



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

PROGRAMA DEL POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO:

**“Desarrollo de una estrategia para priorizar vacunas y tratamiento en infección por SARS-CoV-2 en México”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA:

MC Marco Ulises Martínez Martínez

Director de Tesis:

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

Asesores internos:

Dra. Diana Patricia Portales Pérez

Dra. Ruth Elena Soria Guerra

Dr. Francisco Pérez Vázquez

Asesor Externo

Dra. Deshiré Alpizar Rodríguez



## Programa realizado en:

El programa de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT registro 003383.



**CONACYT**

*Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología*



Desarrollo de una estrategia para priorizar vacunas y tratamiento en infección por SARS-CoV-2 en México por Marco Ulises Martínez  
Martínez se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

PROGRAMA DEL POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO:

**“Desarrollo de una estrategia para priorizar vacunas y tratamiento en infección por SARS-CoV-2 en México”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA:

MC Marco Ulises Martínez Martínez

COMITÉ TUTORIAL

Director de Tesis:

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez \_\_\_\_\_

Asesores internos:

Dra. Diana Patricia Portales Pérez \_\_\_\_\_

Dra. Ruth Elena Soria Guerra \_\_\_\_\_

Dr. Francisco Pérez Vázquez \_\_\_\_\_

Asesor Externo

Dra. Deshiré Alpizar Rodríguez \_\_\_\_\_





San Luis Potosí, S.L.P. a 06 de diciembre del 2021

**CARTA DE APROBACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS.**

**Dra. Patricia Aguirre Bañuelos**

Coordinadora del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP.

P R E S E N T E.

Por medio de la presente nos permitimos hacer de su conocimiento que se ha realizado la revisión de la tesis (opción artículo de investigación) titulado:

“Desarrollo de una estrategia para priorizar vacunas y tratamiento en infección por SARS-CoV-2 en México”

a favor de de Doctorado del estudiante **MC Marco Ulises Martínez Martínez**, del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas para obtener el título de DOCTOR EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS.

Por lo que no tenemos ningún inconveniente en emitir la presente CARTA DE APROBACIÓN, a fin de que prosiga con los trámites correspondientes a sustentar su examen profesional.

Sin otro particular me despido de usted.

ATENTAMENTE:

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez (Director) \_\_\_\_\_

Dra. Diana Patricia Portales Pérez (Asesor) \_\_\_\_\_

Dra. Ruth Elena Soria Guerra (Asesor) \_\_\_\_\_

Dr. Francisco Pérez Vázquez (Asesor) \_\_\_\_\_

Dra. Deshiré Alpizar Rodríguez (Asesor Externo) \_\_\_\_\_



**FACULTAD DE  
CIENCIAS QUÍMICAS**

Dr. Manuel Nava Núm. 6  
Zona Universitaria-CP78210  
San Luis Potosí, S.L.P.  
tel. (444) 826 24 40 al 46  
fax (444) 826 2372  
www.uaslp.mx

## **AGRADECIMIENTOS**

- **A mis asesores, particularmente mi tutor por su apoyo, tiempo, dedicación y conocimientos compartidos durante todo el proceso**
- **A mi familia mi esposa Paloma quien siempre me estimula y con su apoyo me hace saber que puedo hacerlo, a mi hijo Marco quien me ha dado fuerzas y ganas de alcanzar las metas; mis padres y hermanos quienes han colaborado siempre de forma incondicional en mi formación**
- **Al posgrado en Ciencias Farmacobiológicas y la Facultad de Ciencias Químicas por haber sido una fuente inagotable de conocimientos y el lugar que reúne a excelentes profesores del posgrado**

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) causa enfermedad leve en la mayoría de los casos; de cualquier manera, predecir la mortalidad y la demanda hospitalaria es crucial para repartir recursos.

**Objetivo.** Evaluar factores asociados con la gravedad de los pacientes con COVID-19 en México. Desarrollar y validar un modelo para predecir gravedad en pacientes con COVID-19 en México.

**Metodología.** Cohorte retrospectiva. De la base de datos abiertos de la Dirección General de Epidemiología de México analizamos a los pacientes a los cuales se les realizó tamizaje para SARS-CoV-2 hasta el 23 de diciembre 2020. En esta base de datos se describen los pacientes tamizados para SARS-CoV-2, de estos incluimos solo los confirmados, eliminamos los que tenían resultado para SARS-CoV-2 pendiente. Evaluamos para cada variable la ausencia de datos, encontramos menos de 5% de datos faltantes por lo que eliminamos los casos con dato faltante; Para el desarrollo y validación del modelo tomamos los datos registrados hasta antes del inicio de la vacunación en México (23 de diciembre de 2020), estos datos se dividieron en 70% para el desarrollo del modelo y 30% de los datos para validación. Se evaluaron variables demográficas, tabaquismo, embarazo y comorbilidades. Se utilizó selección hacia atrás para derivar y validar un modelo para predecir la gravedad de COVID-19. Tomamos las variables que se pudieron registrar desde el inicio de los síntomas y la variable hospitalización (15 variables). Evaluamos si existía multicolinealidad en el modelo, todas las variables tuvieron un factor de inflación de la varianza menor a 2. Se evaluaron relaciones curvilíneas para la variable edad (única variable continua). Para incluir en el modelo relaciones curvilíneas según la distribución, se incluyeron modelos curvilíneos o *splines*. Se buscaron interacciones dobles y se incluyeron las que tenían un valor de  $p < 0.001$ . El modelo fue reducido hasta quedar solo con las variables (incluida su interacción) que tenían un valor de  $p < 0.05$ . Del modelo final se informan los coeficientes y efectos marginales.

**Resultados.** Incluimos 1,435,316 pacientes con COVID-19 incluidos antes de la primera aplicación de la vacuna en México; 725.289 (50,5%) eran hombres, la edad media de los pacientes (desviación estándar (DE)) era de 43,9 (16,9) años; El 21,7% de los pacientes fueron considerados como COVID-19 grave porque fueron hospitalizados, fallecieron o ambos. Desarrollamos un modelo de regresión logística con 14 variables principales, splines e interacciones que pueden predecir la probabilidad de gravedad de COVID-19 (área bajo la curva para la cohorte de validación = 82,4%).

**Conclusiones.** Desarrollamos un nuevo modelo capaz de predecir la gravedad de COVID-19 en pacientes mexicanos. Este modelo podría ser útil en epidemiología y decisiones médicas.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, mortalidad, gravedad

## Abstract

**Background.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) causes a mild illness in most cases; however forecasting COVID-19 associated mortality and the demand for hospital beds and ventilators are crucial for rationing countries' resources.

**Objective.** To evaluate factors associated with the severity of COVID-19 in Mexico and to develop and validate a score to predict severity in patients with COVID-19 infection in Mexico.

**Methods.** This is a retrospective cohort. We used free license data from the Mexican Epidemiological Surveillance System for Viral Respiratory Disease. We analyzed patients who were screened for SARS-CoV-2 until December 23, 2020. We included only confirmed cases of SARS-CoV-2, we eliminated those that had a pending result. We found less than 5% of missing data in specific variables, so we eliminated the cases with missing data. For the development and validation of the model, we took the data recorded before the start of vaccination in Mexico (December 23, 2020). These data were divided into 70% for the development of the model and 30% for validation. We assessed demographic variables, smoking status, pregnancy, and comorbidities. Backward selection of variables was used to derive and validate a model to predict the severity of COVID-19. We took the variables that could be recorded from the onset of symptoms and the hospitalization variable (15 variables). We evaluated whether there was multicollinearity. All variables had an insufflation factor of the variance less than 2. Curvilinear relationships were evaluated for the age variable (continuous). To include curvilinear relationships according to the distribution in the model, curvilinear models or splines were included. Double interactions were searched and those with a value of  $p < 0.001$  were included. The model was reduced until only the variables (including their interaction) that had a value of  $p < 0.05$  were left. The coefficients and marginal effects are reported from the final model.

**Results.** We included 1,435,316 patients with COVID-19 included before the first vaccine application in Mexico; 725,289 (50.5%) were men, patient's mean age (standard deviation (SD)) was 43.9 (16.9) years; 21.7% of patients were considered as severe COVID-19 because they were hospitalized, died or both.

We developed a logistic regression model with 14 main variables, splines, and interactions that may predict the probability of COVID-19 severity (area under the curve for the validation cohort = 82.4%).

**Conclusions.** We developed a new model able to predict the severity of COVID-19 in Mexican patients. This model could be helpful in epidemiology and medical decisions.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, mortality, severity

# ÍNDICE

<b>Introducción</b>	<b>2</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>2</b>
<b>Justificación</b>	<b>2</b>
<b>Objetivo general</b>	<b>3</b>
<b>Objetivos específicos</b>	<b>3</b>
<b>Diseño del estudio.</b>	<b>3</b>
<b>Metodología.</b>	<b>3</b>
<b>VARIABLES EN EL ESTUDIO</b>	<b>4</b>
Tabla 1. Cuadro de Variables:	4
<b>Cálculo del tamaño de la muestra</b>	<b>5</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>6</b>
<b>Aspectos éticos</b>	<b>6</b>
<b>Plan de trabajo</b>	<b>7</b>
<b>Resultados</b>	<b>7</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>7</b>

## Introducción

En diciembre de 2019 en un mercado de Wuhan se comenzaron a observar brotes de una extraña neumonía; la etiología de esa neumonía se identificó posteriormente como un nuevo coronavirus: el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés) (1-3). Posteriormente la organización mundial de la salud nombró la enfermedad como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), por sus siglas en inglés (4). Para el 21 de marzo de 2021 los casos mundiales eran de 123,059,470, México estaba el lugar número 13 en cuanto a casos y el lugar no 3 en muertes con 197,827 (5).

## Antecedentes

A inicios de la pandemia se describió como la COVID-19 causaba solo síntomas leves en la mayoría de las personas; a pesar de esto en México las hospitalizaciones han sido frecuentes, y México para el 21 de marzo era el tercer lugar en mortalidad mundial, solo después de Estados Unidos y Brasil (5). En México y en el mundo, la pandemia ha representado un problema de salud mundial (6, 7). México contaba con menos de 50,000 camas de hospital, y menos de 2500 camas de terapia intensiva (8).

La gravedad del COVID-19 ha sido evaluada a través de las hospitalizaciones y mortalidad. La edad avanzada, el sexo masculino, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer se han asociado con mayor mortalidad por COVID-19 (1, 9-18).

Existen otros factores que pudieran estar asociados a mayor mortalidad u hospitalizaciones y que incluiremos en nuestro estudio, el embarazo pudiera incrementar hospitalizaciones por gravedad de la enfermedad o porque se pretendería una vigilancia estrecha para evitar mortalidad materna un factor importante que determina en nuestro país indirectamente la calidad de la atención médica (18). El estado socioeconómico pudiera también ser un factor que impacte, al igual que el acceso a los servicios de salud lo cual pudiera relacionarse en nuestro estudio indirectamente por medio de la pertenencia a grupos indígenas (19-23).

## Justificación

La COVID-19 es una enfermedad que ha determinado el colapso en la economía mundial; el incremento exponencial de casos ha generado incremento en las hospitalizaciones. Se han registrado diversos factores asociados a gravedad los cuales la ENSANUT ha marcado como factores con alta frecuencia en México los cuales

incluyen diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular entre otras.

Los estudios previos han tratado de terminar los factores asociados a gravedad ya sea mortalidad u hospitalización, sin embargo, pocos estudios los han empleado en conjunto como se pretende en este estudio o utilizan para pronóstico estudios costosos o que requieren muestras de sangre como pudiera ser la ferritina, el fibrinógeno, proteína C reactiva.

Nuestro estudio pretendió a partir de datos recolectados en la encuesta para la toma de muestra, definir la gravedad o la probabilidad de hospitalización de todo paciente positivo para SARS-CoV-2.

## Objetivo general

- Desarrollar una estrategia para priorizar vacunas y tratamiento en infección por SARS-CoV-2 en México, basada en la frecuencia y factores asociados de hospitalización

## Objetivos específicos

- Evaluar la frecuencia de hospitalización
- Evaluar la distribución y asociación de la edad con la hospitalización
- Evaluar la asociación de pertenecer a un grupo indígena con frecuencia de hospitalización
- Evaluar la asociación de hospitalización con embarazo, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, inmunosupresión, hipertensión arterial sistémica, otras comorbilidades, enfermedad cardiovascular, obesidad, insuficiencia renal crónica, tabaquismo
- Determinar en conjunto cuales factores se asocian a hospitalización y pueden determinar gravedad

## Diseño del estudio.

Tipo de estudio: cohorte retrospectiva

## Metodología.

Lugar de realización: San Luis Potosí, sin embargo se incluyeron datos de pacientes de todo el país

Universo de estudio: Pacientes que que acudieron a la realización de prueba para SARS-CoV-2 al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de México

Criterios de selección:

- Inclusión: Todo paciente que acudió a prueba para SARS-CoV-2 al sistema de Vigilancia Epidemiológica de México
- Exclusión: prueba negativa para SARS-CoV-2
- Eliminación: menos del 5% del total de los datos tuvieron datos faltante, se eliminaron los pacientes que tengan algún dato faltante

## VARIABLES EN EL ESTUDIO

La tabla 1 muestra las variables en el estudio.

**Tabla 1. Cuadro de Variables:**

<b>Dependiente</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Hospitalización</b>	Informe de hospitalización por COVID-19	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Independiente</b>				
<b>Edad</b>	Tiempo de vida de la persona en años	0-85	años	Continua
<b>Sexo</b>	Distinción de sexualidad determinada por el sujeto	Masculino Femenino	NA	Dicotómica
<b>Indígena</b>	Pertenencia a un grupo habitante nativo del país	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Embarazo</b>	Informe por parte de la mujer estar en estado gestante	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Diabetes</b>	Informe del sujeto de padecer diabetes	Si-No	NA	Dicotómica

<b>EPOC</b>	Informe del sujeto de padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Asma</b>	Informe del sujeto de padecer asma	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Inmunosupresion</b>	Informe del sujeto de padecer algún estado de inmunosupresión	Si-No	NA	Dicotómica
<b>HTA</b>	Informe del sujeto de padecer hipertensión sistémica	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Otras comorbilidades</b>	Informe del sujeto de padecer otras comorbilidades	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	Informe del sujeto de padecer alguna enfermedad cardiovascular	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Obesidad</b>	Informe del sujeto de padecer obesidad	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	Informe del sujeto de padecer insuficiencia renal crónica	Si-No	NA	Dicotómica
<b>Tabaquismo</b>	Informe del sujeto de tener el hábito fumar	Si-No	NA	Dicotómica

Abreviaturas: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTA: hipertensión arterial sistémica

Tipo de muestreo. No probabilístico por conveniencia

## **Cálculo del tamaño de la muestra**

Se tenían 14 variables independientes para un modelo de regresión logística, de incluirse todas las interacciones dobles serían 104 grados de libertad, aproximadamente el 18% de los pacientes positivos se calculó fueron hospitalizados,

se requería de un mínimo de  $(10/0.18) = 56$  pacientes por cada grado de libertad. El mínimo total fue de 5824 pacientes pero se incluyeron todos los pacientes (24).

## **Análisis estadístico**

Para el desarrollo y validación del modelo tomamos los datos registrados por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (25) hasta antes del inicio de la vacunación en México (23 de diciembre de 2020), estos datos se dividieron en 70% de la base de datos para el desarrollo del modelo y 40% de los datos para validación. Tomamos las variables que se pudieron registrar desde el inicio de los síntomas y la variable hospitalización (15 variables). Evaluamos si existía multicolinealidad en el modelo, todas las variables tuvieron un factor de insuflación de la varianza menor a 2 por lo que no excluimos ninguna. Se evaluaron relaciones curvilíneas para la variable edad (única variable continua), para incluir en el modelo relaciones curvilíneas según la distribución, se incluyeron “*natural splines*”. Se buscaron significancias de todas las interacciones dobles y se incluyeron las que tenían un valor de  $p < 0.01$ . El modelo fue reducido hasta quedar solo con las variables (incluidas interacciones) que tenían un valor de  $p < 0.05$ . Del modelo final se informan los coeficientes, razones de momios y efectos marginales.

## **Aspectos éticos**

Se trata de una investigación sin riesgo ya que únicamente se tomó información de la base de datos del sistema de vigilancia epidemiológica de México.

El estudio no viola los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki y su actualización en Octubre del 2013.

Adicionalmente, este estudio sigue las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana sobre los criterios para la ejecución de la investigación para la salud en seres Humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación, Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la Ley en Materia de investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20 y 22.

## Plan de trabajo

De la base de datos abiertos de la Dirección General de Epidemiología de México analizamos la base de datos de pacientes a los cuales se les realizó tamizaje para SARS-CoV-2 hasta el 2 de marzo de 2021; en esta base de datos se describen los pacientes tamizados para SARS-CoV-2, de estos incluimos solo los confirmados, eliminamos los que tenían resultado para SARS-CoV-2 pendiente. Evaluamos para cada variable la ausencia de datos. Para el desarrollo y validación del modelo tomamos los datos registrados hasta antes del inicio de la vacunación en México (23 de diciembre de 2020), estos datos se dividieron en 70% de la base de datos para el desarrollo del modelo y 30% de los datos para validación. Tomamos las variables que se pudieron registrar desde el inicio de los síntomas y la variable hospitalización (15 variables). Evaluamos si existía multicolinealidad en el modelo, todas las variables tuvieron un factor de insuflación de la varianza menor a 2. Se evaluaron relaciones curvilineales para la variable edad (única variable continua), para incluir en el modelo relaciones curvilineales según la distribución, se incluyeron *natural splines* (cúbicos). Se buscaron significancias de todas las interacciones dobles. El modelo fue reducido hasta quedar solo con las variables (incluida su interacción) que tenían un valor de  $p < 0.05$ . Del modelo final se informan los coeficientes, razones de momios y efectos marginales.

## Resultados

La base de datos inicial incluyó 7,134,254 pacientes con sospecha de COVID-19, 4,699,692 fueron negativos a SARS-CoV-2 o se consideraron sin datos de COVID-19. En R realizamos la extracción y limpieza de datos por ejemplo la base de datos incluyó pacientes de menos de 5 años o mayores de 50 embarazadas, dato que fue eliminado; también en los hombres la base de datos mencionaba dato perdido la variable embarazo cuando el dato verdadero es que no estaban embarazadas.

De los datos positivos de COVID, analizamos los la razón de momios para cada variable y finalizamos con la realización de una calculadora (los resultados finales no se muestran debido al embargo por publicación de revista indexada).

## Bibliografía

1. Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response CCfDC, Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145-51.
2. Zhang N, Li C, Hu Y, Li K, Liang J, Wang L, et al. Current development of COVID-19 diagnostics, vaccines and therapeutics. Microbes Infect. 2020;22(6-7):231-5.

3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
4. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.
5. Johns Hopkins University of M. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2021.
6. Medeiros EAS. Challenges in the Fight against the Covid-19 Pandemic in University Hospitals. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2020086.
7. van Halem K, Cox J, Messiaen P, Pat K, Declercq C, Meersman A, et al. Care for adult non-ICU Covid-19 patients: early experiences from a Belgian tertiary care centre. *Neth J Med*. 2020;78(3):111-5.
8. Nelly T. Insuficiente la infraestructura hospitalaria en México para COVID-19.
9. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):e21-e.
10. Huang R, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J, et al. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(5):e0008280.
11. Sun H, Ning R, Tao Y, Yu C, Deng X, Zhao C, et al. Risk Factors for Mortality in 244 Older Adults With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Study. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(6):E19-E23.
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
13. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
14. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(8):1790-2.
15. Ke C, Wang Y, Zeng X, Yang C, Hu Z. 2019 Novel coronavirus disease (COVID-19) in hemodialysis patients: A report of two cases. *Clin Biochem*. 2020;81:9-12.
16. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506-17.
17. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
18. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320.
19. Diaz de Leon-Martinez L, de la Sierra-de la Vega L, Palacios-Ramirez A, Rodriguez-Aguilar M, Flores-Ramirez R. Critical review of social, environmental and health risk factors in the Mexican indigenous population and their capacity to respond to the COVID-19. *Sci Total Environ*. 2020;733:139357.
20. Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *The Lancet Global Health*. 2020;8(4):e480-e.

21. Lai CC, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Ko WC, Hsueh PR. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105946.
22. Del Brutto OH, Costa AF, Mera RM, Recalde BY, Bustos JA, Garcia HH. SARS-CoV-2 in rural Latin America. A population-based study in coastal Ecuador. *Clin Infect Dis*. 2020.
23. Friedman J, Calderon-Villarreal A, Bojorquez L, Hernandez CV, Schriger DL, Hirashima ET. Excess Out-Of-Hospital Mortality and Declining Oxygen Saturation: The Sentinel Role of EMS Data in the COVID-19 Crisis in Tijuana, Mexico. *medRxiv*. 2020.
24. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-9.
25. Mexican Epidemiological Surveillance System for Viral Respiratory D. *datos.gob.mx*. 2020.