

Mortalidad en adultos con COVID-19: experiencia de la Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de Tercer Nivel de Paraguay

Mortality in adults with COVID-19: experience of the Intensive Care Unit of a Third Level Hospital in Paraguay

Paola Pusineri Escobar ¹, Manuel González-Gómez ¹, Iván Barrios ^{1,2}, Julio Torales ^{1,2}

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, San Lorenzo, Paraguay

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Filial Santa Rosa del Aguaray, Paraguay



Recibido: 12/12/2022
Revisado: 04/01/2023
Aceptado: 28/01/2023

Autor correspondiente

Dr. Manuel González
Universidad Nacional de Asunción,
Facultad de Ciencias Médicas, San
Lorenzo, Paraguay
manugonzago92@gmail.com

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer
conflictos de interés.

Fuente de financiación

Los autores no recibieron apoyo
financiero de entidades
gubernamentales o instituciones
para realizar esta investigación

Este artículo es publicado bajo una
[licencia de Creative Commons
Reconocimiento 4.0 Internacional.](#)



RESUMEN

Introducción: diversos factores pueden influir en la mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19. **Objetivo:** determinar la mortalidad y los factores asociados a esta en adultos con COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un Hospital de Tercer Nivel de Paraguay. **Metodología:** estudio observacional, descriptivo, de asociación cruzada, de corte transversal y temporalmente retrospectivo. Se incluyó historias clínicas de pacientes adultos, de ambos sexos, que tenían diagnóstico confirmado (por prueba de antígeno y/o PCR) de infección por SARS-CoV-2 y que estaban hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un Hospital General de Tercer Nivel de Paraguay. **Resultados:** Se incluyeron 116 pacientes, de los cuales el 54 % correspondió al sexo masculino. La edad media fue de 57±12,9 años. El 51 % tenía hipertensión arterial y el 29 % diabetes mellitus. El requerimiento de ventilación mecánica se dio en un 85% de pacientes. El 75 % de los pacientes ventilados tuvo un desenlace fatal. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de infecciones bacterianas y requerimiento de hemodiálisis y el desenlace fatal ($p=0,0074$ y $p=0,00011$, respectivamente). La media de las edades de los pacientes fallecidos fue de 59,5 años, mientras que el grupo de pacientes que recibieron el alta desde la unidad de cuidados intensivos arrojó una media de 54,2 años. La diferencia entre estas edades en relación con el óbito fue significativa, con una $p<0,05$. **Discusión:** La mortalidad general debido a COVID-19 fue de más de 6 por cada 10 pacientes, siendo más alta en aquellos pacientes con ventilación. Aquellos pacientes que presentaron sobreinfección bacteriana o requirieron de hemodiálisis durante el curso de la hospitalización presentaron un peor desenlace en comparación con los pacientes que no presentaron este tipo de complicaciones.

Palabras clave: COVID-19; mortalidad; ventilación mecánica; infección bacteriana; hemodiálisis.

ABSTRACT

Introduction: Several factors may influence mortality in patients hospitalized with COVID-19. **Objective:** This research aimed to determine mortality and associated factors in adults with COVID-19 hospitalized in the intensive care unit of a Third Level Hospital in Paraguay. **Methodology:** Observational, descriptive of cross-association, cross-sectional, and retrospective study. We included medical records of adult patients, of both sexes, who had a confirmed diagnosis (by antigen and/or PCR test) of SARS-CoV-2 infection and who were hospitalized in the intensive care unit of a Third Level General Hospital in Paraguay. **Results:** We included 116 patients, 54% of whom were male. The mean age was 57 ± 12.9 years. Of participants, 51% had hypertension and 29% diabetes mellitus. Mechanical ventilation was required in 85% of the patients. Of ventilated patients, 75% had a fatal outcome. A statistically significant association was found between the presence of bacterial infections and hemodialysis requirement and fatal outcome ($p=0.0074$ and $p=0.00011$, respectively). The mean age of the deceased patients was 59.5 years, while the group of patients discharged from the intensive care unit had a mean age of 54.2 years. The difference between these ages in relation to death was significant, with a $p<0.05$. **Discussion:** Overall mortality due to COVID-19 was more than 6 per 10 patients, being higher in those patients with ventilation. Those patients who presented bacterial superinfection or required hemodialysis during hospitalization had a worse outcome compared to patients who did not present this type of complications.

Keywords: COVID-19; mortality; mechanical ventilation; bacterial infection; hemodialysis.

INTRODUCCIÓN

Desde el primer brote de COVID-19, reportado en diciembre de 2019 en la ciudad china de Wuhan, innumerables estudios se han puesto en marcha para dilucidar la epidemiología, fisiopatología y complicaciones médicas de la enfermedad, así como su impacto socioeconómico (1,2). En un metaanálisis, publicado en agosto del 2020, se revisaron 29 investigaciones que detallaban las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes, así como sus complicaciones, encontrándose relación entre las comorbilidades presentes al momento de la hospitalización y las complicaciones asociadas (3).

Sobre el grupo de pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 que requiere de ingreso a unidades de cuidados intensivos de adultos, en una cohorte de 4244 pacientes en Alemania, se identificó una mediana de edad de 63 años y una frecuencia de 41% de obesidad. Asimismo, las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 (4,5). La presencia de estas últimas se asoció a una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad grave por SARS-CoV-2 en comparación con individuos previamente sanos, sin estas comorbilidades (6,7).

El síndrome de distrés respiratorio agudo es una de las complicaciones características de esta enfermedad,, que frecuentemente precipita el traslado a unidades de cuidados críticos y, eventualmente, el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) (8,9). Con respecto a lo anterior, en los pacientes que ingresan a unidades de cuidados críticos, la necesidad de ARM varía según la región considerada: 47% para Asia y 80,2% para Norteamérica (8).

La mortalidad en pacientes infectados con SARS-CoV-2 que requieren ventilación invasiva es alta, viéndose mayores desenlaces fatales en aquellos pacientes con edad avanzada y niveles de dímero D altos al momento de la admisión (10). Se ha difundido ampliamente la aplicación de estrategias de ventilación protectora para el distrés respiratorio agudo (11,12), que también se aplican al provocado por el COVID-19. Investigadores han reportado valores de volumen corriente (tidal) de 5 a 7.5 mL por el peso predicho para la estatura; otras pautas de ventilación protectora incluyen presión meseta y driving pressure por debajo de 31 y 15cm H₂O, respectivamente (13).

Diversas investigaciones de pacientes adultos con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica informan de una mortalidad en torno al 45 % (14,15). En entornos más cercanos a Paraguay, como por ejemplo la provincia de Buenos Aires (Argentina), se ha registrado una mortalidad similar en pacientes

ventilados aunque con limitaciones inherentes al diseño del estudio y el tamaño de la muestra (16).

La pandemia de COVID-19 ha puesto en evidencia las falencias de los sistemas de salud de varios países del mundo, con especial énfasis en las unidades de cuidados intensivos en todas sus dimensiones: infraestructura, personal y abastecimiento, al tratarse de pacientes complejos, de los cuales más del 75 % es diagnosticado con síndrome de distrés respiratorio agudo y alrededor del 66 % dependerá de ventilación mecánica y uso de drogas vasoactivas. La mortalidad intrahospitalaria del COVID-19 oscila entre 23 y 33 % (17,18).

El estudio de los factores tanto clínicos como laboratoriales concomitantes con la infección por SARS-CoV-2 pueden proporcionar herramientas que apoyen la toma de decisiones para el traslado oportuno de un paciente a unidades de cuidados críticos (19). Datos como los signos vitales, el índice de masa corporal y la presencia o ausencia de comorbilidades e identificación oportuna de infecciones intrahospitalarias son potenciales predictores de gravedad y de fácil acceso para el médico internista e intensivista (20). En este sentido, nuestra investigación buscó determinar la mortalidad y los factores asociados a esta en adultos con COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un Hospital de Tercer Nivel de Paraguay.

METODOLOGÍA

Diseño: Este fue un estudio observacional, descriptivo, de asociación cruzada, de corte transversal y temporalmente retrospectivo.

Muestreo y cálculo del tamaño muestral: El muestreo fue de tipo no probabilístico, de casos consecutivos. Se incluyó historias clínicas de pacientes adultos, de ambos sexos, que tenían diagnóstico confirmado (por prueba de antígeno y/o PCR) de infección por SARS-CoV-2 y que estaban hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de la Hospital General de San Lorenzo, Departamento Central, Paraguay, en el periodo de tiempo comprendido entre agosto de 2020 y agosto de 2021.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa estadístico EPIDAT, versión 4.2. Tomando en consideración un intervalo de confianza del 95 %, una precisión del 5% y el número máximo de individuos incluidos en publicaciones de biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 (20), el tamaño de muestra quedó establecido en 116 pacientes.

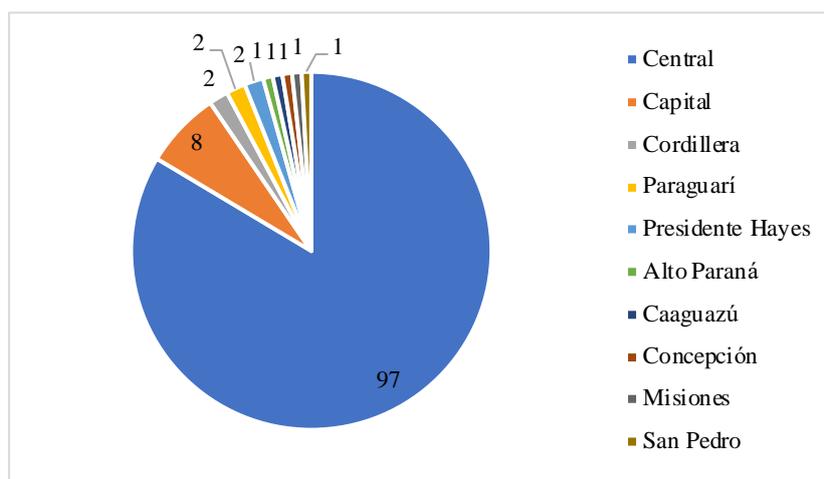
Asuntos estadísticos: Todas las variables se resumieron

con estadística descriptiva. Se utilizaron la prueba de chi cuadrado y la t de Student para la búsqueda de asociaciones, a través del programa EPIDAT, versión 4.2.

Asuntos éticos: El Comité de Ética de la Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (Paraguay) aprobó el estudio. Los datos fueron tratados con confidencialidad, igualdad y justicia, respetando los principios de Helsinki.

RESULTADOS

GRÁFICO 1. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES (N=116).



Entre las comorbilidades registradas, las más frecuentes fueron hipertensión arterial (51 %) y diabetes mellitus (29 %). Un 77 % de los pacientes presentó otras comorbilidades diferentes de las mencionadas, que se encontraban la obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica y otros estados comórbidos. Es de destacar que fue frecuente observar más de una

Del total de 116 pacientes incluidos, el 54 % eran del sexo masculino. Las edades se encontraron comprendidas entre un mínimo de 25 y un máximo de 90 años, con una media de $57 \pm 12,9$ años. El 60 % de las hospitalizaciones se dio entre agosto-diciembre de 2021 y el 40 % restante durante el año 2020. 97 pacientes procedían del Departamento Central de Paraguay. Resto de los Departamentos de procedencia puede observarse en la [Gráfico 1](#).

comorbilidad en el mismo paciente.

El requerimiento de ARM se dio en un 85% de pacientes (n=116). El 75 % de los pacientes ventilados tuvo un desenlace fatal. Con relación a los días de ARM, el rango se encontró entre 1 y 49 días, con una media de $15,202 \pm 10,308$ y una mediana de 12 días ([Tabla 1](#)).

TABLA 1. DÍAS DE INTERNACIÓN VERSUS DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA (N=116).

Medida	Días de hospitalización	Días de ARM
Media	15,603	15,202
Mediana	13	12
Desvío estándar	10,55	10,308
Varianza	111,302	106,265
Mínimo	1	1
Máximo	51	49

Sobre las complicaciones registradas en el curso de la hospitalización, el requerimiento de hemodiálisis durante la internación en la unidad de cuidados intensivos se presentó en 18 % de los pacientes. Las infecciones intrahospitalarias (demostradas por cultivos de materiales biológicos como secreción traqueal, sangre, orina, heces) afectaron al 60 % de los pacientes. Por último, el 64,6 % de los casos evolucionó

al óbito, mientras que el 35,4% de los pacientes recibió el alta y posterior traslado a servicios de medicina interna para su recuperación ([Tabla 2](#)).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de infecciones bacterianas durante el curso de la hospitalización y el desenlace fatal de los pacientes ($p=0,0074$). Asimismo,

el requerimiento de hemodiálisis en la unidad de cuidados intensivos se asoció significativamente con la mortalidad con un valor de $p=0,00011$. No se encontró asociación entre el sexo de los pacientes y la evolución al óbito (Tabla 3). La media de las edades de los

pacientes fallecidos fue de 59,5 años, mientras que el grupo de pacientes que recibieron el alta desde la unidad de cuidados intensivos arrojó una media de 54,2 años. La diferencia entre estas edades en relación con el óbito fue significativa, con una $p<0,05$.

TABLA 2. DESENLACE DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (N=116).

Desenlace	n	%
Óbito	75	64,6 %
Alta de la unidad de cuidados intensivos	41	35,4 %
Total	116	100 %

TABLA 3. ÓBITO DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (N=116).

Características	Óbito (sí)		Óbito (no)	
	n	%	n	%
Infecciones intrahospitalarias				
Sí	18	15,52	52	44,83
No	23	19,83	23	19,83
Requerimientos de hemodiálisis				
Sí	22	18,97	0	0,00
No	53	45,69	41	35,34
Sexo				
Mujer	35	30,17	19	16,38
Hombre	40	34,48	22	18,97

DISCUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, los sistemas de salud de todo el mundo se han visto sobrepasados por la cantidad de infectados y la proporción de estos que requirieron hospitalización en unidades de terapia intensiva con o sin requerimiento de ARM.

Con relación a la edad de los pacientes con cuadros graves, en un metaanálisis realizado sobre 28 estudios, en los primeros meses de la pandemia, se reportó una media de 63 años en el grupo de pacientes con cuadros grave (ingreso a terapia intensiva, requerimiento de ARM, óbito) versus una media de 47 años en el grupo de pacientes hospitalizados con cuadros leves a moderados (7). En nuestro trabajo se ha identificado un aumento de desenlaces fatales con relación a la edad avanzada.

La mortalidad reportada por COVID-19 ha variado ampliamente en los diferentes escenarios, siendo un factor para tener en cuenta la cantidad de pacientes con cuadros graves manejados dentro y fuera de unidades de cuidados intensivos. En un análisis a escala nacional, realizado en México, se estudió por separado la mortalidad de pacientes con requerimiento de ARM dentro y fuera de terapias intensivas, ya que en el

transcurso de la pandemia se registró un aumento exponencial de "camas con ventilador" en las salas de hospitalización comunes, que fueron manejadas por médicos no especializados en medicina crítica. La mortalidad fue significativamente más alta en aquellos pacientes ventilados fuera de unidades de cuidados críticos (15).

Durante el pico de la pandemia en Paraguay, alcanzado en la primera mitad del año 2021, se observó un escenario similar al mencionado en México, y que se ha reproducido también en otros países de Latinoamérica, al disponer ventiladores mecánicos en salas de urgencias y salas de hospitalización común, ante la falta de disponibilidad de camas en terapia intensiva (15).

La mortalidad general de pacientes hospitalizados en México ascendió a 39 %, mientras que en aquellos pacientes con requerimiento de ARM alcanzó un 80 % (15). Un metanálisis que incluyó 8 estudios de China, Estados Unidos de América, México, Francia, Italia y Reino Unido, reportó una alta heterogeneidad en los desenlaces de los pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos, arrojando una mortalidad agrupada que varía del 28 % al 60 %, incluyendo a un grupo de pacientes con desenlace desconocido.

Asimismo, la mortalidad en pacientes ventilados ascendió a un 74 % en el mismo metaanálisis (9). En nuestro trabajo se encontró una mortalidad general de 64,6 % en los pacientes admitidos al servicio de cuidados intensivos y de 75 % en pacientes que requirieron ARM.

Entre las limitaciones de la presente investigación se encuentran el diseño elegido, el limitado número de pacientes y el hecho de ser monocéntrico. Asimismo, si bien hemos descrito los días de ventilación de los pacientes en unidades de cuidados críticos, existen casos de pacientes que fueron ventilados previamente en sala de hospitalización común antes de poder acceder a una cama de terapia intensiva, lo que puede constituir una variable de confusión.

Como fortalezas se debe mencionar que este estudio fue realizado con la revisión de pancartas durante toda la hospitalización de los pacientes en cuidados intensivos, pudiendo evitarse un potencial sesgo debido a mal llenado de fichas-código y/o epicrisis. Por esta misma razón, pudieron recolectarse datos concretos sobre las interurrencias infecciosas bacterianas durante la internación por COVID-19 grave, ya que se contó con el acceso a cultivos y antibiogramas que constan en las fichas de los pacientes. Además, se trata de una investigación que contribuye al conocimiento sobre el manejo de una enfermedad nueva en un centro de alta complejidad.

Se recomienda ampliar este estudio a otros centros declarados como "Hospitales COVID" por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay y otros centros con gran afluencia de pacientes respiratorios desde el inicio de la pandemia. Asimismo, sería de interés estudiar la mortalidad posterior a la vacunación masiva (21), además de las complicaciones a mediano y largo plazo para medir el impacto real de esta enfermedad en el sistema de salud. Todo esto debe acompañarse de una continua campaña de concienciación acerca de las medidas preventivas de la enfermedad (22).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores participaron en la concepción de la idea, diseño de la metodología, síntesis de evidencia, redacción y aprobación final de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

- Baradaran A, Ebrahimzadeh MH, Baradaran A, Kachooei AR. Prevalence of Comorbidities in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Bone Jt Surg*. 2020;8(Suppl 1):247-255. <https://doi.org/10.22038/abjs.2020.47754.2346>
- Patel U, Malik P, Usman MS, Mehta D, Sharma A, Malik FA, et al. Age-Adjusted Risk Factors Associated with Mortality and Mechanical Ventilation Utilization Amongst COVID-19 Hospitalizations-a Systematic Review and Meta-Analysis. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(10):1740-1749. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00476-w>
- COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>
- Singer AJ, Morley EJ, Meyers K, Fernandes R, Rowe AL, Viccellio P, et al. Cohort of Four Thousand Four Hundred Four Persons Under Investigation for COVID-19 in a New York Hospital and Predictors of ICU Care and Ventilation. *Ann Emerg Med*. 2020;76(4):394-404. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.05.011>
- Cheng S, Zhao Y, Wang F, Chen Y, Kaminga AC, Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(12):e24971. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024971>
- Honardoost M, Janani L, Aghili R, Emami Z, Khamseh ME. The Association between Presence of Comorbidities and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(2):132-140. <https://doi.org/10.1159/000513288>
- Ouyang L, Yu M, Zhu Y, Gong J. Respiratory supports of COVID-19 patients in intensive care unit: A systematic review. *Heliyon*. 2021;7(4):e06813. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06813>
- Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246318>
- King CS, Sahjwani D, Brown AW, Feroz S, Cameron P, Osborn E, et al. Outcomes of mechanically ventilated patients with COVID-19 associated respiratory failure. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242651>
- Guo L, Wang W, Zhao N, Guo L, Chi C, Hou W, Wu A, Tong H, Wang Y, Wang C, Li E. Mechanical ventilation strategies for intensive care unit patients without acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20(1):226. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1396-0>
- Wilson JG, Matthay MA. Mechanical ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a review of new strategies for the practicing hospitalist. *J Hosp Med*. 2014;9(7):469-75. <https://doi.org/10.1002/jhm.2192>
- Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care*. 2021;25(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03536-2>
- Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *A*

- Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):54-66. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2405OC>
15. Vëamendys-Silva, S.A. Case fatality ratio of COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation in Mexico: an analysis of nationwide data. *Crit Care* 2021;25(68). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03485-w>
 16. Plotnikow GA, Matesa A, Nadur JM, Alonso M, Nuvñez I I, Vergara G, Alfageme MJ, Vitale A, Gil M, Kinzler V, Melia M, Pugliese F, Donnianni M, Pochettino J, Brozzi I, Scapellato JL; Grupo Argentino Telegram nCoV19. Characteristics and outcomes of patients infected with nCoV19 requiring invasive mechanical ventilation in Argentina. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(3):348-353. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200062>
 17. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021;159(2):524-536. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.014>
 18. Roedl K, Jarczak D, Thasler L, Bachmann M, Schulte F, Bein B, et al. Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany. *Aust Crit Care.* 2021;34(2):167-175. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2020.10.009>
 19. Nicholson CJ, Wooster L, Sigurslid HH, Li RH, Jiang W, Tian W, et al. Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham: The VICE and DICE scores. *EClinicalMedicine.* 2021;33:100765. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100765>
 20. Sirvent JM, Baro A, Morales M, Sebastian P, Saiz X. Predictive biomarkers of mortality in critically ill patients with COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2020;46(2):94-6. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.09.010>
 21. Torales J, Cuenca-Torres O, Barrios L, Armoa-Garcia L, Estigarribia G, Sanabria G, et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of MVC-COV1901: Results of an interim analysis of a phase III, parallel group, randomized, double-blind, active-controlled immunobridging study in Paraguay. *Vaccine.* 2023;41(1):109-118. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.030>
 22. Park SH, Hong SH, Kim K, Lee SW, Yon DK, Jung SJ, et al. Non-Pharmaceutical Interventions Reduce the Incidence, and Mortality of COVID-19: A Study based on the Survey from the International COVID-19 Research Network (ICRN). *J Med Virol.* 2022. <https://doi.org/10.1002/jmv.28354>