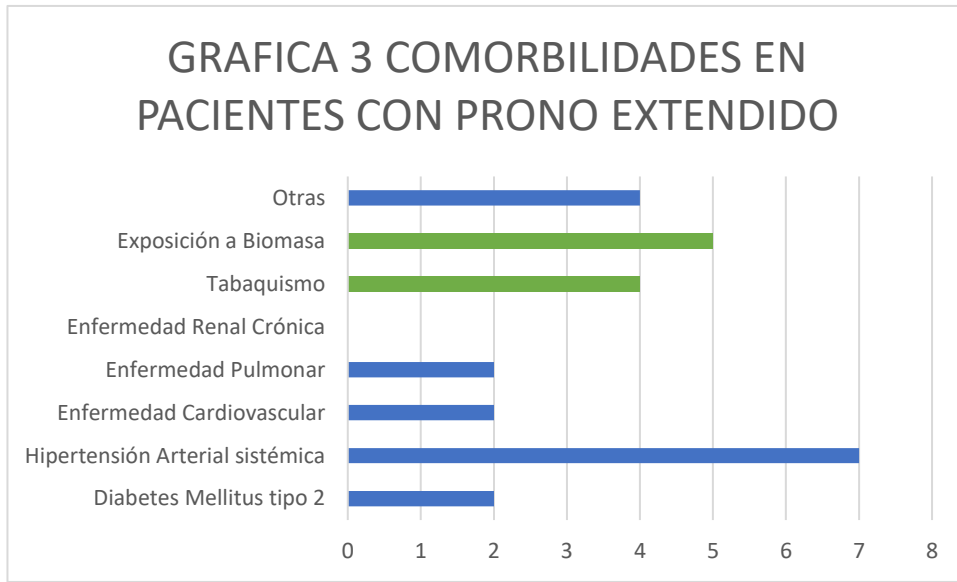
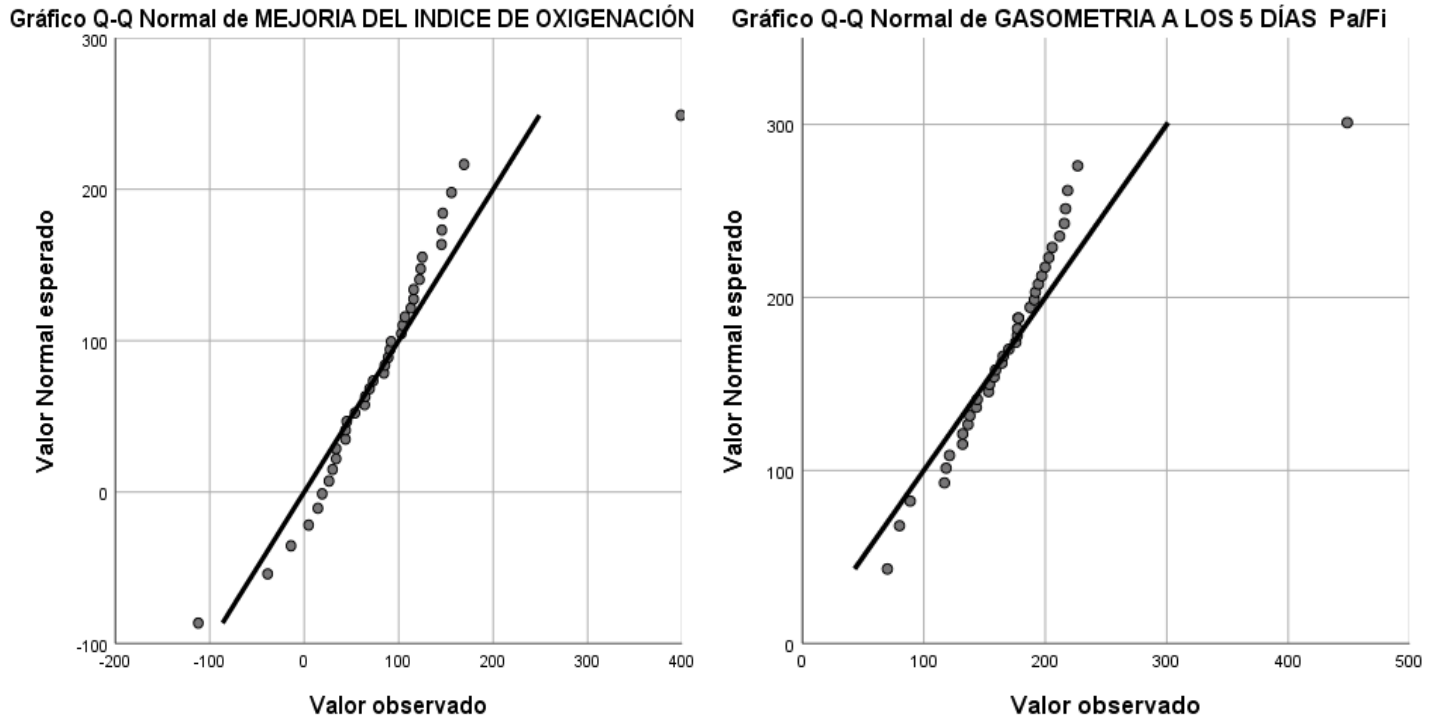


Figura 3. Gráfica comorbilidades en pacientes con pronóstico extendido



Para conocer si los datos siguen una distribución normal se realizaron los gráficos QQ. En este tipo de gráficos se puede observar una serie de puntos que no se alinean a la recta de los valores esperados, esto indica que los datos sobre gasometría los 5 días no siguen una distribución normal ( $z = .169$   $p 0.008$ ) y, por lo tanto, para analizar esta variable es conveniente usar estadística no paramétrica; con respecto a la variable mejoría del índice de oxigenación esta sí sigue una distribución normal ( $z = .131$   $p 0.101$ ) y por lo tanto es conveniente usar estadística paramétrica para analizar esta variable (ver Figura 4).

Figura 4. Gráficos QQ para analizar la distribución normal de los datos



Así mismo se estableció la característica de una inmunización óptima, la que se considero para el momento del estudio la administración de 2 dosis de vacuna, siendo considerada para las mismas aquellas que se basan en la administración de un vector viral (Oxford Astra Zeneca AZD1222, Sputnik V), así como aquellas basadas en la administración de un fragmento de ARN mensajero (Pfizer-BioTECH BNT-162B2, Moderna), virus inactivado (Sinovac, Sinopharm) y adenovirus no replicante (Jhonson & Jhonson JNJ-78436735, CanSino), sin haber especificado tipo y fecha de la vacunación ya que la mayoría de los pacientes no contaban con este dato.

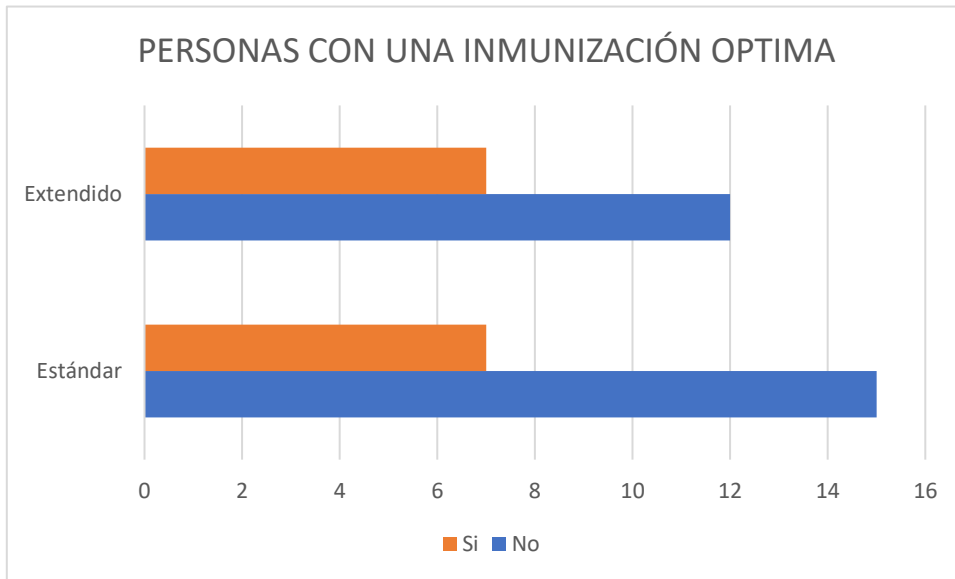
En inmunización óptima es comparada con el tipo de pronóstico y la defunción en las personas. Aunque no existen diferencias significativas se puede observar que el 69.23% de las personas que no tuvieron inmunización fallecieron en comparación del 30.76% que no fallecieron (ver Tabla 3 y figura 5).

Tabla 3. Tabla cruzada Inmunización óptima por estrategia de pronóstico y defunción

TABALA 3							
		Estrategia de pronóstico		Total	Defunción		Total
		Estándar	Extendido		No	Si	
Inmunización óptima	No	15	12	27	8	18	26
	Si	7	7	14	6	8	14

Total		22	19	41	14	26	40
-------	--	----	----	----	----	----	----

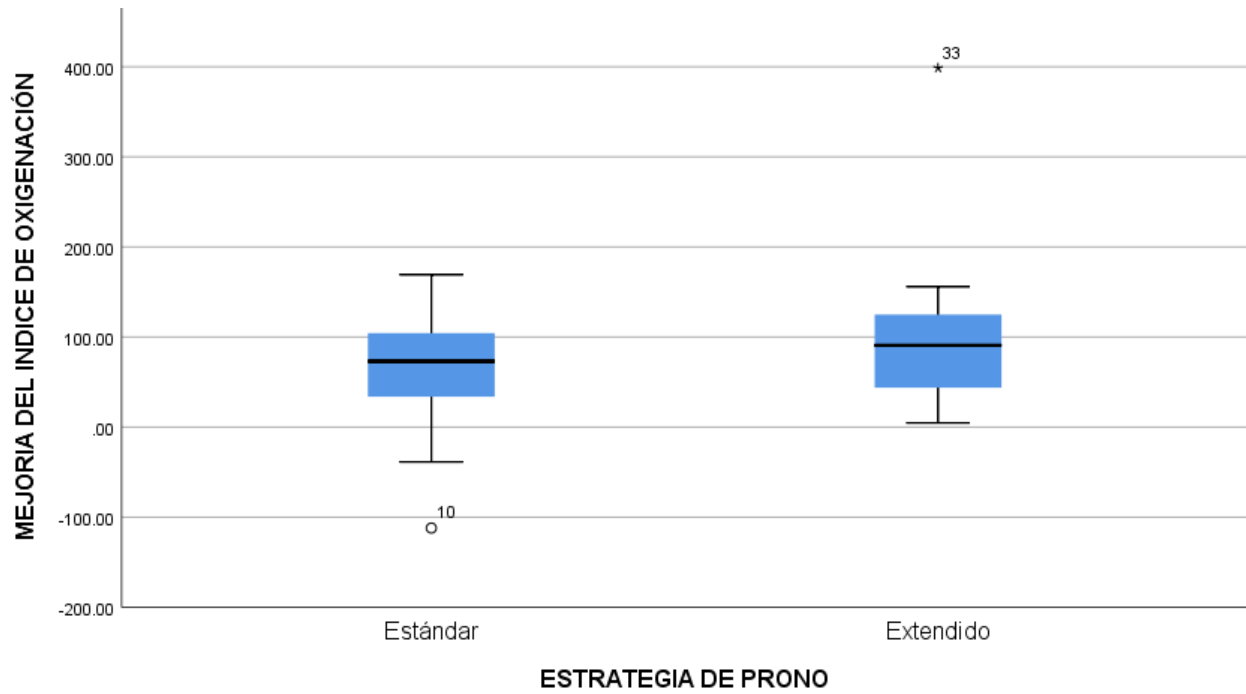
Figura 5. Gráficos de Personas con una inmunización óptima



Para responder al objetivo 1 que consiste en comparar los niveles de oxigenación en las estrategias de pronóstico estándar y extendido se realizó la prueba t para muestra independientes y se encontró que los niveles de mejoría del índice de oxigenación al quinto día son iguales en ambos grupos ( $t = -1.46$  p. 0.151) este resultado se puede observar de manera visual en la Figura 6).

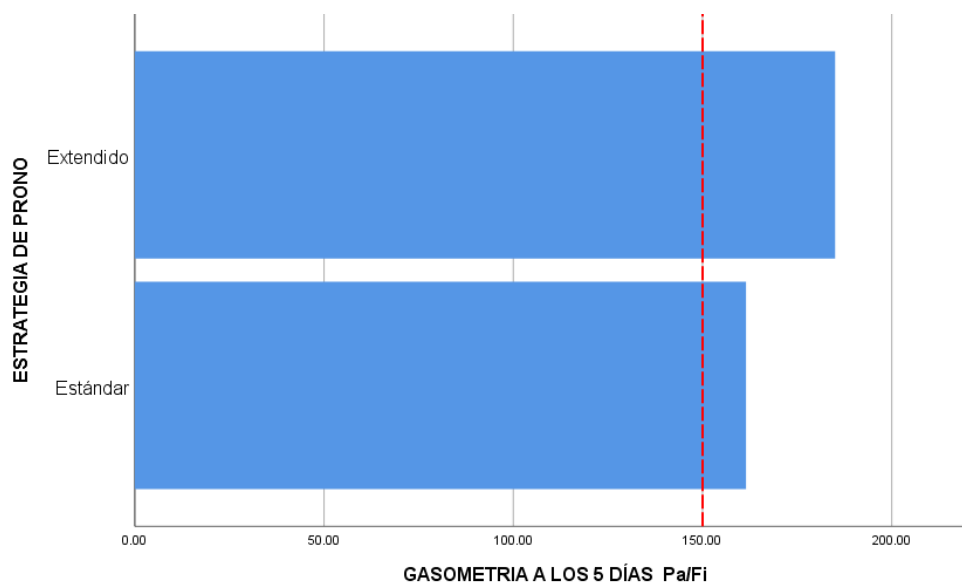


Figura 6. Gráfico boxplot para la comparación de la mejoría de los índices de oxigenación.



Para satisfacer el objetivo 2 que consiste en comparar los niveles de mejoría del índice que oxigenación con un valor de prueba de 150 Pa / Fi de las estrategias de pronóstico se graficó las medias de los índices de mejoría para cada grupo y se le agregó una línea de tendencia en el valor esperado de 150 Pa / Fi. Como se observa en la Figura 3, aunque ambas estrategias sobrepasan el valor esperado de 150 Pa / Fi esa diferencia no es estadísticamente significativa (ver tabla 4 y figura 7)

Figura 7. Grafico de Comparación del nivel de mejoría del índice de oxigenación con el nivel esperado de 150



Pa / Fi.

Tabla 4. Prueba t para una muestra con valor de prueba 150

TABLA 4						
Valor de prueba = 150						
Estrategia de Prono	t	gl	p	DM	IC 95%	
					Inferior	Superior
Estándar	1.259	20	0.22	11.51	-7.55	30.57
Extendido	1.879	16	0.08	35.05	-4.49	74.60

Nota. DM es igual a diferencia de medias y IC es intervalo de confianza

Por otro lado, la cantidad de personas que tiene un índice de gasometría igual o mayor a 150 para la estrategia de estándar es de 14 comparado con 15 para la estrategia de extendido. Mientras que el doble (8) de personas de la estrategia estándar tiene una gasometría menor a 150 comparado con el extendido (ver Tabla 5).

Tabla 5. Tabla cruzada Gasometría > 150 por estrategia de pronóstico

TABLA 5		
	Estrategia de pronóstico	Total

		Estándar	Extendido	
Gasometría	< 150	8	4	12
	= o > 150	14	15	29
Total		22	19	41

La traqueostomía y el tipo de estrategia pronó no tienen relación o diferencias. No obstante, se puede observar a un nivel descriptivo que existe un mayor número de casos en la estrategia de pronó estándar que no se les practica la traqueostomía en comparación con el pronó extendido (ver Tabla 6).

Tabla 6. Tabla cruzada traqueostomía por estrategia de pronó

TABLA 6				
		Estrategia de pronó		Total
		Estándar	Extendido	
Traqueostomía	No	16	12	28
	Si	6	7	13
Total		22	19	41

La tabla 7 tiene el objetivo de comparar si el tipo de estrategia pronó hace alguna diferencia ente las personas que fallecen. Las frecuencias comparativas entre ambos grupos sugieren que las personas que sobreviven o fallecen no tienen nada que ver con el tipo de estrategia pronó.

Tabla 7. Tabla cruzada defunción por estrategia de pronó

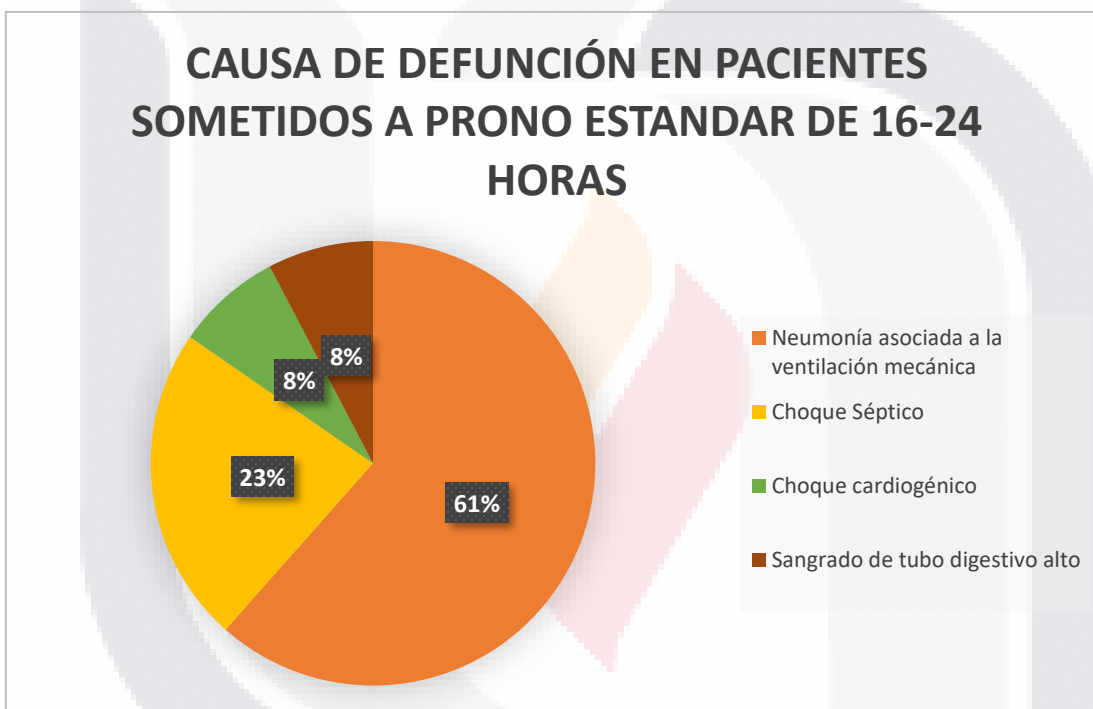
TABLA 7				
		Estrategia de pronó		Total
		Estándar	Extendido	
Defunción	No	8	6	14
	Si	13	13	26
Total		21	19	40

En cuanto a la causa de muerte de los pacientes, aquellos establecidos en pronó estándar, se estableció de los 22 pacientes del total aleatorizados a este grupo, 13 de estos fallecieron, 8 de los cuales fallecieron causa de

Neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva, 3 secundario a choque séptico, 1 secundario a choque cardiogénico y 1 secundario a sangrado de tubo digestivo alto (ver tabla 8 y Figura 8).

TABLA 8 CAUSA DE DEFUNCIÓN EN PACIENTES SOMETIDOS A PRONO ESTANDAR DE 16-24 HORAS	
Neumonía asociada a la ventilación mecánica	8
Choque Séptico	3
Choque cardiogénico	1
Sangrado de tubo digestivo alto	1

Figura 8. Gráficos causa de defunción en pacientes sometidos a prono estándar de 16-24 horas



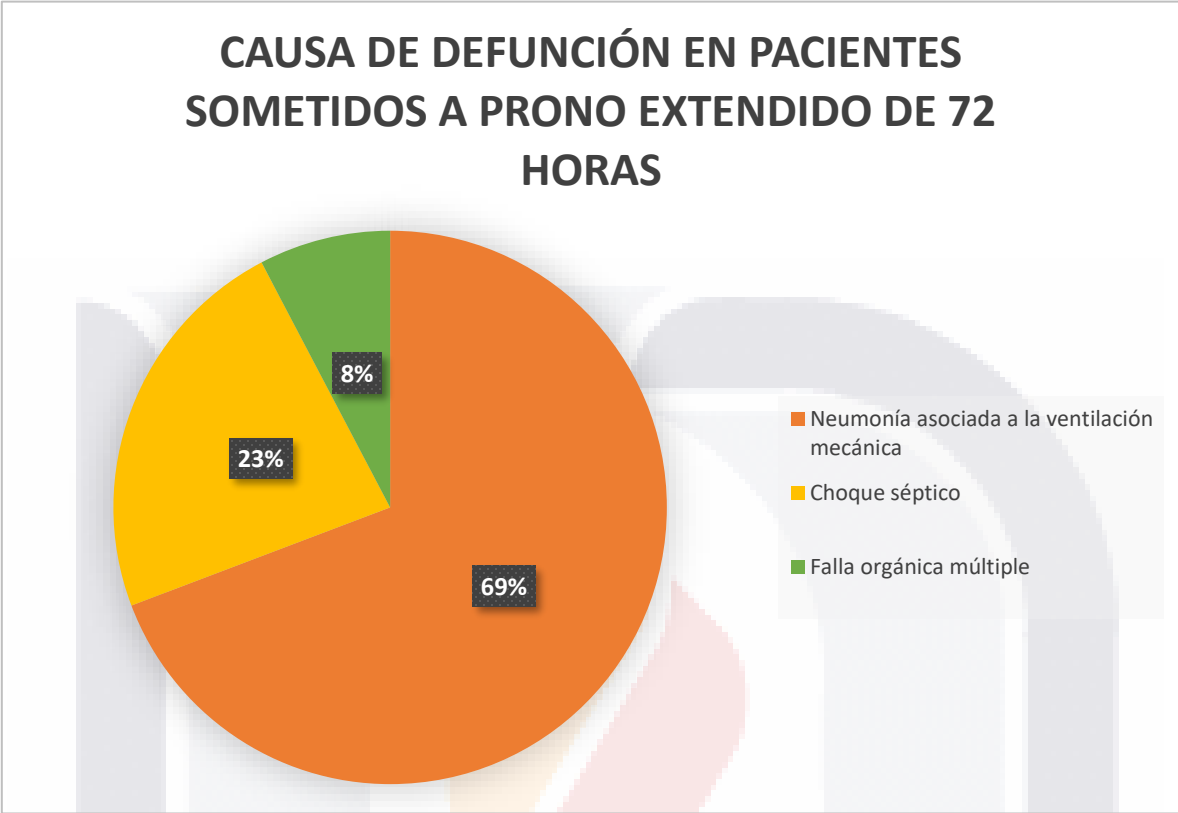
En cuanto a la causa de muerte de los pacientes, aquellos establecidos en prono extendido de 72 horas, se estableció de los 19 pacientes del total aleatorizados a este grupo, 13 de estos fallecieron, 9 de los cuales fallecieron causa de Neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva, 3 secundario a choque séptico, 1 secundario a falla orgánica múltiple (ver tabla 9 y figura 9)

Tabla 9 Causa de defunción en pacientes sometidos a prono extendido de 72 horas

TABLA 9 CAUSA DE DEFUNCIÓN EN PACIENTES SOMETIDOS A PRONO EXTENDIDO DE 72 HORAS	
Neumonía asociada a la ventilación mecánica	9
Choque séptico	3

Falla orgánica múltiple	1
-------------------------	---

Figura 9. Gráfica de causa de defunción en pacientes sometidos a pronóstico extendido de 72 horas



Por otro lado, el promedio de número de días es ligeramente superior la estrategia de pronóstico extendido, no obstante, esa diferencia no es significativa. Es decir, los días promedio de ventilación mecánica para cada estrategia es la misma (ver Tabla 10).

Tabla 10. Promedio de días de ventilación mecánica por estrategia de pronóstico

TABLA 10 PROMEDIO DE DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA POR ESTRATEGIA DE PRONO					
Estrategia de pronóstico	N	Rango promedio	Suma de rangos	z	p
Estándar	9	7.39	66.50	-0.649	0.529
Extendido	6	8.92	53.50		
Total	15				

En cuanto a las características de ambos grupos, se representan tanto en la tabla 11 estableciendo en la misma la significancia estadística de ambos grupos.

Tabla 11. Diferencias entre los grupos de protocolo extendido vs protocolo regular

<b>TABLA 11</b> Diferencias entre los grupos de protocolo extendido vs protocolo regular				
<b>Variable</b>	<b>Todo el grupo n=</b>	<b>PE(n=19)</b>	<b>PR (n=22)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Sexo masc (%)</b>	<b>27(65.8)</b>	<b>12 (63.1)</b>	<b>15 (68.1)</b>	<b>0.73</b>
<b>Edad, m (S)</b>	<b>59.4 (13.8)</b>	<b>58.1 (15.1)</b>	<b>60.6 (12.9)</b>	<b>0.56</b>
<b>Inmunización completa n (%)</b>	<b>14 (34.1)</b>	<b>7 (36.8)</b>	<b>7 (31.8)</b>	<b>0.73</b>
<b>Traqueostomía n (%)</b>	<b>13 (31.7)</b>	<b>7 (36.8)</b>	<b>6 (27.2)</b>	<b>0.51</b>
<b>Hipertensión Arterial sistémica n (%)</b>	<b>16 (39)</b>	<b>7(36.8)</b>	<b>9 (40.9)</b>	<b>0.79</b>
<b>Diabetes Mellitus n (%)</b>	<b>10 (26.3)</b>	<b>2 (10.5)</b>	<b>8 (36.3)</b>	<b>0.05</b>
<b>Enfermedad cardiovascular n (%)</b>	<b>2 (4.8)</b>	<b>2 (10.5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0.21</b>
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	<b>2 (4.8)</b>	<b>2 (10.5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0.21</b>
<b>Enfermedad Renal crónica</b>	<b>2 (4.8)</b>	<b>0</b>	<b>2 (9.1)</b>	<b>0.49</b>
<b>Tabaquismo</b>	<b>12 (29.2)</b>	<b>4(21.1)</b>	<b>8(36.3)</b>	<b>0.32</b>
<b>IMC m (S)</b>	<b>30.4 (5.3)</b>	<b>28 (3.3)</b>	<b>32.3 (6.1)</b>	<b>-0.01</b>
<b>PAM m(S)</b>	<b>91 (16.6)</b>	<b>95.8 (12.4)</b>	<b>87.2 (18.9)</b>	<b>0.09</b>
<b>Índice de oxigenación inicial PAFI m(S)</b>	<b>89.6 (47.7)</b>	<b>83.5 (44.9)</b>	<b>94.9(50.4)</b>	<b>0.45</b>
<b>Índice de oxigenación al 5° día PAFI m(S)</b>	<b>172 (60.3)</b>	<b>185 (76.9)</b>	<b>161.5 (41.8)</b>	<b>0.37</b>
<b>Delta PAFI tras 5 días mED (IIC)</b>	<b>84.8, (33-115)</b>	<b>90.7 (43-125)</b>	<b>73 (33-104)</b>	<b>0.29</b>

Ferritina mED (IIC)	702 (378-965)	952 (350-950)	734 (447-1078)	0.43
Dimero D mED (IIC)	1464 (1007-2502)	1287 (968-2863)	1465 (1007-2462)	0.79
Fibrinógeno mED (IIC)	599 (536-679)	599 (476-679)	605 (547-738)	0.55
Troponina mED (IIC)	0.02 (0.01-0.12)	0.01 (0.01-0.06)	0.03 (0.01-0.12)	0.28
PCR mED (IIC)	169 (87-270)	167 (82.3-287)	181 (87-270)	0.66
Procalcitonina mED (IIC)	0.27 (0.08-0.91)	0.15 (0.05-0.91)	0.38 (0.16-0.92)	0.18
Urea mED (IIC)	47(32-77)	44(27-51)	56 (36-79)	0.11
Creatinina mED (IIC)	0.9 (0.7-1.1)	0.9 (0.6-1)	1 (0.8-1.7)	0.03
DHL mED (IIC)	670 (524-679)	585 (431-744)	711 (585-827)	0.04
Albumina mED (IIC)	3.2 (3.0-3.5)	3.2 (2.8-3.5)	3.2 (3.1-3.5)	0.52
Tratamiento de sustitución renal n(S)	4 (9.7)	0 (0)	4 (18.4)	0.05
Neumonía Intrahospitalaria n(S)	38 (92.6)	17(89.4)	21(95.4)	0.46
<b>PE (Prono Extendido), PR (Prono Regular)</b>				

Por otro lado en la tabal 12 se esquematiza como se desarrollo la evolución en ambos grupos, incluyendo su perido desde el inicio de síntomas hasta la el egreso, así como los días desde su intubación hasta su egreso hospitalario o defunción por lo que es esta tabla la que describe de mejor manera esta evolución.

**Tabla 12.** Evolución de Ambos grupos

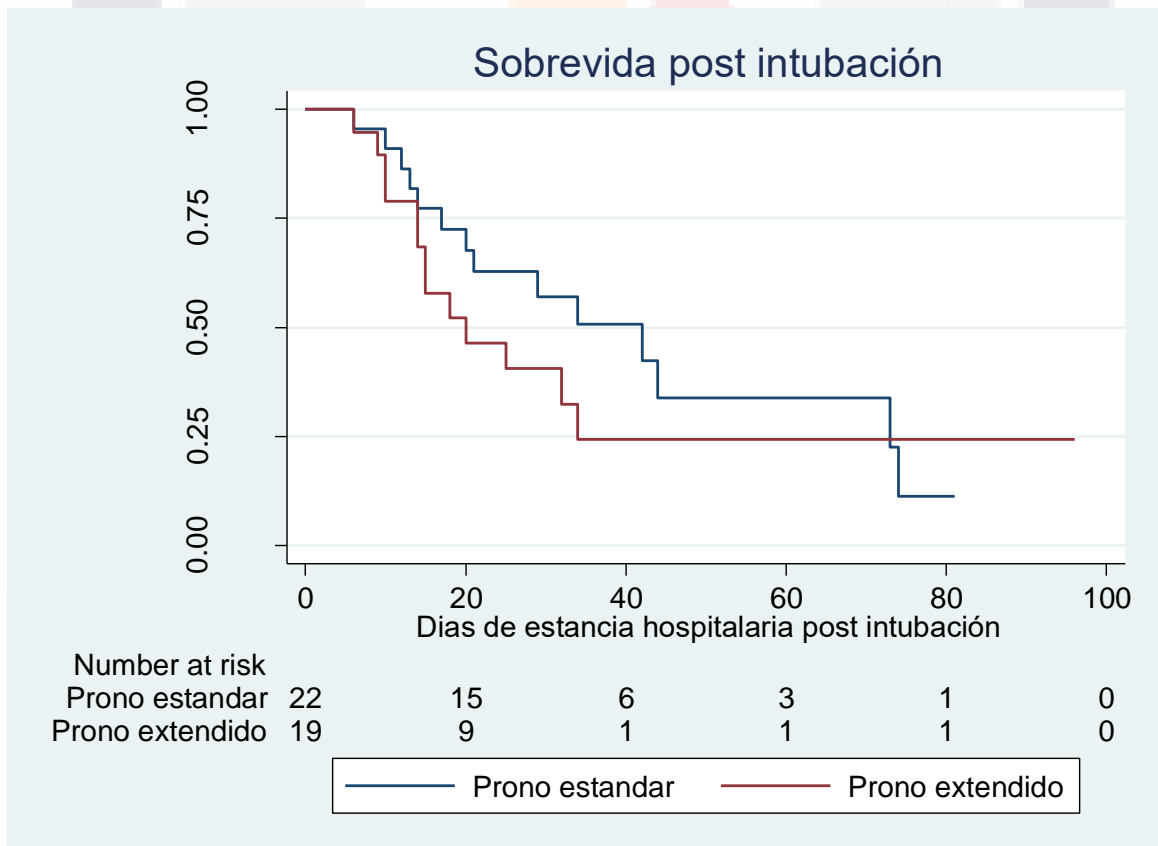
<b>TABLA 12 EVOLUCIÓN DE AMBOS GRUPOS</b>				
<b>Variable</b>	<b>Todo el grupo n=</b>	<b>PE(n=19)</b>	<b>PR (n=22)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Defunción n(S)</b>	<b>27 (65.8)</b>	<b>13 (68.4)</b>	<b>14 (63.6)</b>	<b>0.74</b>
<b>Días de estancia intrahospitalaria mED (IIC)</b>	<b>25 (16-37)</b>	<b>20 (14-34)</b>	<b>30 (18-44)</b>	<b>0.13</b>
<b>Días de estancia desde la</b>	<b>25 (14-34)</b>	<b>18 (14-32)</b>	<b>28(14-42)</b>	<b>0.16</b>



intubación hasta el egreso mED(IIC)				
Días previos pre hospitalarios	10 (6-17)	11 (6-16)	10 (7-19)	0.68
Long RANg	0.27 entre las curvas			
<b>PE (Prono Extendido), PR (Prono Regular)</b>				

En el estudio se valoro como resultado secundario la sobrevida entre ambos grupos, tanto aquellos sometidos a prono estándar, y aquellos sometidos a prono extendido encontrando de manera inicial una mayor mortalidad en el grupo sometido a prono extendido sin embargo a lo largo del tiempo el grupo sometido al prono estándar presento una mayor mortalidad igualando ambos grupos sin embargo esto no se logro establecer con una significancia estadística con un Hazard ratio 1.51 (0.71-3.2) P 0.28, como se muestra en la figura 10.

Figura 10. Gráficos de Kaplan-Meier Sobrevida post intubación



## DISCUSIÓN

Discusión sobre los criterios de inclusión, en cuanto al diseño del estudio, se estableció como criterios de inclusión aquellos pacientes que se encontraban con Neumonía SARS-COV2, la cual se considera en estado crítico con necesidad de manejo con Ventilación Mecánica Invasiva, cumpliendo con los criterios de Síndrome de distress respiratorio agudo, con índices de oxigenación menor a 150, debido a las características del estudio, así como la gravedad del cuadro y las implicaciones del mismo en el contexto familiar, solo se logro la obtención de una muestra de 41 pacientes, todos con consideraciones para establecerse como pacientes sucedáneos de manejo por servicio de terapia intensiva, sin embargo pro las características propias de la pandemia fueron manejados en una unidad establecida por el Centenario Hospital Hidalgo, manejada por parte del Servicio de Medicina Interna (Z. Xu et al., 2020).

La muestra, se logró el reclutamiento de 41 pacientes, que cumplía con los criterios de elegibilidad, para el estudio, estableciendo un grupo de intervención el cual se estableció para ser manejado bajo pronación extendida con una duración de 56-72 horas, y un grupo de no intervención donde se estableció un grupo de manejo estándar manejado con pronación con una duración de 16-24 horas, por ciclo. En cuanto al tamaño de la muestra debido a los datos tomados de “Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)” el día 8 de septiembre de 2022, donde se reporta 607,227,148 casos, con un total de defunciones estimada de 6,509,580; se considera que la muestra es poco significativa, para poder extrapolar los resultados, considerando que la intención de extender a posterior el estudio con el fin de volverlo multicentrico (Centers for Disease Control and Prevention, 2022; World Health Organization, 2020a; World Health Organization., 2022)

En cuanto a la intervención principal, establecida, esta se considera la extensión de la pronación de 24 horas hasta 72 horas, manteniendo un grupo control con una duración de 16-24 horas, este rango en el grupo de no intervención se estableció debido a la variabilidad de horas que podría presentar la realización de los ciclos de pronación es decir no transgredir los horarios específicos que se hubiesen planteado, ya que por la misma mecánica del servicio, las sesiones de pronación podían variar en un promedio de 2 horas de duración por lo que se estableció un rango mas flexible para este grupo.

En cuanto a los dos grupos de pacientes, debido a la dimensión de la muestra, así como las dimensiones de ambos grupos de pacientes, se establece un numero insuficiente, para crear una sub segmentación, en relación a las comorbilidades presentadas, estableciendo grupos no estadísticamente significativos realizar un análisis estadísticos, teniendo algunos varios de estos grupos 2 pacientes lo cual es insuficiente.

En la tabla 11 se resumen las diferencias que se establecieron entre ambos grupos, estableciendo una predominio del sexo masculino en el estudio, pero sin llegar a ser significativo, así mismo se estableció en

ambos grupos una mediana de edad de 58.1 vs 60.6 para la estrategia de pronóstico extendido, contra la estrategia de pronóstico regular, lo cual no mostraba una diferencia estadísticamente significativa; mismo caso que se estableció en la relación pacientes que contaban con una inmunización óptima, para el momento del estudio siendo de 36.8% vs 31.8% del grupo de pronóstico extendido y el pronóstico regular respectivamente lo que no mostró una diferencia significativa, esto mismo se repite en cada uno de los subanálisis establecidos logrando solo una diferencia significativa al valorar la presencia de diabetes mellitus donde se estableció solo 2 personas en el grupo orientado a pronóstico extendido que representó un 10.5% vs un total de 8 en los pacientes en pronóstico regular representando un 36.3% , estableciendo una P de 0.05 por lo que se estableció ahí si una diferencia estadísticamente significativa dentro de los grupos.

Dentro de los elementos que si lograron una diferencia estadística significativa es el uso de tratamiento de sustitución renal, contando tanto aquellos que contaban con enfermedad renal crónica, donde se establece una prevalencia general de 2 pacientes en total en el estudio, siendo estos aleatorizados al grupo de pronóstico regular, sin mostrar en este momento significancia estadística (p de 0.49), sin embargo a lo largo del estudio múltiples pacientes desarrollaron lesión renal aguda, sin especificar la causa (debido a que esto no es el objetivo del estudio), llegando a requerir tratamiento de sustitución renal, en un total de 4 personas todas del grupo de pronóstico regular por lo que en este caso si se consideró en comparación una diferencia estadística significativa, sin embargo al contar los pacientes que inicialmente ya tenían enfermedad renal crónica se considera que no hay una relación directa entre la estrategia de pronóstico, y al necesidad de tratamiento de sustitución renal.

Uno de los elementos más importantes del estudio era valorar cual había sido la respuesta a la posición pronóstico extendido vs pronóstico regular, utilizando como una métrica el cambio del índice de oxigenación al quinto día de tratamiento, esto debido a que en la mayoría de los casos en este momento no habría tantas complicaciones agregadas, así mismo como se había establecido ya una estrategia completa de pronóstico extendido es decir un primer ciclo de pronóstico extendido y se estaría en caso de haber sido necesario en el segundo ciclo de pronóstico extendido, así mismo como aquellos establecidos al grupo de pronóstico estándar ya habrían en caso de ser necesario la realización de hasta 3 ciclos de pronóstico estándar. En cuanto a esto se estableció esta métrica temprana para valorar la efectividad de una estrategia de pronóstico sobre otra, debido a que el índice de oxigenación es un análisis de el mecanismo fisiopatológico principal de el síndrome de distrés respiratorio, donde hay una correlación inversa entre este índice y la fracción inspirada de oxígeno, estableciendo el mecanismo fisiopatológico, donde una concentración arterial de oxígeno se relaciona con una fracción inspirada de oxígeno, con un mecanismo de intercambio gaseoso deficiente, estableciendo una hipoxemia, esto debido a los múltiples efectos de la infección de SARS-CoV2, donde destaca la presencia de edema alveolar secundario a la liberación de sustancias por inflamatorias, así como el efecto micro trombótico que presenta (Pan et al., 2020; Petridou et al., 1988a, 1988b).

Dentro de otros valores que se propusieron para el análisis de la recuperación o empeoramiento de un síndrome de distrés respiratorio severo, se propuso el uso de una difusión Alveolo-Arterial de oxígeno sin

embargo debido a que esta no esta estandarizada para la valoración de la gravedad del Síndrome de Distress respiratorio, aunado a que el hecho del uso de ventilación mecánica, cambia el valor de presión barométrica, se descarto esta posibilidad. Otra de las opciones era la valoración a través de uso de SaFiO<sub>2</sub>, la cual es un índice que habla sobre la saturación de oxígeno, en relación con el aporte de oxígeno entregado, sin embargo este al usar un dispositivo se calcula la diferencia entre la absorción de luz infrarroja por sangre oxigenada y desoxigenada, estableciendo una saturación normal de hemoglobina medida por oximetría de pulso es del 95% al 100%, y los valores por debajo del 90% indican hipoxemia. (Murthy et al., n.d.) En el caso de nuestro estudio esto toma relevancia debido a que múltiples sustancias en la sangre que absorben la luz infrarroja pueden causar lecturas erróneas, incluyendo carboxihemoglobina, metahemoglobina, azul de metileno y algunos anestésicos tópicos; siendo mas importante en nuestro estudio los factores del paciente como las extremidades frías como se presentó en aquellos que desarrollaron choque, hipoperfusión como efecto secundario a los anestésicos o simplemente disminución de la temperatura corporal; la mala circulación como en aquellos estado de choque o aquellos pacientes con enfermedad arterial, el uso de esmalte de uñas (como se presento en diversos pacientes de manera inicial lo que genero problemas al comparar los valores iniciales como los obtenido a los 5 días) y el artefacto de movimiento (como los movimientos propios generados por la ventilación mecánica o posiciones del paciente) mostrando resultados de lecturas erróneas lo cual limitaba su uso para una correcta correlación entre el estado inicial y el estado a los 5 días (Guérin, Reignier, Richard, et al, 2013).

En cuanto la diferencia entre ambos grupos se establece una mejoría del índice inicial medio de 89.6 general, así como un índice de oxigenación medio de 83.5 en el grupo de pronó extendido, vs un índice de oxigenación inicial de 94.9 en el grupo de pronó regular; con un índice de oxigenación a los 5 días general de 172, con un índice de oxigenación medio en el grupo de pronó extendido de 185, con un índice de oxigenación de 161.5 en el grupo de pronó regular; si bien inicialmente ambos grupos se encuentran con una media similar la significancia estadística no se logra al presentar una p de 0.45, así mismo a los 5 días si se encuentra una diferencia aparentemente mayor en el grupo aleatorizado a pronó extendido en comparación a los del grupo de pronó regular sin embargo a pesar de que estos resultados pueden indicar una sospecha de una ventaja de una posición pronó por 72 horas sobre aquella de 16 a 24 horas, esto no logra una diferencia estadísticamente significativa, por lo que no se puede establecer esta como superior al pronó estándar; así mismo tampoco se puede establecer una inferioridad de la posición pronó extendido sobre la estrategia de pronó regular (Carsetti et al., 2020b).

En cuanto a uno de los objetivos del estudios era establecer si la estrategia de pronó en cuanto a tiempo de la misma, se correlacionaba con una menor mortalidad, estableciendo desde un inicio que el hecho de valorar mortalidad en una muestra tan pequeño en cualquiera de los casos no se podía traducir aun universo de las dimensiones del síndrome de distrés respiratorio severo con necesidad intubación orotraqueal, ventilación mecánica invasiva y posición pronó; debido al gran tamaño de este; sin embargo se buscaba ver si había datos que indicaran si había una estrategia superior a la otra, en este sentido en total el estudio mostro una

defunción general de 27 personas con un promedio de 65.8% (una media de mortalidad menor al 80% de los estudios reportados en pacientes con síndrome distress respiratorio severo con necesidad de intubación), en cuanto al grupo de pronóstico extendido, se encontró una mortalidad de 13 pacientes que representaban el 68.4%, contra 14 pacientes fallecidos en el grupo de pronóstico regular, donde se establece una mortalidad de 63.6% , esto sin mostrar una diferencia estadísticamente significativa con una p de 0.74 por lo que no se puede establecer si hay una estrategia mejor o peor que otra según los datos obtenidos de este estudio.

Otro de los elementos que se planteaba valorar en el estudio era o no la presencia de una ventaja significativa entre una estrategia de pronóstico extendido vs una estrategia de pronóstico regular, en cuanto a la estancia intrahospitalaria , en este sentido se establece una media general de 25 con un rango intercuartílico de 16-37 días, presentando en la estrategia de pronóstico extendido 20 días con un rango intercuartílico de 14-34 días, vs una estancia de 30 días con un rango intercuartílico de 18-44 días en el grupo de pronóstico estándar; si bien en un inicio estos resultados favorecen una estrategia de pronóstico extendido no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.13. Así mismo se valoró la relación entre el tiempo de intubación hasta el egreso hospitalario en el que se encontró una media de 25 días con un rango intercuartílico de 14-34 días, con una media de 18 días en los pacientes con pronóstico extendido de 18 días con un rango intercuartílico de 14-32 días, vs una media de 28 días con un rango intercuartílico de 14-42 días en los pacientes sometidos pronóstico regular; donde al igual que en la estancia intrahospitalaria no se puede inferir una superioridad, debido a que no hay una significancia estadística ya que la p es de solo 0.16.

En comparación con otros estudios como lo es el estudio PROSEVA donde se valoró un total de 237 pacientes fueron asignados al grupo pronóstico, y 229 pacientes fueron asignados al grupo supino, donde la mortalidad a los 28 días fue de 16,0% en el grupo pronóstico y de 32,8% en el grupo supino ( $P < 0,001$ ), nuestro estudio valoró esta intervención, que es la posición prona de 24 horas, contra una duración de 72 horas, demostrando que no hay diferencias significativas en mortalidad, en cuanto a la comparación de nuestro grupo de 72 horas contra el grupo de 24 horas del estudio PROSEVA, no se realizó debido a la amplia asimetría de los grupos así como las diferentes características de los mismos (Guérin, Reignier, Richard, Beuret, Gacouin, Boulain, Mercier, Badet, Mercat, Baudin, Clavel, Chatellier, Jaber, Rosselli, Mancebo, Sirodot, Hilbert, Bengler, Richecoeur, Gainnier, Bayle, Bourdin, Leray, Girard, Baboi, & Ayzac, 2013b).

En cuanto a la supervivencia de los pacientes posterior a la intubación como se muestra en figura de 10, donde se muestra una gráfica de Kaplan-Meier donde si bien la estrategia de pronóstico extendido muestra una supervivencia inicial menor a la estrategia de pronóstico estándar a lo largo del tiempo la estrategia de pronóstico extendido muestra igualarse, mostrando inicialmente una tendencia de menor supervivencia en la estrategia extendida sobre una estrategia estándar por lo que se consideró inicialmente una desventaja de la estrategia de pronóstico extendido, sin

embargo al análisis de los datos se encontró un Long RANg de 0.27 entre las curvas, estableciendo como las diferencias como estadísticamente no significativas, por lo que la sobrevida post intubación no se puede tomar como un marcador de una estrategia mejor o peor sobre otra (Siemieniuk et al., 2020).

## CONCLUSIONES

Al Evaluar si la posición prona durante 72 horas es superior a la posición prono estándar (16 – 24 horas) en cuanto a la obtención de índices de oxigenación mayores a 150 al quinto día, así como el tiempo de la primera desvinculación de la ventilación mecánica, se demostró al comparar los niveles de oxigenación en las estrategias de prono estándar y extendido con la prueba t para muestra independientes encontrándose que los niveles de mejoría del índice de oxigenación al quinto día son iguales en ambos grupos ( $t = -1.46$  p. 0.151), debido a que no hay una significancia estadística importante; por lo cual no hay una ventaja en el uso de prono extendido, sobre el uso de prono estándar o regular en cuanto a la mejoría de índices de oxigenación.

Así mismo al comparar los niveles de mejoría del índice que oxigenación con un valor de prueba de 150 Pa / Fi de las estrategias de prono se graficó las medias de los índices de mejoría para cada grupo y se le agregó una línea de tendencia en el valor esperado de 150 Pa / Fi. Como se observa en la Figura 3, aunque ambas estrategias sobre pasan el valor esperado de 150 Pa / Fi esa diferencia no es estadísticamente significativa, por lo cual no se logra establecer una estrategia como superior a la otra, debido a la falta de significancia estadística.

En cuanto a la sobrevida de los pacientes posterior a la intubación la estrategia de prono extendido mostro una sobrevida inicial menor a la estrategia de prono estándar a lo largo del tiempo la estrategia de prono extendido mostro igualarse, mostrando inicialmente una tendencia de menor sobrevida en la estrategia extendida sobre una estrategia estándar por lo que se considero inicialmente una desventaja de la estrategia de prono extendido, sin embargo al análisis de los datos se encontró un Long RANg de 0.27 entre las curvas, estableciendo como las diferencias como estadísticamente no significativas, por lo tanto no hay evidencia que kla estrategia de prono extendido favorezca la sobrevida post intubación de los pacientes sobre una estrategia de prono estándar.

EN cuanto a la estancia intrahospitalaria se establece una media general de 25 con un rango intercuartílico de 16-37 días, presentando en la estrategia de prono extendido 20 días con un rango intercuartílico de 14-34 días, vs una estancia de 30 días con un rango intercuartílico de 18-44 días en el grupo de prono estándar; si bien en un n inicio estos resultados favorecen una estrategia de prono extendido no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.13. Así mismo se valoro la relación entre el tiempo de intubación hasta el egreso hospitalario en el que se encontró una media de 25 días con un rango intercuartílico de 14-34 días, con una media de 18 días en los pacientes con prono extendido de 18 días con un rango

intercuartílico de 14-32 días, vs una media de 28 días con n rango intercuartílico de 14-42 días en los pacientes sometidos prono regular; donde al igual que en la estancia intrahospitalaria no se puede inferir una superioridad, debido a que no hay una significancia estadística ya que la p es de solo 0.16; por lo tanto la estrategia de prono extendido no modifico los tiempos de estancia intrahospitalaria entre los pacientes sometidos a prono extendido sobre los sometidos a prono estándar.

La realización de una estrategia de prono extendido de 72 horas (3 días) vs una estrategia de prono estándar de 16 a 24 horas, en pacientes que presentan una Neumonía por SARS-COV 2, con un síndrome de distres respiratorio severo con índices de oxigenación menores a 150 sin contraindicaciones a la posición prono presento una mejora de los índices de oxigenación al quinto día, esta mejoría no fue estadísticamente significativa en comparación al manejo con una estrategia de prono estándar.

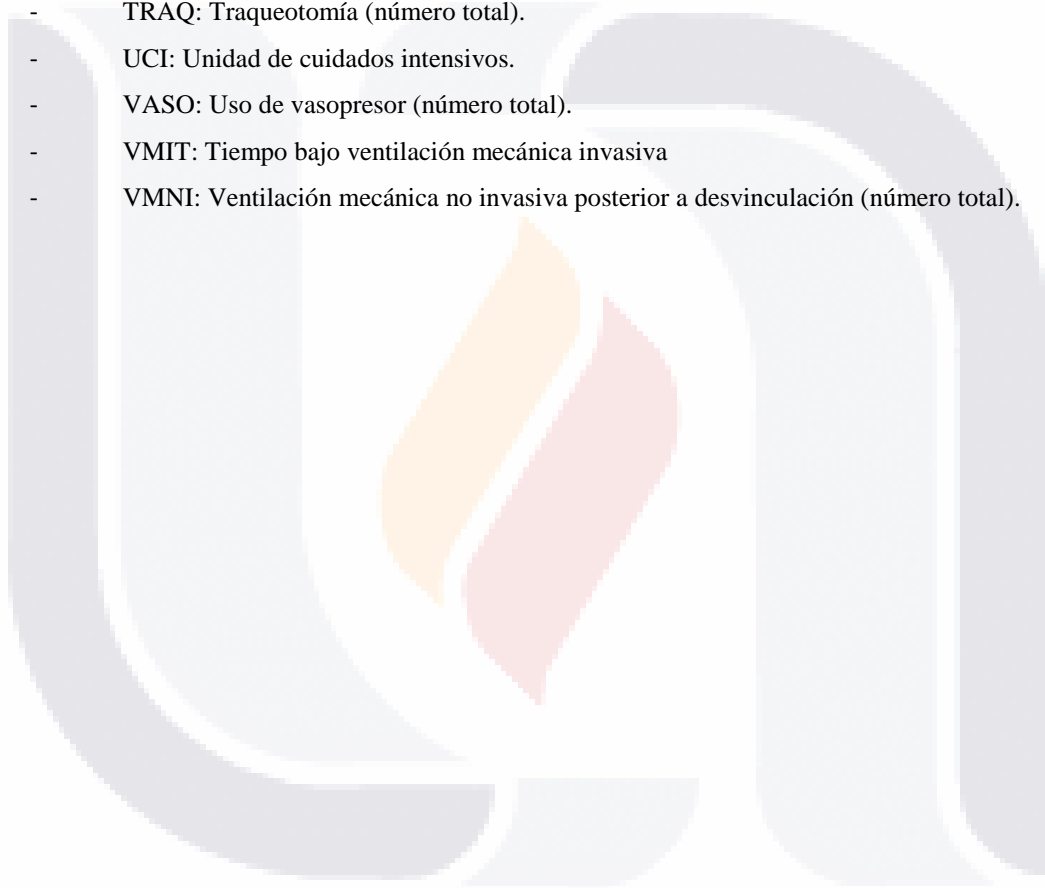
En cuanto a la desvinculación de la ventilación mecánica invasiva el promedio de número de días es ligeramente superior la estrategia de prono extendido, no obstante, esa diferencia no es significativa, por lo que el promedio de ventilación mecánica para cada estrategia es la misma, sin poder establecer una ventaja estadísticamente significativa de la estrategia de prono extendido de 72 horas, sobre una estrategia de prono estándar.



## GLOSARIO

- ACE2: Enzima convertidor de angiotensina 2.
- ARCA: Arritmias cardíacas (número total).
- ARDSNet: Network was a research network formed to study treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome.
- CNAF: Uso de cánula nasal de alto flujo posterior a desvinculación (número total).
- COMRB: Comorbilidades
- COVID 19: Coronavirus 2019.
- DESV: Desvinculación de la ventilación mecánica a día 90 (número total).
- DHL: Lactato deshidrogenasa.
- DLVEN: Días libres de ventilador (tiempo en días).
- ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea
- EPP: Equipo de protección personal
- EST: Días de estancia hospitalaria
- FiO2: Fracción inspirada de oxígeno.
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- IDSA: Infectious Diseases Society of America.
- IMC: índice de masa corporal
- iNO: Óxido nítrico inhalado.
- LTVV: ventilación de bajo volumen corriente.
- MIP 100: Presión inspiratoria máxima en 100 mseg.
- MORT28: Mortalidad a 28 días.
- MORT90: Mortalidad a 90 días.
- NEUT: Neumotórax (número total).
- NIH National Institutes of Health.
- PA/Fio2: índice de Kirby o índice de oxigenación.
- PAM: Presión arterial media.
- pAO2: Presión arterial de oxígeno.
- PAPR: respirador purificador de aire motorizado
- PAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica.
- PBW: Peso corporal previsto.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PEEP: Presión positiva al final de la expiración.
- Pplat: Presión plateau.
- PPM: Partes por millón.
- RASS: Escala de la agitación y sedación Richmond

- SA/FiO<sub>2</sub>: índice de saturación sobre fracción inspirada de oxígeno.
- SARS-CoV 2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
- SBT: ensayos de respiración espontánea
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.
- SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment
- T%DESV-: Tiempo promedio en lograr desvinculación de la ventilación mecánica (tiempo en días).
- T-DESV: Tiempo a la primera desvinculación de la ventilación mecánica
- T-OXI-150: Tiempo de obtención de índices de oxigenación mayores a 150
- TRAQ: Traqueotomía (número total).
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- VASO: Uso de vasopresor (número total).
- VMIT: Tiempo bajo ventilación mecánica invasiva
- VMNI: Ventilación mecánica no invasiva posterior a desvinculación (número total).



## BIBLIOGRAFÍA

- Abdullah, F., Myers, J., Basu, D., Tintinger, G., Ueckermann, V., Mathebula, M., Ramlall, R., Spoor, S., de Villiers, T., van der Walt, Z., Cloete, J., Soma-Pillay, P., Rheeder, P., Paruk, F., Engelbrecht, A., Lalloo, V., Myburg, M., Kistan, J., van Hougenhouck-Tulleken, W., ... Jassat, W. (2022a). Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 116, 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357>
- Abdullah, F., Myers, J., Basu, D., Tintinger, G., Ueckermann, V., Mathebula, M., Ramlall, R., Spoor, S., de Villiers, T., van der Walt, Z., Cloete, J., Soma-Pillay, P., Rheeder, P., Paruk, F., Engelbrecht, A., Lalloo, V., Myburg, M., Kistan, J., van Hougenhouck-Tulleken, W., ... Jassat, W. (2022b). Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 116, 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357>
- Abou-Arab, O., Huetten, P., Debouvries, F., Dupont, H., Jounieaux, V., & Mahjoub, Y. (2020). Inhaled nitric oxide for critically ill Covid-19 patients: a prospective study. *Critical Care (London, England)*, 24(1), 645. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03371-x>
- ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. (2022). Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 22(5), 622–635. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9)
- ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group, Lundgren, J. D., Grund, B., Barkauskas, C. E., Holland, T. L., Gottlieb, R. L., Sandkovsky, U., Brown, S. M., Knowlton, K. U., Self, W. H., Files, D. C., Jain, M. K., Benfield, T., Bowdish, M. E., Leshnowar, B. G., Baker, J. v, Jensen, J.-U., Gardner, E. M., Ginde, A. A., ... Neaton, J. D. (2022). Responses to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients With COVID-19 According to Baseline Antibody and Antigen Levels : A Randomized Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, 175(2), 234–243. <https://doi.org/10.7326/M21-3507>
- ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren, J. D., Grund, B., Barkauskas, C. E., Holland, T. L., Gottlieb, R. L., Sandkovsky, U., Brown, S. M., Knowlton, K. U., Self, W. H., Files, D. C., Jain, M. K., Benfield, T., Bowdish, M. E., Leshnowar, B. G., Baker, J. v, Jensen, J.-U., Gardner, E. M., Ginde, A. A., ... Neaton, J. D. (2021). A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(10), 905–914. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033130>
- Adamsick, M. L., Gandhi, R. G., Bidell, M. R., Elshaboury, R. H., Bhattacharyya, R. P., Kim, A. Y., Nigwekar, S., Rhee, E. P., & Sise, M. E. (2020). Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 31(7), 1384–1386. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050589>

- Ader, F., Bouscambert-Duchamp, M., Hites, M., Peiffer-Smadja, N., Poissy, J., Belhadi, D., Diallo, A., Lê, M.-P., Peytavin, G., Staub, T., Greil, R., Guedj, J., Paiva, J.-A., Costagliola, D., Yazdanpanah, Y., Burdet, C., Mentré, F., & DisCoVeRy Study Group. (2022). Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 22(2), 209–221. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0)
- African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. (2021). Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet (London, England)*, 397(10288), 1885–1894. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00441-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00441-4)
- Agarwal, A., Rochweg, B., Lamontagne, F., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Askie, L., Lytvyn, L., Leo, Y.-S., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., da Silva, A. R. A., Aryal, D., Barragan, F. A., Bausch, F. J., Burhan, E., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chacko, B., ... Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
- Akinbami, L. J., Petersen, L. R., Sami, S., Vuong, N., Lukacs, S. L., Mackey, L., Atas, J., & LaFleur, B. J. (2021). Coronavirus Disease 2019 Symptoms and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Positivity in a Large Survey of First Responders and Healthcare Personnel, May-July 2020. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), e822–e825. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab080>
- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dzierba, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Cecconi, M., Koh, Y., Chertow, D. S., Maitland, K., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., ... Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine*, 48(6), e440–e469. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363>
- Ali, K., Azher, T., Baqi, M., Binnie, A., Borgia, S., Carrier, F. M., Cavayas, Y. A., Chagnon, N., Cheng, M. P., Conly, J., Costiniuk, C., Daley, P., Daneman, N., Douglas, J., Downey, C., Duan, E., Duceppe, E., Durand, M., English, S., ... Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group. (2022). Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 194(7), E242–E251. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211698>
- Altarawneh, H. N., Chemaitelly, H., Hasan, M. R., Ayoub, H. H., Qassim, S., AlMukdad, S., Coyle, P., Yassine, H. M., Al-Khatib, H. A., Benslimane, F. M., Al-Kanaani, Z., Al-Kuwari, E., Jeremijenko, A., Kaleeckal, A. H., Latif, A. N., Shaik, R. M., Abdul-Rahim, H. F., Nasrallah, G. K., Al-Kuwari, M. G., ... Abu-Raddad, L. J. (2022). Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *The New England Journal of Medicine*, 386(13), 1288–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2200133>

- Anesi, G. L., Jablonski, J., Harhay, M. O., Atkins, J. H., Bajaj, J., Baston, C., Brennan, P. J., Candeloro, C. L., Catalano, L. M., Cereda, M. F., Chandler, J. M., Christie, J. D., Collins, T., Courtright, K. R., Fuchs, B. D., Gordon, E., Greenwood, J. C., Gudowski, S., Hanish, A., ... Gutsche, J. T. (2021). Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Annals of Internal Medicine*, *174*(5), 613–621. <https://doi.org/10.7326/M20-5327>
- Angus, D. C., Derde, L., Al-Beidh, F., Annane, D., Arabi, Y., Beane, A., van Bentum-Puijk, W., Berry, L., Bhimani, Z., Bonten, M., Bradbury, C., Brunkhorst, F., Buxton, M., Buzgau, A., Cheng, A. C., de Jong, M., Detry, M., Estcourt, L., Fitzgerald, M., ... Summers, C. (2020). Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *324*(13), 1317–1329. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
- Ansems, K., Grundeis, F., Dahms, K., Mikolajewska, A., Thieme, V., Piechotta, V., Metzendorf, M.-I., Stegemann, M., Benstoem, C., & Fichtner, F. (2021). Remdesivir for the treatment of COVID-19. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *8*, CD014962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>
- Arkipova-Jenkins, I., Helfand, M., Armstrong, C., Gean, E., Anderson, J., Paynter, R. A., & Mackey, K. (2021). Antibody Response After SARS-CoV-2 Infection and Implications for Immunity : A Rapid Living Review. *Annals of Internal Medicine*, *174*(6), 811–821. <https://doi.org/10.7326/M20-7547>
- Azzolini, C., Donati, S., Premi, E., Baj, A., Siracusa, C., Genoni, A., Grossi, P. A., Azzi, L., Sessa, F., Dentali, F., Severgnini, P., Minoja, G., Cabrini, L., Chiaravalli, M., Veronesi, G., Carcano, G., Maffioli, L. S., & Tagliabue, A. (2021). SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. *JAMA Ophthalmology*, *139*(9), 956–963. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5464>
- Bagate, F., Tuffet, S., Masi, P., Perier, F., Razazi, K., de Prost, N., Carteaux, G., Payen, D., & Mekontso Dessap, A. (2020). Rescue therapy with inhaled nitric oxide and almitrine in COVID-19 patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*, *10*(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00769-2>
- Bahl, P., Doolan, C., de Silva, C., Chughtai, A. A., Bourouiba, L., & MacIntyre, C. R. (2022). Airborne or Droplet Precautions for Health Workers Treating Coronavirus Disease 2019? *The Journal of Infectious Diseases*, *225*(9), 1561–1568. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa189>
- Barkas, F., Styła, C.-P., Bechlioulis, A., Milionis, H., & Liberopoulos, E. (2021). Sinus Bradycardia Associated with Remdesivir Treatment in COVID-19: A Case Report and Literature Review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, *8*(2). <https://doi.org/10.3390/jcdd8020018>
- Basile, K., McPhie, K., Carter, I., Alderson, S., Rahman, H., Donovan, L., Kumar, S., Tran, T., Ko, D., Sivaruban, T., Ngo, C., Toi, C., O’Sullivan, M. v., Sintchenko, V., Chen, S. C.-A., Maddocks, S., Dwyer, D. E., & Kok, J. (2021). Cell-based Culture Informs Infectivity and Safe De-Isolation Assessments in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *73*(9), e2952–e2959. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1579>



- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., ... ACTT-1 Study Group Members. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Bell, J., William Pike, C., Kreisel, C., Sonti, R., & Cobb, N. (2022). Predicting Impact of Prone Position on Oxygenation in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. *Journal of Intensive Care Medicine*, 37(7), 883–889. <https://doi.org/10.1177/08850666221081757>
- Ben-Shmuel, A., Brosh-Nissimov, T., Glinert, I., Bar-David, E., Sittner, A., Poni, R., Cohen, R., Achdout, H., Tamir, H., Yahalom-Ronen, Y., Politi, B., Melamed, S., Vitner, E., Cherry, L., Israeli, O., Beth-Din, A., Paran, N., Israely, T., Yitzhaki, S., ... Weiss, S. (2020a). Detection and infectivity potential of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) environmental contamination in isolation units and quarantine facilities. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(12), 1658–1662. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.004>
- Ben-Shmuel, A., Brosh-Nissimov, T., Glinert, I., Bar-David, E., Sittner, A., Poni, R., Cohen, R., Achdout, H., Tamir, H., Yahalom-Ronen, Y., Politi, B., Melamed, S., Vitner, E., Cherry, L., Israeli, O., Beth-Din, A., Paran, N., Israely, T., Yitzhaki, S., ... Weiss, S. (2020b). Detection and infectivity potential of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) environmental contamination in isolation units and quarantine facilities. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(12), 1658–1662. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.004>
- Bentley EG, Kirby A, Sharma P, & et al. (2021). *ARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 Variant leads to less severe disease than Pango B and Delta variants strains in a mouse model of severe COVID-19.* .
- Bier-Laning, C., Cramer, J. D., Roy, S., Palmieri, P. A., Amin, A., Añon, J. M., Bonilla-Asalde, C. A., Bradley, P. J., Chaturvedi, P., Cognetti, D. M., Dias, F., di Stadio, A., Fagan, J. J., Feller-Kopman, D. J., Hao, S.-P., Kim, K. H., Koivunen, P., Loh, W. S., Mansour, J., ... Brenner, M. J. (2021). Tracheostomy During the COVID-19 Pandemic: Comparison of International Perioperative Care Protocols and Practices in 26 Countries. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 164(6), 1136–1147. <https://doi.org/10.1177/0194599820961985>
- Botta, M., Tsonas, A. M., Pillay, J., Boers, L. S., Algera, A. G., Bos, L. D. J., Dongelmans, D. A., Hollmann, M. W., Horn, J., Vlaar, A. P. J., Schultz, M. J., Neto, A. S., Paulus, F., & PRoVENT-COVID Collaborative Group. (2021). Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(2), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30459-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30459-8)

- Bouadma, L., Mekontso-Dessap, A., Burdet, C., Merdji, H., Poissy, J., Dupuis, C., Guitton, C., Schwebel, C., Cohen, Y., Bruel, C., Marzouk, M., Geri, G., Cerf, C., Mégarbane, B., Garçon, P., Kipnis, E., Visseaux, B., Beldjoudi, N., Chevret, S., ... COVIDICUS Study Group. (2022). High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 182(9), 906–916. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.2168>
- Boucau, J., Marino, C., Regan, J., Uddin, R., Choudhary, M. C., Flynn, J. P., Chen, G., Stuckwisch, A. M., Mathews, J., Liew, M. Y., Singh, A., Lipiner, T., Kittilson, A., Melberg, M., Li, Y., Gilbert, R. F., Reynolds, Z., Iyer, S. L., Chamberlin, G. C., ... Barczak, A. K. (2022). Duration of Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection. *The New England Journal of Medicine*, 387(3), 275–277. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2202092>
- Bourouiba, L. (2020). Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*, 323(18), 1837–1838. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756>
- Bouton, T. C., Atarere, J., Turcinovic, J., Seitz, S., Sher-Jan, C., Gilbert, M., White, L., Zhou, Z., Hossain, M. M., Overbeck, V., Doucette-Stamm, L., Platt, J., Landsberg, H. E., Hamer, D. H., Klapperich, C., Jacobson, K. R., & Connor, J. H. (2022). Viral dynamics of Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants with implications for timing of release from isolation: a longitudinal cohort study. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac510>
- Bouza, D., Visseaux, B., Kassassey, C., Daoud, A., Fémy, F., Hermand, C., Truchot, J., Beaune, S., Javaud, N., Peyrony, O., Chauvin, A., Vaittinada Ayar, P., Bourg, A., Riou, B., Marot, S., Bloom, B., Cachanado, M., Simon, T., Freund, Y., & IMProving Emergency Care (IMPEC) FHU Collaborators Group. (2022). Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments : A Retrospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 175(6), 831–837. <https://doi.org/10.7326/M22-0308>
- Brümmer, L. E., Katzenschlager, S., Gaeddert, M., Erdmann, C., Schmitz, S., Bota, M., Grilli, M., Larmann, J., Weigand, M. A., Pollock, N. R., Macé, A., Carmona, S., Ongarello, S., Sacks, J. A., & Denking, C. M. (2021). Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 18(8), e1003735. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003735>
- Bryant, J. E., Azman, A. S., Ferrari, M. J., Arnold, B. F., Boni, M. F., Boum, Y., Hayford, K., Luquero, F. J., Mina, M. J., Rodriguez-Barraquer, I., Wu, J. T., Wade, D., Vernet, G., & Leung, D. T. (2020). Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities, and the path forward. *Science Immunology*, 5(47). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc6347>
- Bullard, J., Dust, K., Funk, D., Strong, J. E., Alexander, D., Garnett, L., Boodman, C., Bello, A., Hedley, A., Schiffman, Z., Doan, K., Bastien, N., Li, Y., van Caesele, P. G., & Poliquin, G. (2020). Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clinical Infectious Diseases : An Official*



- Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(10), 2663–2666.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>
- Busani, S., Bedini, A., Biagioni, E., Serio, L., Tonelli, R., Meschiari, M., Franceschini, E., Guaraldi, G., Cossarizza, A., Clini, E., Maiorana, A., Gennari, W., de Maria, N., Luppi, M., Mussini, C., Girardis, M., & Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). (2021). Two Fatal Cases of Acute Liver Failure Due to HSV-1 Infection in COVID-19 Patients Following Immunomodulatory Therapies. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(1), e252–e255.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1246>
- Cao, Y., Wang, J., Jian, F., Xiao, T., Song, W., Yisimayi, A., Huang, W., Li, Q., Wang, P., An, R., Wang, J., Wang, Y., Niu, X., Yang, S., Liang, H., Sun, H., Li, T., Yu, Y., Cui, Q., ... Xie, X. S. (2022). Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*, 602(7898), 657–663. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04385-3>
- Cao, Y., Yisimayi, A., Jian, F., Song, W., Xiao, T., Wang, L., Du, S., Wang, J., Li, Q., Chen, X., Yu, Y., Wang, P., Zhang, Z., Liu, P., An, R., Hao, X., Wang, Y., Wang, J., Feng, R., ... Xie, X. S. (2022a). BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*, 608(7923), 593–602. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y>
- Cao, Y., Yisimayi, A., Jian, F., Song, W., Xiao, T., Wang, L., Du, S., Wang, J., Li, Q., Chen, X., Yu, Y., Wang, P., Zhang, Z., Liu, P., An, R., Hao, X., Wang, Y., Wang, J., Feng, R., ... Xie, X. S. (2022b). BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*, 608(7923), 593–602. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y>
- Carsetti, A., Damia Paciarini, A., Marini, B., Pantanetti, S., Adrario, E., & Donati, A. (2020a). Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Critical Care (London, England)*, 24(1), 225.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02956-w>
- Carsetti, A., Damia Paciarini, A., Marini, B., Pantanetti, S., Adrario, E., & Donati, A. (2020b). Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Critical Care*, 24(1), 225. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02956-w>
- Cates, J., Lucero-Obusan, C., Dahl, R. M., Schirmer, P., Garg, S., Oda, G., Hall, A. J., Langley, G., Havers, F. P., Holodniy, M., & Cardemil, C. v. (2020). Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(42), 1528–1534.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6942e3>
- Caturegli, G., Materi, J., Howard, B. M., & Caturegli, P. (2020). Clinical Validity of Serum Antibodies to SARS-CoV-2 : A Case-Control Study. *Annals of Internal Medicine*, 173(8), 614–622. <https://doi.org/10.7326/M20-2889>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *ew SARS-CoV-2 Variant of Concern Identified: Omicron (B.1.1.529) Variant*. .
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals*.
- Cevik, M., Marcus, J. L., Buckee, C., & Smith, T. C. (2021). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy.

- Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(Suppl 2), S170–S176. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1442>
- Cevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Maraolo, A. E., Schafers, J., & Ho, A. (2021). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Microbe*, 2(1), e13–e22. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
- Chagla, Z., Hota, S., Khan, S., Mertz, D., & International Hospital and Community Epidemiology Group. (2021). Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(11), e3981–e3982. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1118>
- Challen, R., Brooks-Pollock, E., Read, J. M., Dyson, L., Tsaneva-Atanasova, K., & Danon, L. (2021). Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 372, n579. <https://doi.org/10.1136/bmj.n579>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, W., Lan, Y., Yuan, X., Deng, X., Li, Y., Cai, X., Li, L., He, R., Tan, Y., Deng, X., Gao, M., Tang, G., Zhao, L., Wang, J., Fan, Q., Wen, C., Tong, Y., Tang, Y., Hu, F., ... Tang, X. (2020a). Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 469–473. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1732837>
- Chen, W., Lan, Y., Yuan, X., Deng, X., Li, Y., Cai, X., Li, L., He, R., Tan, Y., Deng, X., Gao, M., Tang, G., Zhao, L., Wang, J., Fan, Q., Wen, C., Tong, Y., Tang, Y., Hu, F., ... Tang, X. (2020b). Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 469–473. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1732837>
- Cheng, H.-Y., Jian, S.-W., Liu, D.-P., Ng, T.-C., Huang, W.-T., Lin, H.-H., & Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. (2020). Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Internal Medicine*, 180(9), 1156–1163. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Cheng, M., Fowler, R., Murthy, S., Pinto, R., Sheehan, N. L., & Tseng, A. (2022). Remdesivir in Patients With Severe Kidney Dysfunction: A Secondary Analysis of the CATCO Randomized Trial. *JAMA Network Open*, 5(8), e2229236. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.29236>
- Cheng, M. P., Yansouni, C. P., Basta, N. E., Desjardins, M., Kanjilal, S., Paquette, K., Caya, C., Semret, M., Quach, C., Libman, M., Mazzola, L., Sacks, J. A., Dittrich, S., & Papenburg, J. (2020). Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. *Annals of Internal Medicine*, 173(6), 450–460. <https://doi.org/10.7326/M20-2854>

- Cheung, K. S., Hung, I. F. N., Chan, P. P. Y., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y. Y., Chu, M. Y., Chung, T. W. H., Tam, A. R., Yip, C. C. Y., Leung, K.-H., Fung, A. Y.-F., Zhang, R. R., Lin, Y., Cheng, H. M., Zhang, A. J. X., To, K. K. W., Chan, K.-H., ... Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, *159*(1), 81–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- Chu, V. T., Schwartz, N. G., Donnelly, M. A. P., Chuey, M. R., Soto, R., Yousaf, A. R., Schmitt-Matzen, E. N., Sleweon, S., Ruffin, J., Thornburg, N., Harcourt, J. L., Tamin, A., Kim, G., Folster, J. M., Hughes, L. J., Tong, S., Stringer, G., Albanese, B. A., Totten, S. E., ... COVID-19 Household Transmission Team. (2022). Comparison of Home Antigen Testing With RT-PCR and Viral Culture During the Course of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Internal Medicine*, *182*(7), 701–709. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1827>
- Clark, E., Guilpain, P., Filip, I. L., Pansu, N., le Bihan, C., Cartron, G., Tchernonog, E., Roubille, C., Morquin, D., Makinson, A., Tuailon, E., & le Moing, V. (2020). Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *British Journal of Haematology*, *190*(3), e154–e156. <https://doi.org/10.1111/bjh.16981>
- Clarke, K. E. N., Jones, J. M., Deng, Y., Nycz, E., Lee, A., Iachan, R., Gundlapalli, A. v, Hall, A. J., & MacNeil, A. (2022). Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies - United States, September 2021-February 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *71*(17), 606–608. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7117e3>
- Cohen, P. A., Hall, L. E., John, J. N., & Rapoport, A. B. (2020). The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*, *95*(6), 1124–1126. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.010>
- Colavita, F., Lapa, D., Carletti, F., Lalle, E., Bordi, L., Marsella, P., Nicastri, E., Bevilacqua, N., Giancola, M. L., Corpolongo, A., Ippolito, G., Capobianchi, M. R., & Castilletti, C. (2020). SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Annals of Internal Medicine*, *173*(3), 242–243. <https://doi.org/10.7326/M20-1176>
- CORIMUNO-19 Collaborative group. (2022). Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Rheumatology*, *4*(1), e24–e32. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00315-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00315-5)
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, *5*(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- COVID STEROID 2 Trial Group, Munch, M. W., Myatra, S. N., Vijayaraghavan, B. K. T., Saseedharan, S., Benfield, T., Wahlin, R. R., Rasmussen, B. S., Andreasen, A. S., Poulsen, L. M., Cioccarri, L., Khan, M. S., Kapadia, F., Divatia, J. v, Brøchner, A. C., Bestle, M. H., Helleberg, M., Michelsen, J., Padmanaban, A., ... Perner, A. (2021). Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life

- Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA*, 326(18), 1807–1817.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295>
- COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. (2022). Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet (London, England)*, 399(10344), 2351–2380.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00484-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00484-6)
- COVID-19 Forecasting Team. (2022). Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*, 399(10334), 1469–1488. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02867-1)
- COVID-19 Investigation Team. (2020). Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nature Medicine*, 26(6), 861–868. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0877-5>
- Cummings, M. J., Baldwin, M. R., Abrams, D., Jacobson, S. D., Meyer, B. J., Balough, E. M., Aaron, J. G., Claassen, J., Rabbani, L. E., Hastie, J., Hochman, B. R., Salazar-Schicchi, J., Yip, N. H., Brodie, D., & O'Donnell, M. R. (2020). Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10239), 1763–1770.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
- Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., Grifoni, A., Ramirez, S. I., Haupt, S., Frazier, A., Nakao, C., Rayaprolu, V., Rawlings, S. A., Peters, B., Krammer, F., Simon, V., Saphire, E. O., Smith, D. M., Weiskopf, D., ... Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science (New York, N.Y.)*, 371(6529). <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>
- Davies, M.-A., Morden, E., Rosseau, P., Arendse, J., Bam, J.-L., Boloko, L., Cloete, K., Cohen, C., Chetty, N., Dane, P., Heekes, A., Hsiao, N.-Y., Hunter, M., Hussey, H., Jacobs, T., Jassat, W., Kariem, S., Kassanje, R., Laenen, I., ... Boulle, A. (2022). Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by Omicron lineages BA.4 and BA.5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *MedRxiv : The Preprint Server for Health Sciences*.  
<https://doi.org/10.1101/2022.06.28.22276983>
- Davies, N. G., Abbott, S., Barnard, R. C., Jarvis, C. I., Kucharski, A. J., Munday, J. D., Pearson, C. A. B., Russell, T. W., Tully, D. C., Washburne, A. D., Wenseleers, T., Gimma, A., Waites, W., Wong, K. L. M., van Zandvoort, K., Silverman, J. D., CMMID COVID-19 Working Group, COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Diaz-Ordaz, K., ... Edmunds, W. J. (2021). Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science (New York, N.Y.)*, 372(6538).  
<https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
- Davies, N. G., Jarvis, C. I., CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds, W. J., Jewell, N. P., Diaz-Ordaz, K., & Keogh, R. H. (2021). Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*, 593(7858), 270–274.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1>



- Dawson, P., Rabold, E. M., Laws, R. L., Conners, E. E., Gharpure, R., Yin, S., Buono, S. A., Dasu, T., Bhattacharyya, S., Westergaard, R. P., Pray, I. W., Ye, D., Nabity, S. A., Tate, J. E., & Kirking, H. L. (2021). Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(4), 682–685.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa799>
- Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Spijker, R., Taylor-Phillips, S., Adriano, A., Beese, S., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris, I. M., Price, M. J., Dittrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Leeflang, M. M., van den Bruel, A., & Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. (2020). Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
- Dennis, J. M., McGovern, A. P., Vollmer, S. J., & Mateen, B. A. (2021). Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Critical Care Medicine*, 49(2), 209–214.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004747>
- Dequin, P.-F., Heming, N., Meziani, F., Plantefève, G., Voiriot, G., Badié, J., François, B., Aubron, C., Ricard, J.-D., Ehrmann, S., Jouan, Y., Guillon, A., Leclerc, M., Coffre, C., Bourgoin, H., Lengellé, C., Caille-Fénérol, C., Tavernier, E., Zohar, S., ... CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. (2020). Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(13), 1298–1306.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
- Diamond, M., Halfmann, P., Maemura, T., Iwatsuki-Horimoto, K., Iida, S., Kiso, M., Scheaffer, S., Darling, T., Joshi, A., Loeber, S., Foster, S., Ying, B., Whitener, B., Floyd, K., Ujie, M., Nakajima, N., Ito, M., Wright, R., Uraki, R., ... Simon, V. (2021). The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1211792/v1>
- Dinnes, J., Deeks, J. J., Berhane, S., Taylor, M., Adriano, A., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Takwoingi, Y., Cunningham, J., Beese, S., Domen, J., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris, I. M., Price, M. J., Taylor-Phillips, S., Hooft, L., Leeflang, M. M., ... Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. (2021). Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD013705.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705.pub2>
- Dinnes, J., Sharma, P., Berhane, S., van Wyk, S. S., Nyaaba, N., Domen, J., Taylor, M., Cunningham, J., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Leeflang, M. M., McInnes, M. D., Spijker, R., Verbakel, J. Y., Takwoingi, Y., Taylor-Phillips, S., van den Bruel, A., ... Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. (2022). Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD013705.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705.pub3>
- Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L.,

- Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., ... ISARIC4C investigators. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *369*, m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- Dougherty, K., Mannell, M., Naqvi, O., Matson, D., & Stone, J. (2021). SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant COVID-19 Outbreak Associated with a Gymnastics Facility - Oklahoma, April-May 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *70(28)*, 1004–1007. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7028e2>
- Duval, D., Palmer, J. C., Tudge, I., Pearce-Smith, N., O'Connell, E., Bennett, A., & Clark, R. (2022). Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *377*, e068743. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068743>
- Ely, E. W., Ramanan, A. v, Kartman, C. E., de Bono, S., Liao, R., Piruzeli, M. L. B., Goldman, J. D., Saraiva, J. F. K., Chakladar, S., Marconi, V. C., & COV-BARRIER Study Group. (2022). Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*, *10(4)*, 327–336. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00006-6)
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2020). *Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom*.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). *Threat Assessment Brief: Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1. 529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA*.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). *Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 variants of concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA*.
- Fang, F. C., Naccache, S. N., & Greninger, A. L. (2020). The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71(11)*, 2996–3001. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa742>
- Fang, Y., Zhang, H., Xie, J., Lin, M., Ying, L., Pang, P., & Ji, W. (2020). Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*, *296(2)*, E115–E117. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., Candido, D. da S., Mishra, S., Crispim, M. A. E., Sales, F. C. S., Hawryluk, I., McCrone, J. T., Hulswit, R. J. G., Franco, L. A. M., Ramundo, M. S., de Jesus, J. G., Andrade, P. S., Coletti, T. M., Ferreira, G. M., Silva, C. A. M., Manuli, E. R., ... Sabino, E. C. (2021). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science (New York, N.Y.)*, *372(6544)*, 815–821. <https://doi.org/10.1126/science.abh2644>
- Ferrari, M., Santini, A., Protti, A., Andreis, D. T., Iapichino, G., Castellani, G., Rendiniello, V., Costantini, E., & Cecconi, M. (2020). Inhaled nitric oxide in mechanically ventilated patients with COVID-19. *Journal of Critical Care*, *60*, 159–160. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.08.007>

- Fisman, D. N., & Tuite, A. R. (2021). Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 193(42), E1619–E1625. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211248>
- Fontana, L. M., Villamagna, A. H., Sikka, M. K., & McGregor, J. C. (2021). Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 42(6), 659–668. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1273>
- Food and Drug Administration. (2022). *Letter for EUA of The InspectIR COVID-19 Breathalyzer*.
- Fosbøl, E. L., Butt, J. H., Østergaard, L., Andersson, C., Selmer, C., Kragholm, K., Schou, M., Phelps, M., Gislason, G. H., Gerds, T. A., Torp-Pedersen, C., & Køber, L. (2020). Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA*, 324(2), 168. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11301>
- Frampton, D., Rampling, T., Cross, A., Bailey, H., Heaney, J., Byott, M., Scott, R., Sconza, R., Price, J., Margaritis, M., Bergstrom, M., Spyer, M. J., Miralhes, P. B., Grant, P., Kirk, S., Valerio, C., Mangera, Z., Prabhakar, T., Moreno-Cuesta, J., ... Nastouli, E. (2021). Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 21(9), 1246–1256. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00170-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00170-5)
- Furukawa, N. W., Brooks, J. T., & Sobel, J. (2020). Evidence Supporting Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 While Presymptomatic or Asymptomatic. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7). <https://doi.org/10.3201/eid2607.201595>
- Garg, S., Patel, K., Pham, H., Whitaker, M., O'Halloran, A., Milucky, J., Anglin, O., Kirley, P. D., Reingold, A., Kawasaki, B., Herlihy, R., Yousey-Hindes, K., Maslar, A., Anderson, E. J., Openo, K. P., Weigel, A., Teno, K., Ryan, P. A., Monroe, M. L., ... Havers, F. P. (2021). Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020 : A Cross-Sectional Study. *Annals of Internal Medicine*, 174(10), 1409–1419. <https://doi.org/10.7326/M21-1991>
- Ge, Y., Martinez, L., Sun, S., Chen, Z., Zhang, F., Li, F., Sun, W., Chen, E., Pan, J., Li, C., Sun, J., Handel, A., Ling, F., & Shen, Y. (2021). COVID-19 Transmission Dynamics Among Close Contacts of Index Patients With COVID-19: A Population-Based Cohort Study in Zhejiang Province, China. *JAMA Internal Medicine*, 181(10), 1343–1350. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4686>
- Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings*. (2021).
- Ghosn, L., Chaimani, A., Evrenoglou, T., Davidson, M., Graña, C., Schmucker, C., Bollig, C., Henschke, N., Sguassero, Y., Nejstgaard, C. H., Menon, S., Nguyen, T. van, Ferrand, G., Kapp, P., Riveros, C., Ávila, C., Devane, D., Meerpohl, J. J., Rada, G., ... Boutron, I. (2021). Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic



- review. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD013881.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>
- Goldman, J. D., Lye, D. C. B., Hui, D. S., Marks, K. M., Bruno, R., Montejano, R., Spinner, C. D., Galli, M., Ahn, M.-Y., Nahass, R. G., Chen, Y.-S., SenGupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., Cao, H., Blair, C., Wei, X., Gaggar, A., Brainard, D. M., ... GS-US-540-5773 Investigators. (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1827–1837.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
- Goldman, R. A., Swendseid, B., Chan, J. Y. K., Lewandowski, M., Adams, J., Purcell, M., & Cognetti, D. M. (2020). Tracheostomy Management during the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 163(1), 67–69.  
<https://doi.org/10.1177/0194599820923632>
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., ... COVID-19 Lombardy ICU Network. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Greaney, A. J., Loes, A. N., Crawford, K. H. D., Starr, T. N., Malone, K. D., Chu, H. Y., & Bloom, J. D. (2021). Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host & Microbe*, 29(3), 463-476.e6.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.003>
- Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., Franceschini, E., Cuomo, G., Orlando, G., Borghi, V., Santoro, A., di Gaetano, M., Puzzolante, C., Carli, F., Bedini, A., Corradi, L., Fantini, R., Castaniere, I., Tabbi, L., ... Mussini, C. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet. Rheumatology*, 2(8), e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
- Gudbjartsson, D. F., Norddahl, G. L., Melsted, P., Gunnarsdottir, K., Holm, H., Eythorsson, E., Arnthorsson, A. O., Helgason, D., Bjarnadottir, K., Ingvarsson, R. F., Thorsteinsdottir, B., Kristjansdottir, S., Birgisdottir, K., Kristinsdottir, A. M., Sigurdsson, M. I., Arnadottir, G. A., Ivarsdottir, E. v, Andresdottir, M., Jonsson, F., ... Stefansson, K. (2020). Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *The New England Journal of Medicine*, 383(18), 1724–1734.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116>
- Guérin, C., Reignier, J., Richard, J.-C., Beuret, P., Gacouin, A., Boulain, T., Mercier, E., Badet, M., Mercat, A., Baudin, O., Clavel, M., Chatellier, D., Jaber, S., Rosselli, S., Mancebo, J., Sirodot, M., Hilbert, G., Bengler, C., Richecoeur, J., ... Ayzac, L. (2013a). Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 368(23), 2159–2168. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
- Guérin, C., Reignier, J., Richard, J.-C., Beuret, P., Gacouin, A., Boulain, T., Mercier, E., Badet, M., Mercat, A., Baudin, O., Clavel, M., Chatellier, D., Jaber, S., Rosselli, S.,

- Mancebo, J., Sirodot, M., Hilbert, G., Bengler, C., Richecoeur, J., ... Ayzac, L. (2013b). Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 368(23), 2159–2168. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
- Guérin, C., Reignier, J., Richard, J.-C., Beuret, P., Gacouin, A., Boulain, T., Mercier, E., Badet, M., Mercat, A., Baudin, O., Clavel, M., Chatellier, D., Jaber, S., Rosselli, S., Mancebo, J., Sirodot, M., Hilbert, G., Bengler, C., Richecoeur, J., ... PROSEVA Study Group. (2013). Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 368(23), 2159–2168. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
- Guimarães, P. O., Quirk, D., Furtado, R. H., Maia, L. N., Saraiva, J. F., Antunes, M. O., Kalil Filho, R., Junior, V. M., Soeiro, A. M., Tognon, A. P., Veiga, V. C., Martins, P. A., Moia, D. D. F., Sampaio, B. S., Assis, S. R. L., Soares, R. V. P., Piano, L. P. A., Castilho, K., Momesso, R. G. R. A. P., ... STOP-COVID Trial Investigators. (2021). Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 385(5), 406–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101643>
- Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., dela Cruz, C. S., Wang, Y., Wu, C., Xiao, Y., Zhang, L., Han, L., Dang, S., Xu, Y., Yang, Q.-W., Xu, S.-Y., Zhu, H.-D., Xu, Y.-C., Jin, Q., ... Wang, J. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 778–785. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- Guo, Z.-D., Wang, Z.-Y., Zhang, S.-F., Li, X., Li, L., Li, C., Cui, Y., Fu, R.-B., Dong, Y.-Z., Chi, X.-Y., Zhang, M.-Y., Liu, K., Cao, C., Liu, B., Zhang, K., Gao, Y.-W., Lu, B., & Chen, W. (2020). Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1583–1591. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
- Hachmann, N. P., Miller, J., Collier, A.-R. Y., Ventura, J. D., Yu, J., Rowe, M., Bondzie, E. A., Powers, O., Surve, N., Hall, K., & Barouch, D. H. (2022). Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *The New England Journal of Medicine*, 387(1), 86–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2206576>
- Han, M. K., Antila, M., Ficker, J. H., Gordeev, I., Guerreros, A., Bernus, A. L., Roquilly, A., Sifuentes-Osornio, J., Tabak, F., Teijeiro, R., Bandelli, L., Bonagura, D. S., Shu, X., Felser, J. M., Knorr, B., Cao, W., Langmuir, P., Lehmann, T., Levine, M., & Savic, S. (2022). Ruxolitinib in addition to standard of care for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (RUXCOVID): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Rheumatology*, 4(5), e351–e361. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(22\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00044-3)
- Hansen KE, Caliendo AM, Arias CA, & et al. (2020). *Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing*. .
- Hasan, M. J., Rabbani, R., Anam, A. M., Huq, S. M. R., Polash, M. M. I., Nessa, S. S. T., & Bachar, S. C. (2021). Impact of high dose of baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 427. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06119-2>

- Havers, F. P., Reed, C., Lim, T., Montgomery, J. M., Klena, J. D., Hall, A. J., Fry, A. M., Cannon, D. L., Chiang, C.-F., Gibbons, A., Krapinunaya, I., Morales-Betoulle, M., Roguski, K., Rasheed, M. A. U., Freeman, B., Lester, S., Mills, L., Carroll, D. S., Owen, S. M., ... Thornburg, N. J. (2020). Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Internal Medicine*.  
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130>
- Hay J, Kissler S, Fauver JR, & et al. (2022). *Viral dynamics and duration of PCR positivity of the SARS-CoV-2 Omicron variant* .
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., ... Leung, G. M. (2020a). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., ... Leung, G. M. (2020b). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Henry, B. M. (2020). COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(4), e24. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30119-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30119-3)
- Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P.-L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., & CORIMUNO-19 Collaborative Group. (2021). Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 32–40.  
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020a). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020b). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Horwitz, L. I., Jones, S. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., Greco, J., Rudy, B., & Petrilli, C. M. (2021). Trends in COVID-19 Risk-Adjusted Mortality Rates. *Journal of Hospital Medicine*, 16(2), 90–92. <https://doi.org/10.12788/jhm.3552>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

- Huang, C.-W., Yu, A. S., Song, H., Park, J. S., Wu, S. S., Khang, V. K., Subject, C. C., & Shen, E. (2022). Association Between Dexamethasone Treatment After Hospital Discharge for Patients With COVID-19 Infection and Rates of Hospital Readmission and Mortality. *JAMA Network Open*, 5(3), e221455. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1455>
- Ibarrondo, F. J., Fulcher, J. A., Goodman-Meza, D., Elliott, J., Hofmann, C., Hausner, M. A., Ferbas, K. G., Tobin, N. H., Aldrovandi, G. M., & Yang, O. O. (2020). Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(11), 1085–1087. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025179>
- Infectious Diseases Society of America. (2020a). *Guidelines on the Diagnosis of COVID-19*.
- Infectious Diseases Society of America. (2020b). *Guidelines on the Diagnosis of COVID-19, updated December 23, 2020*. .
- Infectious Diseases Society of America. (2021). *Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19*.
- Infectious Diseases Society of America. (2022). *IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen Testing*.
- Ioannidis, J. P. A. (2021). Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *European Journal of Clinical Investigation*, 51(5), e13554. <https://doi.org/10.1111/eci.13554>
- Ionescu, F., Zimmer, M. S., Petrescu, I., Castillo, E., Bozyk, P., Abbas, A., Abplanalp, L., Dogra, S., & Nair, G. B. (2021). Extubation Failure in Critically Ill COVID-19 Patients: Risk Factors and Impact on In-Hospital Mortality. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(9), 1018–1024. <https://doi.org/10.1177/08850666211020281>
- Isho, B., Abe, K. T., Zuo, M., Jamal, A. J., Rathod, B., Wang, J. H., Li, Z., Chao, G., Rojas, O. L., Bang, Y. M., Pu, A., Christie-Holmes, N., Gervais, C., Ceccarelli, D., Samavarchi-Tehrani, P., Guvenc, F., Budyłowski, P., Li, A., Paterson, A., ... Gingras, A.-C. (2020). Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Science Immunology*, 5(52). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe5511>
- Islam, N., Shkolnikov, V. M., Acosta, R. J., Klimkin, I., Kawachi, I., Irizarry, R. A., Alicandro, G., Khunti, K., Yates, T., Jdanov, D. A., White, M., Lewington, S., & Lacey, B. (2021). Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 373, n1137. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1137>
- Iyer, A. S., Jones, F. K., Nodoushani, A., Kelly, M., Becker, M., Slater, D., Mills, R., Teng, E., Kamruzzaman, M., Garcia-Beltran, W. F., Astudillo, M., Yang, D., Miller, T. E., Oliver, E., Fischinger, S., Atyeo, C., lafrate, A. J., Calderwood, S. B., Lauer, S. A., ... Charles, R. C. (2020). Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Science Immunology*, 5(52). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0367>
- Japan National Institute of Infectious Diseases Disease Control and Prevention Center, N. C. for G. H. and Medicine. (2022). *Active epidemiological investigation on SARS-CoV-2 infection caused by Omicron variant (Pango lineage B.1.1.529) in Japan: preliminary report on infectious period*.



- Jassat, W., Abdool Karim, S. S., Mudara, C., Welch, R., Ozougwu, L., Groome, M. J., Govender, N., von Gottberg, A., Wolter, N., Wolmarans, M., Rousseau, P., DATCOV author group, Blumberg, L., & Cohen, C. (2022). Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. *The Lancet. Global Health*, *10*(7), e961–e969. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00114-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00114-0)
- Jeronimo, C. M. P., Farias, M. E. L., Val, F. F. A., Sampaio, V. S., Alexandre, M. A. A., Melo, G. C., Safe, I. P., Borba, M. G. S., Netto, R. L. A., Maciel, A. B. S., Neto, J. R. S., Oliveira, L. B., Figueiredo, E. F. G., Oliveira Dinelly, K. M., de Almeida Rodrigues, M. G., Brito, M., Mourão, M. P. G., Pivoto João, G. A., Hajjar, L. A., ... Metcovid Team. (2021). Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *72*(9), e373–e381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>
- Johansson, P. I., Sjøe-Jensen, P., Bestle, M. H., Clausen, N. E., Kristiansen, K. T., Lange, T., Stensballe, J., & Perner, A. (2022). Prostacyclin in Intubated Patients with COVID-19 and Severe Endotheliopathy: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *205*(3), 324–329. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1855OC>
- Jones, T. C., Biele, G., Mühlemann, B., Veith, T., Schneider, J., Beheim-Schwarzbach, J., Bleicker, T., Tesch, J., Schmidt, M. L., Sander, L. E., Kurth, F., Menzel, P., Schwarzer, R., Zuchowski, M., Hofmann, J., Krumbholz, A., Stein, A., Edelmann, A., Corman, V. M., & Drosten, C. (2021). Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science (New York, N.Y.)*, *373*(6551). <https://doi.org/10.1126/science.abi5273>
- Joung, J., Ladha, A., Saito, M., Kim, N.-G., Woolley, A. E., Segel, M., Barretto, R. P. J., Ranu, A., Macrae, R. K., Faure, G., Ioannidi, E. I., Krajeski, R. N., Bruneau, R., Huang, M.-L. W., Yu, X. G., Li, J. Z., Walker, B. D., Hung, D. T., Greninger, A. L., ... Zhang, F. (2020). Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing. *The New England Journal of Medicine*, *383*(15), 1492–1494. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2026172>
- Kaka, A. S., MacDonald, R., Linskens, E. J., Langsetmo, L., Vela, K., Duan-Porter, W., & Wilt, T. J. (2022). Major Update 2: Remdesivir for Adults With COVID-19: A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Annals of Internal Medicine*, *175*(5), 701–709. <https://doi.org/10.7326/M21-4784>
- Kalil, A. C., Patterson, T. F., Mehta, A. K., Tomashek, K. M., Wolfe, C. R., Ghazaryan, V., Marconi, V. C., Ruiz-Palacios, G. M., Hsieh, L., Kline, S., Tapson, V., Iovine, N. M., Jain, M. K., Sweeney, D. A., el Sahly, H. M., Branche, A. R., Regalado Pineda, J., Lye, D. C., Sandkovsky, U., ... ACTT-2 Study Group Members. (2021). Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, *384*(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
- Kapp, C. M., Latifi, A., Feller-Kopman, D., Atkins, J. H., ben Or, E., Dibardino, D., Haas, A. R., Thiboutot, J., & Hutchinson, C. T. (2022). Sedation and Analgesia in Patients

- Undergoing Tracheostomy in COVID-19, a Multi-Center Registry. *Journal of Intensive Care Medicine*, 37(2), 240–247. <https://doi.org/10.1177/08850666211045896>
- Ke, R., Martinez, P. P., Smith, R. L., Gibson, L. L., Mirza, A., Conte, M., Gallagher, N., Luo, C. H., Jarrett, J., Zhou, R., Conte, A., Liu, T., Farjo, M., Walden, K. K. O., Rendon, G., Fields, C. J., Wang, L., Fredrickson, R., Edmonson, D. C., ... Brooke, C. B. (2022a). Daily longitudinal sampling of SARS-CoV-2 infection reveals substantial heterogeneity in infectiousness. *Nature Microbiology*, 7(5), 640–652. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01105-z>
- Ke, R., Martinez, P. P., Smith, R. L., Gibson, L. L., Mirza, A., Conte, M., Gallagher, N., Luo, C. H., Jarrett, J., Zhou, R., Conte, A., Liu, T., Farjo, M., Walden, K. K. O., Rendon, G., Fields, C. J., Wang, L., Fredrickson, R., Edmonson, D. C., ... Brooke, C. B. (2022b). Daily longitudinal sampling of SARS-CoV-2 infection reveals substantial heterogeneity in infectiousness. *Nature Microbiology*, 7(5), 640–652. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01105-z>
- Khokher, W., Malhas, S.-E., Beran, A., Iftikhar, S., Burmeister, C., Mhanna, M., Srouf, O., Rashid, R., Kesireddy, N., & Assaly, R. (2022a). Inhaled Pulmonary Vasodilators in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Intensive Care Medicine*, 37(10), 1370–1382. <https://doi.org/10.1177/08850666221118271>
- Khokher, W., Malhas, S.-E., Beran, A., Iftikhar, S., Burmeister, C., Mhanna, M., Srouf, O., Rashid, R., Kesireddy, N., & Assaly, R. (2022b). Inhaled Pulmonary Vasodilators in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Intensive Care Medicine*, 37(10), 1370–1382. <https://doi.org/10.1177/08850666221118271>
- Killingley, B., Mann, A. J., Kalinova, M., Boyers, A., Goonawardane, N., Zhou, J., Lindsell, K., Hare, S. S., Brown, J., Frise, R., Smith, E., Hopkins, C., Noulin, N., Löndt, B., Wilkinson, T., Harden, S., McShane, H., Baillet, M., Gilbert, A., ... Chiu, C. (2022). Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nature Medicine*, 28(5), 1031–1041. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01780-9>
- Kim, M.-C., Cui, C., Shin, K.-R., Bae, J.-Y., Kweon, O.-J., Lee, M.-K., Choi, S.-H., Jung, S.-Y., Park, M.-S., & Chung, J.-W. (2021). Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(7), 671–673. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2027040>
- Klok, F. A., Kruijff, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Klompas, M., Baker, M. A., & Rhee, C. (2020). Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12458>
- Kmietowicz, Z. (2020). Covid-19: Selected NHS patients will be treated with remdesivir. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 369, m2097. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2097>
- Kramer, A., Prinz, C., Fichtner, F., Fischer, A.-L., Thieme, V., Grundeis, F., Spagl, M., Seeber, C., Piechotta, V., Metzendorf, M.-I., Golinski, M., Moerer, O., Stephani, C., Mikolajewska, A., Kluge, S., Stegemann, M., Laudi, S., & Skoetz, N. (2022). Janus

- kinase inhibitors for the treatment of COVID-19. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD015209. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015209>
- Kucirka, L. M., Lauer, S. A., Laeyendecker, O., Boon, D., & Lessler, J. (2020). Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 262–267. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>
- Lamb, Y. N. (2020). Remdesivir: First Approval. *Drugs*, 80(13), 1355–1363. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01378-w>
- Lednicky, J. A., Lauzard, M., Fan, Z. H., Jutla, A., Tilly, T. B., Gangwar, M., Usmani, M., Shankar, S. N., Mohamed, K., Eiguren-Fernandez, A., Stephenson, C. J., Alam, M. M., Elbadry, M. A., Loeb, J. C., Subramaniam, K., Waltzek, T. B., Cherabuddi, K., Morris, J. G., & Wu, C.-Y. (2020). Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 100, 476–482. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.025>
- Lee, T. H., Junhao Lin, R., Lin, R. T. P., Barkham, T., Rao, P., Leo, Y.-S., Chien Lye, D., Young, B., & National Centre for Infectious Diseases COVID-19 Outbreak Research Team. (2020). Testing for SARS-CoV-2: Can We Stop at 2? *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), 2246–2248. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa459>
- Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, 7(6), e438–e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
- Lewnard, J. A., Liu, V. X., Jackson, M. L., Schmidt, M. A., Jewell, B. L., Flores, J. P., Jentz, C., Northrup, G. R., Mahmud, A., Reingold, A. L., Petersen, M., Jewell, N. P., Young, S., & Bellows, J. (2020). Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 369, m1923. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1923>
- Li, D., Jin, M., Bao, P., Zhao, W., & Zhang, S. (2020). Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*, 3(5), e208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
- Lieberman, J. A., Pepper, G., Naccache, S. N., Huang, M.-L., Jerome, K. R., & Greninger, A. L. (2020). Comparison of Commercially Available and Laboratory-Developed Assays for In Vitro Detection of SARS-CoV-2 in Clinical Laboratories. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(8). <https://doi.org/10.1128/JCM.00821-20>
- Lisboa Bastos, M., Tavaziva, G., Abidi, S. K., Campbell, J. R., Haraoui, L.-P., Johnston, J. C., Lan, Z., Law, S., MacLean, E., Trajman, A., Menzies, D., Benedetti, A., & Ahmad Khan, F. (2020). Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 370, m2516. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2516>
- Liu, Y., Ning, Z., Chen, Y., Guo, M., Liu, Y., Gali, N. K., Sun, L., Duan, Y., Cai, J., Westerdahl, D., Liu, X., Xu, K., Ho, K.-F., Kan, H., Fu, Q., & Lan, K. (2020). Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*, 582(7813), 557–560. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>



- Liu, Y., Yan, L.-M., Wan, L., Xiang, T.-X., Le, A., Liu, J.-M., Peiris, M., Poon, L. L. M., & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(6), 656–657. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
- Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2020). Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(7), 1504–1507. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
- Long, Q.-X., Liu, B.-Z., Deng, H.-J., Wu, G.-C., Deng, K., Chen, Y.-K., Liao, P., Qiu, J.-F., Lin, Y., Cai, X.-F., Wang, D.-Q., Hu, Y., Ren, J.-H., Tang, N., Xu, Y.-Y., Yu, L.-H., Mo, Z., Gong, F., Zhang, X.-L., ... Huang, A.-L. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6), 845–848. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- Long, Q.-X., Tang, X.-J., Shi, Q.-L., Li, Q., Deng, H.-J., Yuan, J., Hu, J.-L., Xu, W., Zhang, Y., Lv, F.-J., Su, K., Zhang, F., Gong, J., Wu, B., Liu, X.-M., Li, J.-J., Qiu, J.-F., Chen, J., & Huang, A.-L. (2020). Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, 26(8), 1200–1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Longobardo, A., Montanari, C., Shulman, R., Benhalim, S., Singer, M., & Arulkumaran, N. (2021). Inhaled nitric oxide minimally improves oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome. *British Journal of Anaesthesia*, 126(1), e44–e46. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.10.011>
- Lotz, C., Muellenbach, R. M., Meybohm, P., Mutlak, H., Lepper, P. M., Rolfes, C.-B., Peivandi, A., Stumpner, J., Kredel, M., Kranke, P., Torje, I., & Reyher, C. (2021). Effects of inhaled nitric oxide in COVID-19-induced ARDS - Is it worthwhile? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 65(5), 629–632. <https://doi.org/10.1111/aas.13757>
- Lu, J., Gu, J., Li, K., Xu, C., Su, W., Lai, Z., Zhou, D., Yu, C., Xu, B., & Yang, Z. (2020a). COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1628–1631. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Lu, J., Gu, J., Li, K., Xu, C., Su, W., Lai, Z., Zhou, D., Yu, C., Xu, B., & Yang, Z. (2020b). COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1628–1631. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Lumley, S. F., O'Donnell, D., Stoesser, N. E., Matthews, P. C., Howarth, A., Hatch, S. B., Marsden, B. D., Cox, S., James, T., Warren, F., Peck, L. J., Ritter, T. G., de Toledo, Z., Warren, L., Axten, D., Cornall, R. J., Jones, E. Y., Stuart, D. I., Screaton, G., ... Oxford University Hospitals Staff Testing Group. (2021). Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *The New England Journal of Medicine*, 384(6), 533–540. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034545>

- Lustig, Y., Keler, S., Kolodny, R., Ben-Tal, N., Atias-Varon, D., Shlush, E., Gerlic, M., Munitz, A., Doolman, R., Asraf, K., Shlush, L. I., & Vivante, A. (2021). Potential Antigenic Cross-reactivity Between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Dengue Viruses. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(7), e2444–e2449. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1207>
- Mack, C. D., DiFiori, J., Tai, C. G., Shiue, K. Y., Grad, Y. H., Anderson, D. J., Ho, D. D., Sims, L., LeMay, C., Mancell, J., & Maragakis, L. L. (2021). SARS-CoV-2 Transmission Risk Among National Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals With Positive Test Results After COVID-19 Recovery During the 2020 Regular and Postseason. *JAMA Internal Medicine*, 181(7), 960–966. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2114>
- Mack, C. D., Osterholm, M., Wasserman, E. B., Petruski-Ivleva, N., Anderson, D. J., Myers, E., Singh, N., Walton, P., Solomon, G., Hostler, C., Mancell, J., & Sills, A. (2021). Optimizing SARS-CoV-2 Surveillance in the United States: Insights From the National Football League Occupational Health Program. *Annals of Internal Medicine*, 174(8), 1081–1089. <https://doi.org/10.7326/M21-0319>
- Mancia, G., Rea, F., Ludergnani, M., Apolone, G., & Corrao, G. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2431–2440. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Mao, R., Qiu, Y., He, J.-S., Tan, J.-Y., Li, X.-H., Liang, J., Shen, J., Zhu, L.-R., Chen, Y., Iacucci, M., Ng, S. C., Ghosh, S., & Chen, M.-H. (2020). Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(7), 667–678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
- Marconi, V. C., Ramanan, A. v, de Bono, S., Kartman, C. E., Krishnan, V., Liao, R., Piruzeli, M. L. B., Goldman, J. D., Alatorre-Alexander, J., de Cassia Pellegrini, R., Estrada, V., Som, M., Cardoso, A., Chakladar, S., Crowe, B., Reis, P., Zhang, X., Adams, D. H., Ely, E. W., & COV-BARRIER Study Group. (2021). 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. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(12), 1407–1418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)
- Mariette, X., Hermine, O., Tharaux, P.-L., Resche-Rigon, M., Steg, P. G., Porcher, R., & Ravaud, P. (2021). Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 181(9), 1241–1243. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2209>
- Maskin, L. P., Bonelli, I., Olarte, G. L., Palizas, F., Velo, A. E., Lurbet, M. F., Lovazzano, P., Kotsias, S., Attie, S., Lopez Saubidet, I., Baredes, N. D., Setten, M., & Rodriguez, P. O. (2022). High- Versus Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Randomized Open-Label Clinical Trial. *Journal of Intensive Care Medicine*, 37(4), 491–499. <https://doi.org/10.1177/08850666211066799>
- Maslo, C., Friedland, R., Toubkin, M., Laubscher, A., Akaloo, T., & Kama, B. (2022a). Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the

- COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*, 327(6), 583–584. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868>
- Maslo, C., Friedland, R., Toubkin, M., Laubscher, A., Akaloo, T., & Kama, B. (2022b). Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*, 327(6), 583–584. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868>
- Mathews, K. S., Soh, H., Shaefi, S., Wang, W., Bose, S., Coca, S., Gupta, S., Hayek, S. S., Srivastava, A., Brenner, S. K., Radbel, J., Green, A., Sutherland, A., Leonberg-Yoo, A., Shehata, A., Schenck, E. J., Short, S. A. P., Hernán, M. A., Chan, L., ... STOP-COVID Investigators. (2021). Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure. *Critical Care Medicine*, 49(7), 1026–1037. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004938>
- McKay, S. L., Tobolowsky, F. A., Moritz, E. D., Hatfield, K. M., Bhatnagar, A., LaVoie, S. P., Jackson, D. A., Lecy, K. D., Bryant-Genevier, J., Campbell, D., Freeman, B., Gilbert, S. E., Folster, J. M., Medrzycki, M., Shewmaker, P. L., Bankamp, B., Radford, K. W., Anderson, R., Bowen, M. D., ... CDC Infection Prevention and Control Team and the CDC COVID-19 Surge Laboratory Group. (2021). Performance Evaluation of Serial SARS-CoV-2 Rapid Antigen Testing During a Nursing Home Outbreak. *Annals of Internal Medicine*, 174(7), 945–951. <https://doi.org/10.7326/M21-0422>
- McMahan, K., Giffin, V., Tostanoski, L. H., Chung, B., Siamatu, M., Suthar, M. S., Halfmann, P., Kawaoka, Y., Piedra-Mora, C., Jain, N., Ducat, S., Kar, S., Andersen, H., Lewis, M. G., Martinot, A. J., & Barouch, D. H. (2022). Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 omicron variant in hamsters. *Med (New York, N.Y.)*, 3(4), 262-268.e4. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.03.004>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, U. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Menni, C., Valdes, A. M., Polidori, L., Antonelli, M., Penamakuri, S., Nogal, A., Louca, P., May, A., Figueiredo, J. C., Hu, C., Molteni, E., Canas, L., Österdahl, M. F., Modat, M., Sudre, C. H., Fox, B., Hammers, A., Wolf, J., Capdevila, J., ... Spector, T. D. (2022). Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet (London, England)*, 399(10335), 1618–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0)
- Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., & Sax, P. E. (2021). Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of Internal Medicine*, 174(1), 69–79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
- Meyerowitz-Katz, G., & Merone, L. (2020). A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 101, 138–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1464>
- Miles, B. A., Schiff, B., Ganly, I., Ow, T., Cohen, E., Genden, E., Culliney, B., Mehrotra, B., Savona, S., Wong, R. J., Haigentz, M., Caruana, S., Givi, B., Patel, K., & Hu, K. (2020).

Tracheostomy during SARS-CoV-2 pandemic: Recommendations from the New York Head and Neck Society. *Head & Neck*, 42(6), 1282–1290.

<https://doi.org/10.1002/hed.26166>

Morawska, L., & Milton, D. K. (2020). It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), 2311–2313.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>

Mulchandani, R., Jones, H. E., Taylor-Phillips, S., Shute, J., Perry, K., Jamarani, S., Brooks, T., Charlett, A., Hickman, M., Oliver, I., Kaptoge, S., Danesh, J., di Angelantonio, E., Ades, A. E., Wyllie, D. H., & EDSAB-HOME and COMPARE Investigators. (2020). Accuracy of UK Rapid Test Consortium (UK-RTC) “AbC-19 Rapid Test” for detection of previous SARS-CoV-2 infection in key workers: test accuracy study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 371, m4262. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4262>

Munshi, L., del Sorbo, L., Adhikari, N. K. J., Hodgson, C. L., Wunsch, H., Meade, M. O., Uleryk, E., Mancebo, J., Pesenti, A., Ranieri, V. M., & Fan, E. (2017). Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement\_4), S280–S288.

<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-343OT>

Murthy, S., Archambault, P. M., Atique, A., Carrier, F. M., Cheng, M. P., Codan, C., Daneman, N., Dechert, W., Douglas, S., Fiest, K. M., Fowler, R., Goco, G., Gu, Y., Guerguerian, A.-M., Hall, R., Hsu, J. M., Joffe, A., Jovet, P., Kelly, L., ... SPRINT-SARI Canada Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. (n.d.). Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study. *CMAJ Open*, 9(1), E181–E188. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200250>

Murugesan, K., Jagannathan, P., Pham, T. D., Pandey, S., Bonilla, H. F., Jacobson, K., Parsonnet, J., Andrews, J. R., Weiskopf, D., Sette, A., Pinsky, B. A., Singh, U., & Banaei, N. (2021). Interferon- $\gamma$  Release Assay for Accurate Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 T-Cell Response. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(9), e3130–e3132. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1537>

Myers, L. C., Parodi, S. M., Escobar, G. J., & Liu, V. X. (2020). Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*, 323(21), 2195–2198. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7202>

Nalla, A. K., Casto, A. M., Huang, M.-L. W., Perchetti, G. A., Sampoleo, R., Shrestha, L., Wei, Y., Zhu, H., Jerome, K. R., & Greninger, A. L. (2020). Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(6). <https://doi.org/10.1128/JCM.00557-20>

National Health Service. (2021). *Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults)*.

National Institutes of Health. (2022). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. .

National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. (2020). Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark



- comparison. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(12), 1390–1400.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30634-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30634-4)
- NERVTAG meeting. (2021). *SARS-CoV-2 variant under investigation VUI-202012/01*.  
 NERVTAG/SPI-M. (2021). *Extraordinary meeting on SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (variant B.1.1.7)* .
- New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group. (2020). *ERVTAG meeting on SARS-CoV-2 variant under investigation VUI-202012/01* .
- Nguyen, N. T., Chinn, J., Nahmias, J., Yuen, S., Kirby, K. A., Hohmann, S., & Amin, A. (2021). Outcomes and Mortality Among Adults Hospitalized With COVID-19 at US Medical Centers. *JAMA Network Open*, 4(3), e210417.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0417>
- Nyberg, T., Ferguson, N. M., Nash, S. G., Webster, H. H., Flaxman, S., Andrews, N., Hinsley, W., Bernal, J. L., Kall, M., Bhatt, S., Blomquist, P., Zaidi, A., Volz, E., Aziz, N. A., Harman, K., Funk, S., Abbott, S., COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium, Hope, R., ... Thelwall, S. (2022). Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 399(10332), 1303–1312.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00462-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00462-7)
- Ong, S. W. X., Tan, Y. K., Chia, P. Y., Lee, T. H., Ng, O. T., Wong, M. S. Y., & Marimuthu, K. (2020). Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*, 323(16), 1610–1612.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>
- Paltiel, A. D., Zheng, A., & Walensky, R. P. (2020). Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States. *JAMA Network Open*, 3(7), e2016818.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16818>
- Pan, C., Chen, L., Lu, C., Zhang, W., Xia, J.-A., Sklar, M. C., Du, B., Brochard, L., & Qiu, H. (2020). Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(10), 1294–1297. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0527LE>
- Parikh, R., Wilson, C., Weinberg, J., Gavin, D., Murphy, J., & Reardon, C. C. (n.d.). Inhaled nitric oxide treatment in spontaneously breathing COVID-19 patients. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14, 1753466620933510.  
<https://doi.org/10.1177/1753466620933510>
- Patel, A., Jernigan, D. B., & 2019-nCoV CDC Response Team. (2020). Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(5), 140–146.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905e1>
- Patel, M. M., Thornburg, N. J., Stubblefield, W. B., Talbot, H. K., Coughlin, M. M., Feldstein, L. R., & Self, W. H. (2020). Change in Antibodies to SARS-CoV-2 Over 60 Days Among

- Health Care Personnel in Nashville, Tennessee. *JAMA*, 324(17), 1781–1782.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.18796>
- Pekosz, A., Parvu, V., Li, M., Andrews, J. C., Manabe, Y. C., Kodsi, S., Gary, D. S., Roger-Dalbert, C., Leitch, J., & Cooper, C. K. (2021). Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(9), e2861–e2866.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1706>
- Perlman, S. (2020). Another Decade, Another Coronavirus. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 760–762. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
- Perreault, J., Tremblay, T., Fournier, M.-J., Drouin, M., Beaudoin-Bussi eres, G., Pr evost, J., Lewin, A., B egin, P., Finzi, A., & Bazin, R. (2020). Waning of SARS-CoV-2 RBD antibodies in longitudinal convalescent plasma samples within 4 months after symptom onset. *Blood*, 136(22), 2588–2591.  
<https://doi.org/10.1182/blood.2020008367>
- Petridou, M., Sinakos, Z., & Vergoulas, G. (1988a). Effect of ascorbic acid on the hematopoiesis of patients with chronic renal failure receiving CAPD. *Nephron*, 49(2), 175–176. <https://doi.org/10.1159/000185051>
- Petridou, M., Sinakos, Z., & Vergoulas, G. (1988b). Effect of ascorbic acid on the hematopoiesis of patients with chronic renal failure receiving CAPD. *Nephron*, 49(2), 175–176. <https://doi.org/10.1159/000185051>
- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O’Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 369, m1966.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Pham, T. D., Huang, C., Wirz, O. F., R oltgen, K., Sahoo, M. K., Layon, A., Pandey, S., Fong, S. K., Boyd, S. D., & Pinsky, B. A. (2020). SARS-CoV-2 RNAemia in a Healthy Blood Donor 40 Days After Respiratory Illness Resolution. *Annals of Internal Medicine*, 173(10), 853–854. <https://doi.org/10.7326/L20-0725>
- Pray, I. W., Ford, L., Cole, D., Lee, C., Bigouette, J. P., Abedi, G. R., Bushman, D., Delahoy, M. J., Currie, D., Cherney, B., Kirby, M., Fajardo, G., Caudill, M., Langolf, K., Kahrs, J., Kelly, P., Pitts, C., Lim, A., Aulik, N., ... CDC COVID-19 Surge Laboratory Group. (2021). Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses - Wisconsin, September-October 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(5152), 1642–1647.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm695152a3>
- Prince-Guerra, J. L., Almendares, O., Nolen, L. D., Gunn, J. K. L., Dale, A. P., Buono, S. A., Deutsch-Feldman, M., Suppiah, S., Hao, L., Zeng, Y., Stevens, V. A., Knipe, K., Pompey, J., Atherstone, C., Bui, D. P., Powell, T., Tamin, A., Harcourt, J. L., Shewmaker, P. L., ... Bower, W. A. (2021). Evaluation of Abbott BinaxNOW Rapid Antigen Test for SARS-CoV-2 Infection at Two Community-Based Testing Sites - Pima County, Arizona, November 3-17, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(3), 100–105. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e3>

- Protti, A., Santini, A., Pennati, F., Chiurazzi, C., Cressoni, M., Ferrari, M., Iapichino, G. E., Carengo, L., Lanza, E., Picardo, G., Caironi, P., Aliverti, A., & Cecconi, M. (2022). Lung Response to a Higher Positive End-Expiratory Pressure in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Chest*, *161*(4), 979–988. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.10.012>
- Pulliam, J. R. C., van Schalkwyk, C., Govender, N., von Gottberg, A., Cohen, C., Groome, M. J., Dushoff, J., Mlisana, K., & Moultrie, H. (2022). Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science (New York, N.Y.)*, *376*(6593), eabn4947. <https://doi.org/10.1126/science.abn4947>
- Qu, J., Wu, C., Li, X., Zhang, G., Jiang, Z., Li, X., Zhu, Q., & Liu, L. (2020). Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(16), 2255–2258. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>
- Queen Elizabeth Hospital Birmingham COVID-19 airway team. (2020). Safety and 30-day outcomes of tracheostomy for COVID-19: a prospective observational cohort study. *British Journal of Anaesthesia*, *125*(6), 872–879. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.08.023>
- Rauch, J. N., Valois, E., Ponce-Rojas, J. C., Aralis, Z., Lach, R. S., Zappa, F., Audouard, M., Solley, S. C., Vaidya, C., Costello, M., Smith, H., Javanbakht, A., Malear, B., Polito, L., Comer, S., Arn, K., Kosik, K. S., Acosta-Alvear, D., Wilson, M. Z., ... Arias, C. (2021). Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Screening Using Reverse Transcriptase-Quantitative Polymerase Chain Reaction or CRISPR-Based Assays in Asymptomatic College Students. *JAMA Network Open*, *4*(2), e2037129. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37129>
- RECOVERY Collaborative Group. (2022). Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet (London, England)*, *400*(10349), 359–368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01109-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01109-6)
- RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., ... Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, *384*(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- REMAP-CAP Investigators, Gordon, A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh, F., Rowan, K. M., Nichol, A. D., Arabi, Y. M., Annane, D., Beane, A., van Bentum-Puijk, W., Berry, L. R., Bhimani, Z., Bonten, M. J. M., Bradbury, C. A., Brunkhorst, F. M., Buzgau, A., Cheng, A. C., Detry, M. A., Duffy, E. J., ... Derde, L. P. G. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, *384*(16), 1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-



- Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, *323*(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Rochwerg, B., Agarwal, A., Zeng, L., Leo, Y.-S., Appiah, J. A., Agoritsas, T., Bartoszko, J., Brignardello-Petersen, R., Ergan, B., Ge, L., Geduld, H., Gershengorn, H. B., Manai, H., Huang, M., Lamontagne, F., Kanda, S., Kawano-Dourado, L., Kurian, L., Kwizera, A., ... Guyatt, G. (2020). Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *370*, m2924. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2924>
- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., ... Sah, R. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *34*, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M. S., Cooper, N., Douglas, I. S., Savic, S., Youngstein, T., del Sorbo, L., Cubillo Gracian, A., de La Zerda, D. J., Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E., ... Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, *384*(16), 1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
- Saad, M., Kennedy, K. F., Imran, H., Louis, D. W., Shippey, E., Poppas, A., Wood, K. E., Abbott, J. D., & Aronow, H. D. (2021). Association Between COVID-19 Diagnosis and In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*, *326*(19), 1940–1952. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18890>
- Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D., Criner, G. J., Kaplan-Lewis, E., Baden, R., Pandit, L., Cameron, M. L., Garcia-Diaz, J., Chávez, V., Mekebebe-Reuter, M., Lima de Menezes, F., Shah, R., González-Lara, M. F., Assman, B., Freedman, J., & Mohan, S. v. (2021). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, *384*(1), 20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
- Salvarani, C., Dolci, G., Massari, M., Merlo, D. F., Cavuto, S., Savoldi, L., Bruzzi, P., Boni, F., Braglia, L., Turrà, C., Ballerini, P. F., Sciascia, R., Zammarchi, L., Para, O., Scotton, P. G., Inojosa, W. O., Ravagnani, V., Salerno, N. D., Sainaghi, P. P., ... RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. (2021). Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, *181*(1), 24–31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>
- Santarpia, J. L., Rivera, D. N., Herrera, V. L., Morwitzer, M. J., Creager, H. M., Santarpia, G. W., Crown, K. K., Brett-Major, D. M., Schnaubelt, E. R., Broadhurst, M. J., Lawler, J. v., Reid, S. P., & Lowe, J. J. (2020). Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Scientific Reports*, *10*(1), 12732. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69286-3>

- Schmidt, F., Muecksch, F., Weisblum, Y., da Silva, J., Bednarski, E., Cho, A., Wang, Z., Gaebler, C., Caskey, M., Nussenzweig, M. C., Hatzioannou, T., & Bieniasz, P. D. (2021a). Plasma neutralization properties of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *MedRxiv : The Preprint Server for Health Sciences*.  
<https://doi.org/10.1101/2021.12.12.21267646>
- Schmidt, F., Muecksch, F., Weisblum, Y., da Silva, J., Bednarski, E., Cho, A., Wang, Z., Gaebler, C., Caskey, M., Nussenzweig, M. C., Hatzioannou, T., & Bieniasz, P. D. (2021b). Plasma neutralization properties of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *MedRxiv : The Preprint Server for Health Sciences*.  
<https://doi.org/10.1101/2021.12.12.21267646>
- Self, W. H., Tenforde, M. W., Stubblefield, W. B., Feldstein, L. R., Steingrub, J. S., Shapiro, N. I., Ginde, A. A., Prekker, M. E., Brown, S. M., Peltan, I. D., Gong, M. N., Aboodi, M. S., Khan, A., Exline, M. C., Files, D. C., Gibbs, K. W., Lindsell, C. J., Rice, T. W., Jones, I. D., ... IVY Network. (2020). Decline in SARS-CoV-2 Antibodies After Mild Infection Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network - 12 States, April-August 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(47), 1762–1766. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6947a2>
- Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., Robertson, C., & Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. (2021). SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet (London, England)*, 397(10293), 2461–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)
- Shelhamer, M. C., Wesson, P. D., Solari, I. L., Jensen, D. L., Steele, W. A., Dimitrov, V. G., Kelly, J. D., Aziz, S., Gutierrez, V. P., Vittinghoff, E., Chung, K. K., Menon, V. P., Ambris, H. A., & Baxi, S. M. (2021a). Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(2), 241–252.  
<https://doi.org/10.1177/0885066620980399>
- Shelhamer, M. C., Wesson, P. D., Solari, I. L., Jensen, D. L., Steele, W. A., Dimitrov, V. G., Kelly, J. D., Aziz, S., Gutierrez, V. P., Vittinghoff, E., Chung, K. K., Menon, V. P., Ambris, H. A., & Baxi, S. M. (2021b). Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(2), 241–252.  
<https://doi.org/10.1177/0885066620980399>
- Shen, Y., Li, C., Dong, H., Wang, Z., Martinez, L., Sun, Z., Handel, A., Chen, Z., Chen, E., Ebell, M. H., Wang, F., Yi, B., Wang, H., Wang, X., Wang, A., Chen, B., Qi, Y., Liang, L., Li, Y., ... Xu, G. (2020). Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Internal Medicine*, 180(12), 1665–1671. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5225>
- Sheward, D. J., Kim, C., Ehling, R. A., Pankow, A., Castro Dopico, X., Dyrdak, R., Martin, D. P., Reddy, S. T., Dillner, J., Karlsson Hedestam, G. B., Albert, J., & Murrell, B. (2022). Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant: a cross-sectional study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 22(6), 813–820.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00129-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00129-3)

- Shiels, M. S., Haque, A. T., Haozous, E. A., Albert, P. S., Almeida, J. S., García-Closas, M., Nápoles, A. M., Pérez-Stable, E. J., Freedman, N. D., & Berrington de González, A. (2021). Racial and Ethnic Disparities in Excess Deaths During the COVID-19 Pandemic, March to December 2020. *Annals of Internal Medicine*, 174(12), 1693–1699. <https://doi.org/10.7326/M21-2134>
- Siemieniuk, R. A., Bartoszko, J. J., Zeraatkar, D., Kum, E., Qasim, A., Martinez, J. P. D., Izcovich, A., Lamontagne, F., Han, M. A., Agarwal, A., Agoritsas, T., Azab, M., Bravo, G., Chu, D. K., Couban, R., Devji, T., Escamilla, Z., Foroutan, F., Gao, Y., ... Brignardello-Petersen, R. (2020). Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 370, m2980. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
- Soni, A., Herbert, C., Lin, H., Pretz, C., Stamegna, P., Orwig, T., Wright, C., Tarrant, S., Behar, S., Suvarna, T., Schrader, S., Harman, E., Nowak, C., Kheterpal, V., Rao, L. v., Cashman, L., Orvek, E., Ayturk, D., Lazar, P., ... McManus, D. D. (2022). Performance of Screening for SARS-CoV-2 using Rapid Antigen Tests to Detect Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: findings from the Test Us at Home prospective cohort study. *MedRxiv : The Preprint Server for Health Sciences*. <https://doi.org/10.1101/2022.08.05.22278466>
- Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., Arribas López, J. R., Cattelan, A. M., Soriano Viladomiu, A., Ogbuagu, O., Malhotra, P., Mullane, K. M., Castagna, A., Chai, L. Y. A., Roestenberg, M., Tsang, O. T. Y., Bernasconi, E., le Turnier, P., Chang, S.-C., SenGupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., ... GS-US-540-5774 Investigators. (2020). Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(11), 1048–1057. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
- Stadnytskyi, V., Bax, C. E., Bax, A., & Anfinrud, P. (2020). The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(22), 11875–11877. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>
- Stebbing, J., Sánchez Nievas, G., Falcone, M., Youhanna, S., Richardson, P., Ottaviani, S., Shen, J. X., Sommerauer, C., Tiseo, G., Ghiadoni, L., Viridis, A., Monzani, F., Rizos, L. R., Forfori, F., Avendaño Céspedes, A., de Marco, S., Carrozzi, L., Lena, F., Sánchez-Jurado, P. M., ... Lauschke, V. M. (2021). JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Science Advances*, 7(1). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe4724>
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., el Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020a). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(24), 759–765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., el Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020b). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(24), 759–765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>

- Stone, J. H., Frigault, M. J., Serling-Boyd, N. J., Fernandes, A. D., Harvey, L., Foulkes, A. S., Horick, N. K., Healy, B. C., Shah, R., Bensaci, A. M., Woolley, A. E., Nikiforow, S., Lin, N., Sagar, M., Schrager, H., Huckins, D. S., Axelrod, M., Pincus, M. D., Fleisher, J., ... BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. (2020). Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, *383*(24), 2333–2344. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
- Stringhini, S., Wisniak, A., Piumatti, G., Azman, A. S., Lauer, S. A., Baysson, H., de Ridder, D., Petrovic, D., Schrempft, S., Marcus, K., Yerly, S., Arm Vernez, I., Keiser, O., Hurst, S., Posfay-Barbe, K. M., Trono, D., Pittet, D., Gétaz, L., Chappuis, F., ... Guessous, I. (2020). Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet (London, England)*, *396*(10247), 313–319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)
- Struyf, T., Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeflang, M. M., Spijker, R., Hooft, L., Emperador, D., Domen, J., Tans, A., Janssens, S., Wickramasinghe, D., Lannoy, V., Horn, S. R. A., van den Bruel, A., & Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. (2022). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *5*, CD013665. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013665.pub3>
- Suleyman, G., Fadel, R. A., Malette, K. M., Hammond, C., Abdulla, H., Entz, A., Demertzis, Z., Hanna, Z., Failla, A., Dagher, C., Chaudhry, Z., Vahia, A., Abreu Lanfranco, O., Ramesh, M., Zervos, M. J., Alangaden, G., Miller, J., & Brar, I. (2020). Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Network Open*, *3*(6), e2012270. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>
- Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., Worlock, K. B., Yoshida, M., & Barnes, J. L. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, *26*(5), 681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>
- Taboada, M., Rodríguez, N., Varela, P. M., Rodríguez, M. T., Abelleira, R., González, A., Casal, A., Díaz Peromingo, J. A., Lama, A., Domínguez, M. J., Rábade, C., Páez, E. M., Riveiro, V., Pernas, H., Beceiro, M. D. C., Caruezo, V., Naveira, A., Cariñena, A., Cabaleiro, T., ... Álvarez-Escudero, J. (2022). Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. *The European Respiratory Journal*, *60*(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.02518-2021>
- Takashita, E., Kinoshita, N., Yamayoshi, S., Sakai-Tagawa, Y., Fujisaki, S., Ito, M., Iwatsuki-Horimoto, K., Halfmann, P., Watanabe, S., Maeda, K., Imai, M., Mitsuya, H., Ohmagari, N., Takeda, M., Hasegawa, H., & Kawaoka, Y. (2022). Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *The New England Journal of Medicine*, *386*(15), 1475–1477. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2201933>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.



- Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Tavazzi, G., Pozzi, M., Mongodi, S., Dammassa, V., Romito, G., & Mojoli, F. (2020). Inhaled nitric oxide in patients admitted to intensive care unit with COVID-19 pneumonia. *Critical Care (London, England)*, 24(1), 508. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03222-9>
- Tegally, H., Moir, M., Everatt, J., Giovanetti, M., Scheepers, C., Wilkinson, E., Subramoney, K., Makatini, Z., Moyo, S., Amoako, D. G., Baxter, C., Althaus, C. L., Anyaneji, U. J., Kekana, D., Viana, R., Giandhari, J., Lessells, R. J., Maponga, T., Maruapula, D., ... de Oliveira, T. (2022). Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nature Medicine*, 28(9), 1785–1790. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01911-2>
- Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., Iranzadeh, A., Fonseca, V., Giandhari, J., Doolabh, D., Pillay, S., San, E. J., Msomi, N., Mlisana, K., von Gottberg, A., Walaza, S., Allam, M., Ismail, A., Mohale, T., Glass, A. J., Engelbrecht, S., van Zyl, G., ... de Oliveira, T. (2021). Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*, 592(7854), 438–443. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9>
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Thakare, S., Gandhi, C., Modi, T., Bose, S., Deb, S., Saxena, N., Katyal, A., Patil, A., Patil, S., Pajai, A., Bajpai, D., & Jamale, T. (2021). Safety of Remdesivir in Patients With Acute Kidney Injury or CKD. *Kidney International Reports*, 6(1), 206–210. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.005>
- The National Institute for Communicable Diseases, S. Africa. (2021). *Frequently asked questions for the B.1.1.529 mutated SARS-CoV-2 lineage in South Africa*.
- To, K. K.-W., Tsang, O. T.-Y., Leung, W.-S., Tam, A. R., Wu, T.-C., Lung, D. C., Yip, C. C.-Y., Cai, J.-P., Chan, J. M.-C., Chik, T. S.-H., Lau, D. P.-L., Choi, C. Y.-C., Chen, L.-L., Chan, W.-M., Chan, K.-H., Ip, J. D., Ng, A. C.-K., Poon, R. W.-S., Luo, C.-T., ... Yuen, K.-Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(5), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Tomazini, B. M., Maia, I. S., Cavalcanti, A. B., Berwanger, O., Rosa, R. G., Veiga, V. C., Avezum, A., Lopes, R. D., Bueno, F. R., Silva, M. V. A. O., Baldassare, F. P., Costa, E. L. v, Moura, R. A. B., Honorato, M. O., Costa, A. N., Damiani, L. P., Lisboa, T., Kawano-Dourado, L., Zampieri, F. G., ... COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. (2020). Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(13), 1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
- Tostmann, A., Bradley, J., Bousema, T., Yiek, W.-K., Holwerda, M., Bleeker-Rovers, C., ten Oever, J., Meijer, C., Rahamat-Langendoen, J., Hopman, J., van der Geest-Blankert, N.,

- & Wertheim, H. (2020). Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveillance : Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 25(16). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508>
- Touafchia, A., Bagheri, H., Carrié, D., Durrieu, G., Sommet, A., Chouchana, L., & Montastruc, F. (2021). Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.013>
- Tsang, N. N. Y., So, H. C., Ng, K. Y., Cowling, B. J., Leung, G. M., & Ip, D. K. M. (2021). Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 21(9), 1233–1245. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00146-8)
- Turri-Zanoni, M., Battaglia, P., Czaczkes, C., Pelosi, P., Castelnuovo, P., & Cabrini, L. (2020). Elective Tracheostomy During Mechanical Ventilation in Patients Affected by COVID-19: Preliminary Case Series From Lombardy, Italy. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 163(1), 135–137. <https://doi.org/10.1177/0194599820928963>
- Twohig, K. A., Nyberg, T., Zaidi, A., Thelwall, S., Sinnathamby, M. A., Aliabadi, S., Seaman, S. R., Harris, R. J., Hope, R., Lopez-Bernal, J., Gallagher, E., Charlett, A., de Angelis, D., Presanis, A. M., Dabrera, G., & COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. (2022). Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 22(1), 35–42. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8)
- UK Government press release. (2020). *World first coronavirus treatment approved for NHS use by government*.
- UK Health Security Agency. (2022). *RS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 43*.
- Ulloa, A. C., Buchan, S. A., Daneman, N., & Brown, K. A. (2022). Estimates of SARS-CoV-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada. *JAMA*, 327(13), 1286–1288. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.2274>
- Update to living systematic review on drug treatments for covid-19. (2022). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 378, o1717. <https://doi.org/10.1136/bmj.o1717>
- US FDA. (2022). *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First COVID-19 Diagnostic Test Using Breath Samples*.
- van de Veerdonk, F. L., Netea, M. G., van Deuren, M., van der Meer, J. W., de Mast, Q., Brüggemann, R. J., & van der Hoeven, H. (2020). Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *ELife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.57555>
- Verma, A. A., Hora, T., Jung, H. Y., Fralick, M., Malecki, S. L., Lapointe-Shaw, L., Weinerman, A., Tang, T., Kwan, J. L., Liu, J. J., Rawal, S., Chan, T. C. Y., Cheung, A. M., Rosella, L. C., Ghassemi, M., Herridge, M., Mamdani, M., & Razak, F. (2021).



Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 193(12), E410–E418.

<https://doi.org/10.1503/cmaj.202795>

- Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., O'Toole, Á., Amato, R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison, I., Jackson, B., Ariani, C. v, Boyd, O., Loman, N. J., McCrone, J. T., Gonçalves, S., ... Ferguson, N. M. (2021). Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*, 593(7858), 266–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x>
- Wagner, C., Griesel, M., Mikolajewska, A., Mueller, A., Nothacker, M., Kley, K., Metzendorf, M.-I., Fischer, A.-L., Kopp, M., Stegemann, M., Skoetz, N., & Fichtner, F. (2021). Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD014963. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963>
- Wajnberg, A., Amanat, F., Firpo, A., Altman, D. R., Bailey, M. J., Mansour, M., McMahon, M., Meade, P., Mendu, D. R., Muellers, K., Stadlbauer, D., Stone, K., Strohmeier, S., Simon, V., Aberg, J., Reich, D. L., Krammer, F., & Cordon-Cardo, C. (2020). Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science (New York, N.Y.)*, 370(6521), 1227–1230. <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, Q., Guo, Y., Iketani, S., Nair, M. S., Li, Z., Mohri, H., Wang, M., Yu, J., Bowen, A. D., Chang, J. Y., Shah, J. G., Nguyen, N., Chen, Z., Meyers, K., Yin, M. T., Sobieszczyk, M. E., Sheng, Z., Huang, Y., Liu, L., & Ho, D. D. (2022). Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature*, 608(7923), 603–608. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05053-w>
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020a). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 323(18), 1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020b). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 323(18), 1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020c). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 323(18), 1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wang, X., Guo, X., Xin, Q., Pan, Y., Hu, Y., Li, J., Chu, Y., Feng, Y., & Wang, Q. (2020). Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(10), 2688–2694. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721>
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., ... Wang, C.

- (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 395(10236), 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- Ward, I. L., Bermingham, C., Ayoubkhani, D., Gethings, O. J., Pouwels, K. B., Yates, T., Khunti, K., Hippisley-Cox, J., Banerjee, A., Walker, A. S., & Nafilyan, V. (2022). Risk of covid-19 related deaths for SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) compared with delta (B.1.617.2): retrospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 378, e070695. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070695>
- Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., & Pittet, M. J. (2020). COVID-19 diagnostics in context. *Science Translational Medicine*, 12(546). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc1931>
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari, M., Vale, C. L., Godolphin, P. J., Fisher, D., Higgins, J. P. T., Spiga, F., Savovic, J., Tierney, J., Baron, G., Benbenishty, J. S., Berry, L. R., Broman, N., Cavalcanti, A. B., Colman, R., de Buyser, S. L., Derde, L. P. G., Domingo, P., Omar, S. F., ... Sterne, J. A. C. (2021). Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, 326(6), 499–518. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330>
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne, J. A. C., Murthy, S., Diaz, J. v, Slutsky, A. S., Villar, J., Angus, D. C., Annane, D., Azevedo, L. C. P., Berwanger, O., Cavalcanti, A. B., Dequin, P.-F., Du, B., Emberson, J., Fisher, D., Giraudeau, B., Gordon, A. C., Granholm, A., Green, C., ... Marshall, J. C. (2020). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, 324(13), 1330–1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan, H., Peto, R., Henao-Restrepo, A.-M., Preziosi, M.-P., Sathiyamoorthy, V., Abdool Karim, Q., Alejandria, M. M., Hernández García, C., Kieny, M.-P., Malekzadeh, R., Murthy, S., Reddy, K. S., Roses Periago, M., Abi Hanna, P., Ader, F., Al-Bader, A. M., Alhasawi, A., Allum, E., ... Swaminathan, S. (2021). Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *The New England Journal of Medicine*, 384(6), 497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
- WHO-China Joint Mission. (2020). *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019)*. .
- Wibmer, C. K., Ayres, F., Hermanus, T., Madzivhandila, M., Kgagudi, P., Oosthuysen, B., Lambson, B. E., de Oliveira, T., Vermeulen, M., van der Berg, K., Rossouw, T., Boswell, M., Ueckermann, V., Meiring, S., von Gottberg, A., Cohen, C., Morris, L., Bhiman, J. N., & Moore, P. L. (2021). SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nature Medicine*, 27(4), 622–625. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01285-x>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020a). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, 324(8), 782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

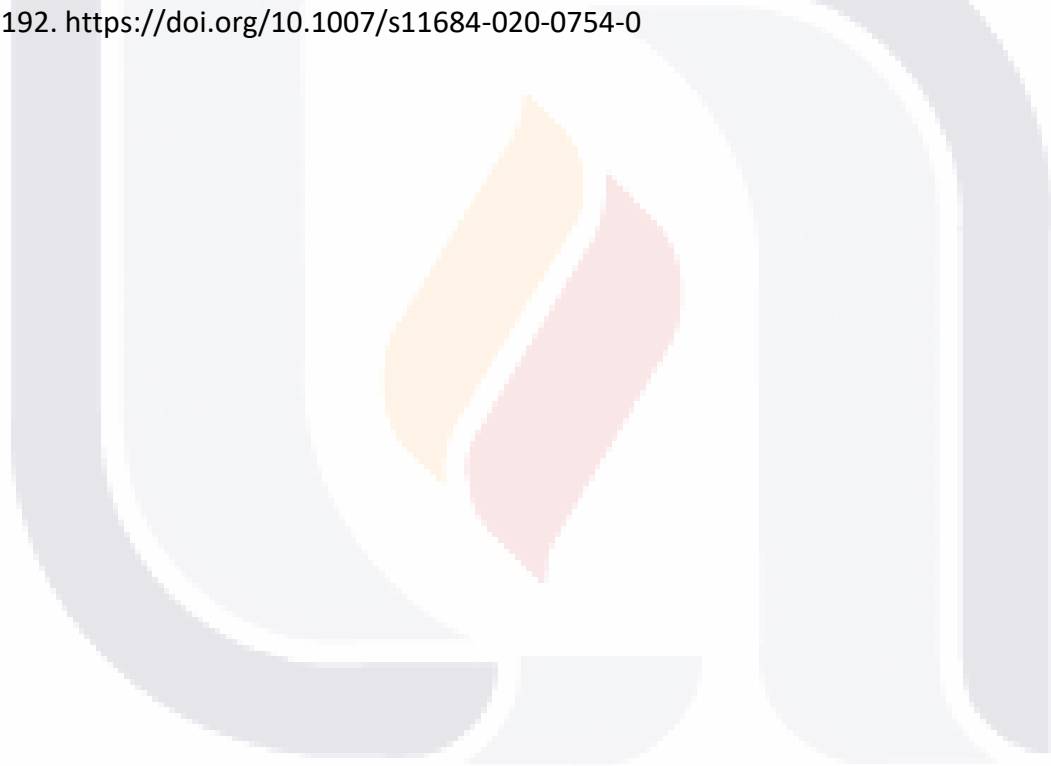
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020b). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, *324*(8), 782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020c). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, *324*(8), 782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Wolfe, C. R., Tomashek, K. M., Patterson, T. F., Gomez, C. A., Marconi, V. C., Jain, M. K., Yang, O. O., Paules, C. I., Palacios, G. M. R., Grossberg, R., Harkins, M. S., Mularski, R. A., Erdmann, N., Sandkovsky, U., Almasri, E., Pineda, J. R., Dretler, A. W., de Castilla, D. L., Branche, A. R., ... ACTT-4 Study Group. (2022). Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*, *10*(9), 888–899. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00088-1)
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020a). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, *581*(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020b). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, *581*(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020c). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, *581*(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020d). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, *581*(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wolter, N., Jassat, W., Walaza, S., Welch, R., Moultrie, H., Groome, M., Amoako, D. G., Everatt, J., Bhiman, J. N., Scheepers, C., Tebeila, N., Chiwandire, N., du Plessis, M., Govender, N., Ismail, A., Glass, A., Mlisana, K., Stevens, W., Treurnicht, F. K., ... Cohen, C. (2022). Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet (London, England)*, *399*(10323), 437–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00017-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00017-4)
- Wongtangman, K., Santer, P., Wachtendorf, L. J., Azimaraghi, O., Baedorf Kassis, E., Teja, B., Murugappan, K. R., Siddiqui, S., Eikermann, M., & SICU Optimal Mobilization Team (SOMT) Group. (2021). Association of Sedation, Coma, and In-Hospital Mortality in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Acute

- Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine*, 49(9), 1524–1534. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000503>
- Woolf, S. H., Chapman, D. A., Sabo, R. T., & Zimmerman, E. B. (2021). Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5199>
- World Health Organization. (2020a). *Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV*.
- World Health Organization. (2020b). *Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions*.
- World Health Organization. (2020). *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance*.
- World Health Organization. (2021). *Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant*.
- World Health Organization. (2022). *Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance*.
- Wu, K., Werner, A. P., Moliva, J. I., Koch, M., Choi, A., Stewart-Jones, G. B. E., Bennett, H., Boyoglu-Barnum, S., Shi, W., Graham, B. S., Carfi, A., Corbett, K. S., Seder, R. A., & Edwards, D. K. (2021). mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv : The Preprint Server for Biology*. <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020a). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020b). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiao, F., Sun, J., Xu, Y., Li, F., Huang, X., Li, H., Zhao, J., Huang, J., & Zhao, J. (2020). Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerging Infectious Diseases*, 26(8), 1920–1922. <https://doi.org/10.3201/eid2608.200681>
- Xie, X., Liu, Y., Liu, J., Zhang, X., Zou, J., Fontes-Garfias, C. R., Xia, H., Swanson, K. A., Cutler, M., Cooper, D., Menachery, V. D., Weaver, S. C., Dormitzer, P. R., & Shi, P.-Y. (2021). Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nature Medicine*, 27(4), 620–621. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01270-4>
- Xie, Y., Bowe, B., Maddukuri, G., & Al-Aly, Z. (2020). Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 371, m4677. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4677>
- Xu, D., Zhou, F., Sun, W., Chen, L., Lan, L., Li, H., Xiao, F., Li, Y., Kolachalama, V. B., Li, Y., Wang, X., & Xu, H. (2021). Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(1), 68–75. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1085>



- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F.-S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(4), 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, *8*(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Yu, F., Yan, L., Wang, N., Yang, S., Wang, L., Tang, Y., Gao, G., Wang, S., Ma, C., Xie, R., Wang, F., Tan, C., Zhu, L., Guo, Y., & Zhang, F. (2020). Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(15), 793–798. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>
- Zhang, G., Nie, S., Zhang, Z., & Zhang, Z. (2020). Longitudinal Change of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in Patients with Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*, *222*(2), 183–188. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa229>
- Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., Wang, X., Yuan, J., Li, T., Li, J., Qian, S., Hong, C., Wang, F., Liu, Y., Wang, Z., He, Q., Li, Z., He, B., Zhang, T., ... Zhang, Z. (2020). Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(16), 2027–2034. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
- Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., Xie, G., Lin, S., Wang, R., Yang, X., Chen, W., Wang, Q., Zhang, D., Liu, Y., Gong, R., Ma, Z., Lu, S., Xiao, Y., Gu, Y., ... Liang, T. (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *369*, m1443. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>
- Zhou, J., Otter, J. A., Price, J. R., Cimpeanu, C., Meno Garcia, D., Kinross, J., Boshier, P. R., Mason, S., Bolt, F., Holmes, A. H., & Barclay, W. S. (2021). Investigating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Surface and Air Contamination in an Acute Healthcare Setting During the Peak of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in London. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *73*(7), e1870–e1877. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa905>
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A

- Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Ziehr, D. R., Alladina, J., Petri, C. R., Maley, J. H., Moskowitz, A., Medoff, B. D., Hibbert, K. A., Thompson, B. T., & Hardin, C. C. (2020). Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(12), 1560–1564. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1163LE>
- Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H.-L., Peiris, M., & Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177–1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>





**ANEXOS**

*ANEXO A HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS*

Variante	Valor
Expediente número	
Nombre	
Fecha de ingreso hospitalaria	
Fecha de ingreso piso covid	
Fecha de intubacion	
Fecha de desvinculacion de la ventilacion mecanica	
Fecha de egreso	
Dias de estancia hospitalaria días hasta la desvinculación de la ventilación mecanica	
Estrategia de pronóstico pronóstico extendido (1) pronóstico estándar (0)	
Defunción si (1), no (0)	
Expediente	
Días de síntomas	
Tiempo que tardó en acudir al hospital	
Días de intubación y egreso	
Tiempo de ingreso a intubación	
EXPEDIENTE NÚMERO	
EDAD	
FEMENINO	
MASCULINO	
INMUNIZACION OPTIMA SI (1), NO(0)	
TRAQUEOSTOMIA SI (1), NO(0)	
DEFUNCIÓN SI (1), NO (0)	
DIAGNÓSTICO DE DEFUNCIÓN	
DM SI (1), NO (0)	
HAS SI (1), NO (0)	

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (1), NO (0)	
ENFERMEDAD PULMONAR SI (1), NO (0)	
3ENFERMEDAD RENAL CRONICA SI (1), NO (0)	
TABAQUISMO SI (1), NO (0)	
OTRAS	
PESO	
TALLA	
IMC	
RT- PCR O PRUEBA POSITIVA SI(1), NO(0)	
CORADS 1	
CORADS 2	
CORADS 3	
CORADS 4	
CORADS 5	
CORADS 6	
SATURACIÓN	
FIO2	
Sa/Fi	
FR	
TEMPERATURA	
TENSION ARTERIAL SISTOLICA	
TENSION ARETRIAL DIASTOLICA	
TENSION ATERIAL MEDIA	
FC	
DISPOSITIVO DE OXIGENO AL INGRESO	
PH GASOMETRIA INICIAL	
GASOMETRIA INICIAL pCO2	
GASOMETRIA INICIAL pO2	
GASOMETRIA INICIAL HCO3	
GASOMETRIA INICIAL LACTATO	

GASOMETRIA INICIAL SATURACIÓN	
GASOMETRIA INICIAL FIO2	
GASOMETRIA INICIAL	
Pa/Fi PH GASOMETRIA A LOS 5 DÍAS.	
GASOMETRIA A LOS 5 DÍAS Pco2	
GASOMETRIA A LOS 5 DÍAS pO2	
GASOMETRIA A LOS 5 DÍAS HCO3	
GASOMETRIA A LOS 5 DÍAS LACTATO	
GASOMETRIA A LOS 5 DÍAS SATURACIÓN GASOMETRIA A LOS 5 DÍAS FIO2	
GASOMETRIA A LOS 5 DÍAS Pa/Fi	
MEJORIA DEL INDICE DE OXIGENACIÓN PORCENTAJE DE MEJORIA O CAMBIO	
SDR SÍ (1), NO (0).	
FERRITINA	
DÍMERO D	
FIBRINÓGENO	
TROPONINA I	
LEUCOCITOS	
LINFOCITOS	
NEUTROFILOS	
INDICE L/N	
HEMOGLOBINA	
PLAQUETAS	
PCR	
PROCALCITONINA	
TP	
TTP	
INR	
GLUCOSA	

BUN	
UREA Cr	
INDICE BUN/CR	
SODIO	
POTASIO	
CLORO	
FOSFORO	
MAGNESIO	
CALCIO	
ALBUMINA	
GGT	
TGO	
TGP	
FA	
DHL	
BT	
BD	
BI	
TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN RENAL SI(1), NO(0).	
COMPLICACIONES SI(1), NO(0).	
NEUMONIA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	
MICROORGANISMO AISLADO	
INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS SI(1), NO(0).	
MICROORGANISMO AISLADO EN IVU	
TROMBOEMBOLIA PULMONAR SI (1), NO (0).	
CETOACIDOSIS DIABETICA SI (1), NO (0).	
OTRAS	
CUAL	

ANEXO B CHECK LIT PRONO

ANEXO 1: CUIDADOS EN LA MANTECIÓN DE LA POSICIÓN PRONO		
CUIDADOS	FRECUENCIA	CHECK
1. Realizar aseo ocular y liberar zonas de apoyo ocular, para evitar úlceras corneales.	C/6 hrs.	
2. Realizar aseo bucal y aspiración de secreciones bucales.	C/4 hrs.	
3. Realizar aspiración de secreciones porTOT.	C/ 12 hr. y SOS	
4. Chequear presión de cuff de TOT.	C/12 hrs. Y SOS	
5. Mantener fijación de TOT limpia y seca.	C/12 hrs. Y SOS	
6. Cambio de posición (Lateralizar derecha /izquierda)	C/2 hrs.	
7. Aplicar crema hidratante en zonas de apoyo.	C/ 24 hrs.	
8. Aplicar crema lubricante en talones y zonas de apoyo.	C/ 12 hrs.	
9. Cuidados de sonda Foley: Aseo Genital y rotación de sonda.	C/8 hrs.	

ANEXO 2: CAMBIOS DE LATE RALI DAD EN PRONO		
CUIDADOS	CHECK	
1. Reunir equipo de al menos 3 personas.(Dependiendo IMCdel paciente).		
2. Retirar almohadas 1 y 2.		
3. Dejaral paciente en posición neutra.		
4. Elevar hombro y cabeza del paciente (3 personas).		
5. Girar la cabeza y TOT en direccón al cambio de posidón (Izquierda o derecha).		
6. Poner cojín en "C" elevando hombros y cabeza nuevamente.		
7. Lateralizar con almohada 1 al paciente.		
8. Elevar extremidad superior (frente al rostro) e inferior ipsilateral al brazo, dejar almohada 2.		

RECOMENDACIONES PREVIOS PARA SUPINAR		
CUIDADOS	CHECK	
1. Reunir a equipo de al menos 5 personas.		
1. Asegurar firme fijación de accesos venosos centrales y periféricos.		
2. Asegurar fijación de línea arterial.		
3. Ubicar BICal lado contrario al giro del paciente.		
4. Retirar BICque no sean impresndibles.		
5. Retirar electrodos de la espalda para después ubicarlos en el tórax una vez supinado el paciente.		
6. Mantener monitorización con saturometría, capnografía y línea arterial idealmente.		
7. Pinzar sonda Foley y dejar recolector de orina sobre la cama.		
8. Chequear freno de la cama.		

CUIDADOS PARA SUPINAR EN 7 PASOS.		
CUIDADOS	CHECK	
1. Retirar cojín en "c" y almohadas 1 y 2.		
2. Dejar al paciente en posición neutra.		
3. Dirigir movimiento de acuerdo a lateralización de la cabeza de la paciente (Izq. o Der.).		
4. Chequear que tubuladuras y bajadas de suero estén libres de tracción. <b>* Colocar sabanilla para recibir al paciente.</b>		
5. Mover al borde más distal de la cama contrario al giro del paciente, SIEMPRE asegurando vía aérea.		
6. SUPINAR suavemente al paciente cuidado accesos venosos.		
7. Volver a monitorizar y acomodar al paciente. <b>*Bajar recolector de orina y despinzar sonda Foley. ^Controlar gases arteriales posterior a estabilizar al paciente.</b>		

ANEXO 3: CREACIÓN DEL COJÍN EN "C"



1. Apósito de 50 x 40 cm.
2. Venda elástica.
3. Cinta de algodón

Enrollar apósito de 50 x 40 cm. con la cinta en su interior quedando visibles extremos de la cinta a cada lado, luego envolver con venda gasa y fijar con tela, finalmente anudar para unir extremos y dar forma de "c".

\*SNE sonda nasointestinal \* NE nutrición enteral \*DVA drogas vasoactivas \*TOT tubo orotraqueal \*BIC bombas de infusión continua \*ITU infección del tracto urinario \*VM ventilador mecánico \*BNM Bloqueo neuromuscular \*GSA gases arteriales \*Rx radiografía.

una persona exclusiva para la movilización.

ANEXO C CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL  
PROYECTO**

**Posición prono por 72 horas contra posición prono estándar para manejo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa debida a neumonía viral por COVID-19, ensayo clínico controlado**

**FECHA DE PREPARACIÓN: 19/06/2020      VERSIÓN: 1.0**

**Investigador principal:** Samuel Dueñas Campos.

**Dirección del investigador:** Servicio de Medicina Interna, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Av. Gómez Morin S/N, Colonia, La Estación-La Alameda, Aguascalientes, Aguascalientes.

**Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias):**

449 195 6670/ Emergencias: 449 415 9931

**Investigadores participantes:** Jaime Froylán Rojas Terán Heysell Octavio Santos Barrera Daniel Hernández Palacios, Kevin Daniel Contreras, Isis Alejandro Velázquez Ramírez, Marco Cabrera, Miguel Ángel Galindo, Samuel Dueñas Campos

**Nombre del patrocinador del estudio:** No aplica.

**Dirección del patrocinador:** No aplica.

**Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación:** Version 1.0, 07/04/2021.

**INTRODUCCIÓN:**

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.



Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

**Procedimiento para dar su consentimiento:** Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.

IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.

X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

### **INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Estimado Sr(a). \_\_\_\_\_

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo:

**Evaluar si la posición prono durante 72 horas es superior a la posición prono estándar (16 – 24 horas) en cuanto a la desvinculación de la ventilación mecánica invasiva así como la mejora de los índices de oxigenación al 5° día.**

La duración del estudio es:

**90 días.**

El número aproximado de participantes será:

**100 personas.**

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

**> 18 años de edad, con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo ( $p/f < 150$ ,  $FiO_2 > 0.6$ ,  $PEEP > 5$  cmH<sub>2</sub>O) por neumonía viral por COVID-19, con menos de 36 horas bajo ventilación mecánica invasiva.**

### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

**Su participación en el estudio consiste en:** Una vez aceptado participar en el protocolo, se procederá a aleatorizar en uno de los dos grupos, se realizará movilización a posición prono (que es el tratamiento indicado) y se corroborará con gasometría arterial a la hora de la posición prono (para verificar criterios de exclusión), se utiliza camas estándar de terapia intensiva en todos los casos, ventilación mecánica invasiva con metas de protección alveolar (volumen corriente  $< 6$  mL/kg,  $P_{plat} < 30$  cmH<sub>2</sub>O,  $P_{máx} < 35$  cmH<sub>2</sub>O,  $PD < 18$  cmH<sub>2</sub>O,  $FR < 35$ /minuto), sedación y analgesia óptima. Dependiendo del grupo en que se encuentre podría encontrarse en 16 – 24 horas consecutivas en posición prono o 72 horas de posición prono.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de:

**Movilización a posición prono.**

**Ventilación mecánica dinámica a la protección alveolar.**

**Cuidados propios y cambio de posición de la persona en posición prono.**

Las responsabilidades de los participantes incluyen:

**No aplica.**

#### **RIESGOS E INCONVENIENTES**

Propios de la situación clínica:

**Por definición, las personas que se incluyen para aleatorización en este protocolo se encuentran en un alto riesgo de mortalidad (cercana al 50%) en las mejores series. Se encuentra con al menos una falla orgánica severa que pone en riesgo la vida, existe riesgo elevado de eventos cardiovasculares mayores (arritmias potencialmente mortales, trombosis, choque).**

Propios de la posición prono:

**Extubación no planeada, edema facial, úlceras por presión en cara y pecho.**

#### **BENEFICIOS POTENCIALES**

Mejoría de falla respiratoria.

#### **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

El procedimiento no implica cambios en los costos de hospitalización.

#### **COMPENSACION**

Si sufre lesiones como resultado directo del tratamiento (en este caso las úlceras por presión) se realizará manejo médico por parte del equipo y se lidiará con todas las situaciones adversas que puedan surgir como parte del manejo dinámico.

#### **ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:**

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verían afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

#### **POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:**

No aplica.

#### **ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:**

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio:

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses. Se tendrá resguardo de la evidencia del estudio por 15 años.

#### **PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:**

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio

al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si: **usted tiene RT PCR para COVID-19 negativa, si no se completa los cuestionarios a realizar o si decide participar en otro estudio.**

El estudio puede ser terminado en forma prematura si **llegara a presentar reacción adversa a la administración del fármaco.**

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: **mantener la comunicación para valoración de parte de nuestro personal.**

### ***CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN***

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de ética.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

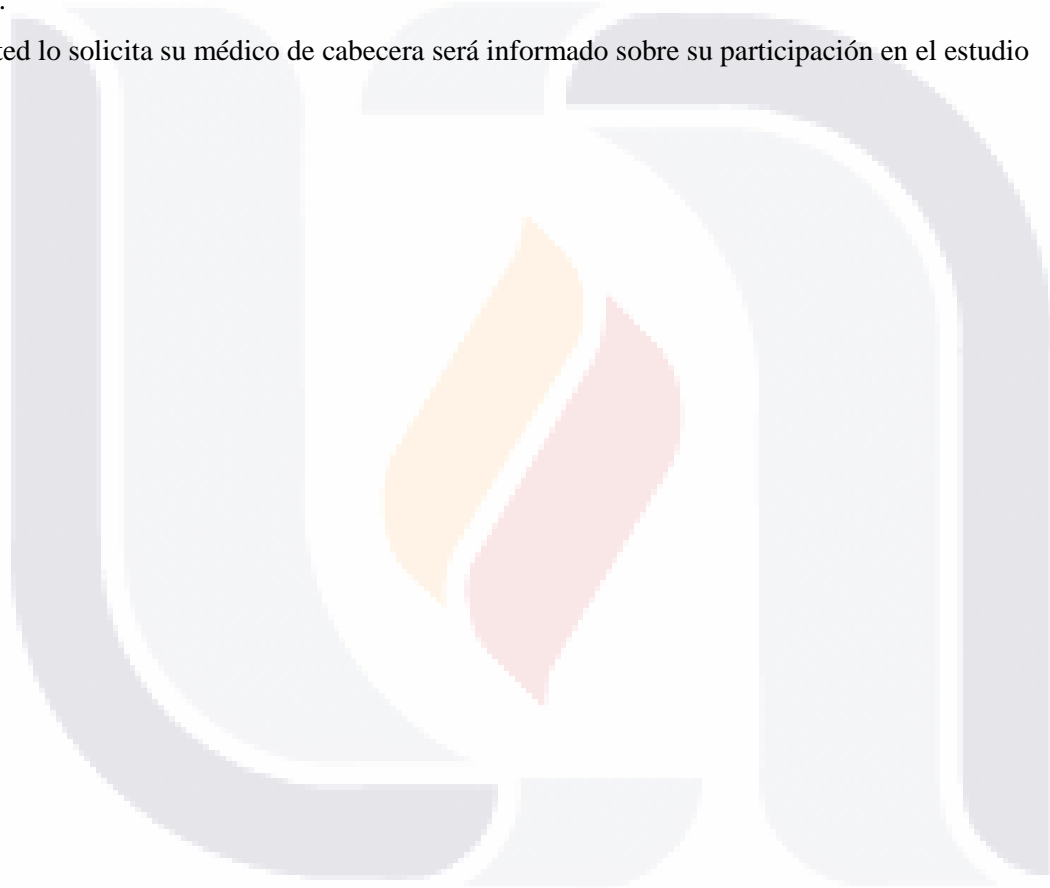
- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con **Jaime Froylán Rojas Terán** y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Etica para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto. Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio



**IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:**

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con: **Jaime Froylán Rojas Terán o Heysell Octavio Santos Barrera.**

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo **Dr. Jaime Asael Lopez Valdez**, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646.

Se le dará información pertinente al caso en forma diaria.

**DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (tejido precedente de la biopsia del injerto y muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

**Por favor responda las siguientes preguntas:**

	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



- |   | SÍ                       | NO                       |
|---|--------------------------|--------------------------|
| de participar en este estudio?  |                          |                          |
| g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Declaración del paciente:** Yo,

\_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con **Jaime Froylán Rojas Terán o Heysell Octavio Santos Barrera**. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo Dr. Jaime Asael Lopez Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 4734.

He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

\_\_\_\_\_  
**Nombre del representante legal (si aplica)**

\_\_\_\_\_  
**Firma**

\_\_\_\_\_  
**Nombre del investigador**

\_\_\_\_\_  
**Firma**

\_\_\_\_\_  
**Testigo 1**

\_\_\_\_\_  
**Firma**

**Dirección:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Testigo 2 (**

\_\_\_\_\_  
**Firma**

**Dirección:** \_\_\_\_\_

A \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo con domicilio en Av. Gómez Morín S/N, Colonia La Estación – La Alameda, Aguascalientes, Aguascalientes.