

Medicina de primer contacto en la atención de COVID-19

Editores:

Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

Dr. Rodolfo Palencia Díaz



MEDICINA DE PRIMER CONTACTO EN LA ATENCIÓN DEL COVID-19

Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

Dr. Rodolfo Palencia Díaz

Medicina de primer contacto en la atención del COVID-19

Todos los derechos reservados por:
© 2022 Paracelsus, S. A. de C. V.
Av. Patriotismo Núm. 359
Col. San Pedro de los Pinos
03800, México, D. F.
Tel. (55) 5515-3329 y 5272-0319
paracelsus_admon@hotmail.com
www.paracelsus.mx

ISBN electrónico en trámite

Editores:
Dra. Mercedes Scarlett Enriquez Ramos
Dr. Jorge Aldrete Velasco
Dr. Alfredo Arias Luna

Diseño y formación:
Juan González Castillo

Diseño de portada:
Biol. Arturo Delgado

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Acerca de los autores

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

- Universidad de Guadalajara
- Médico Internista
- Medicina Privada
- Certificación Consejo Mexicano de Medicina Interna
- Colegiado por Colegio de Medicina Interna de México
- Member American College of Physicians

Dr. Rodolfo Palencia Díaz

- Universidad de Guadalajara
- Médico Internista
- Servicio de Medicina Interna del Hospital de Alta Especialidad CMNO HE IMSS
- Certificación Consejo Mexicano de Medicina Interna
- Colegiado por Colegio de Medicina Interna de México
- Member American College of Physicians

CAP. 1. ENFERMEDAD POR COVID-19

DR. LUIS GUERRERO DE LA TORRE

- Médico especialista en Medicina de Urgencias titulado por la Universidad Autónoma de Hidalgo.
- Docente investigador adscrito a la Unidad Académica de Medicina Humana y Ciencias de la Salud perteneciente a la Universidad Autónoma de Zacatecas.

CAP. 2. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS COVID-19

DR. JOSÉ ALBERTO PACHECO ELIZALDE

- Médico internista adscrito al Hospital General de Zona No. 10, Instituto Mexicano del Seguro Social. Manzanillo, Colima

CAP. 3. VARIANTES DEL VIRUS COVID-19

DRA. VIRGINIA H. SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

- Médico Internista, Jefa de Consulta Externa del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
- Miembro del CMIM, SOLAMI, Sociedad Médica HGMEL. Fellow del ACP.
- Maestra en Ciencias UNAM, Doctora en Investigación en Medicina IPN

CAP. 4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y SU INTERPRETACIÓN

DR. RICARDO CAMPOS CERDA

- Médico especialista en Medicina Interna y Medicina del Enfermo en Estado Crítico
- Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Universidad de Guadalajara
- Posgrado en Cardioneumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. UNAM.
- Investigador principal, Centro de Atención de Enfermedades Cardiopulmonares. Guadalajara, Jalisco.
- Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Regional número 46 "Ing. Lázaro Cárdenas ". Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Médico adscrito de Neumología, Hospital Salud de los Enfermos A. C.

CAP. 5. ¿QUE PACIENTE PUEDE OBSERVARSE Y MANEJARSE EN CASA?

DRA. ROSALÍA GARCÍA PEÑA

- Especialidad Medicina Interna UNAM, sede Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social. Recertificado vigente
- Maestría en Administración de Hospitales y Salud Pública IESAP y maestría en investigación clínica UAEM
- Profesor de Asignatura de Medicina: Universidad Autónoma del Estado México Fellow del American College of Physicians
- Primer Secretaria suplente del Colegio de Medicina Interna de México 2021

CAP. 6. EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON COVID-19

DR. ERICK F. GALINDO VALDÉS

- Pediatría General, Práctica Privada, Centro Médico Puerta de Hierro
- Consultor Médico y Oficial COVID-19.
- The American School Foundation of Guadalajara A.C. Guadalajara, Jalisco, México.

DR. MOISÉS AURON

- FAAP, FACP, SFHM
- Profesor de Medicina y Pediatría
- Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
- Medico Hospitalista Internista y Pediatra, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EUA.

CAP. 7. TELEMEDICINA Y EL PACIENTE CON ENFERMEDAD POR COVID-19 EN CASA?

DR. RODOLFO DE JESÚS PALENCIA VIZCARRA

- Médico Internista-Universidad de Guadalajara. Ex presidente de la Asociación Jalisciense de Médicos Internistas (AJMI)
- Ex secretario de Colegio de Medicina Interna de México (CMIM)
- Certificación vigente Consejo Mexicano de Medicina Interna (CMMI)
- Colegiado por Colegio de Medicina Interna de México (CMIM)
- Members American College of Physicians. (ACP).

- Publicaciones en libros y revistas científicas sobre Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC)

DR. RODOLFO PALENCIA DÍAZ

- Médico Internista-Universidad de Guadalajara.
- Adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Alta Especialidad CMNO HE IMSS.
- Puestos varios en la Asociación Jalisciense de Médicos Internistas (AJMI)
- Certificación vigente Consejo Mexicano de Medicina Interna (CMMI)
- Colegiado por Colegio de Medicina Interna de México (CMIM)
- Member American College of Physicians. (ACP).
- Publicaciones en libros y revistas científicas sobre Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC)

CAP. 8. TIEMPO DE AISLAMIENTO DEL PACIENTE CON COVID-19

DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ PLUMA

- Médico Internista Recertificado Vigente por el Consejo de Mexicano de Medicina Interna
- Expresidente del Colegio de Medicina Interna del Estado de Puebla
- Miembro del Consejo Directivo del Colegio de Medicina Interna de México 2020-2021
- Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna.
- Miembro del *American College of Physician - Chapter Mexico*

CAP. 9. ¿CUÁNDO DEBE SER HOSPITALIZADO UN PACIENTE QUE SE ENCUENTRA EN OBSERVACIÓN EN CASA?

DRA IRMA ARCHUNDIA RIVEROS

- Médico cirujano egresado de la UNAM, especialista en medicina interna egresada de CMNSXXI, maestra en ciencias biológicas egresada de la UNAM.
- Presidente del colegio de medicina interna de Quintana Roo, vicepresidente del colegio médico de Quintana Roo, miembro de la mesa directiva del Colegio de Medicina Interna de México, miembro del ACP.

CAP. 10. SÍNDROME POSCOVID-19

DRA. EVA MARÍA PERUSQUÍA FRÍAS

- Egresada de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.
- Médico Internista egresada del Hospital Español de México.
- Ex presidente del Colegio de Medicina Interna de Querétaro y actual tesorero.
- Secretario general del Colegio de Medicina Interna de México Mesa directiva 2018.
- Docente de la Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro en las materias de Fisiología I y Nefrología.
- Fellow del American College of Physicians.

CAP. 11. VACUNAS Y VACUNACIÓN

DR. JORGE ÓSCAR GARCÍA MÉNDEZ

- Médico especialista en medicina interna e infectología clínica
- Profesor de Medicina en la Facultad de Medicina, UNAM y Facultad de Estudios Superiores FES Iztacala
- Miembro del Colegio de Medicina Interna de México y de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica
- Fellow, American College of Physicians (FACP)
- Member, Infectious Disease Society of America (IDSA)
- Member, American Society for Microbiology (ASM)
- Departamento de Posgrado y Educación Médica Continua, INCAN

CAP. 12. ALTERACIONES PSICOLÓGICAS QUE PADECEN LOS PACIENTES POSCOVID-19 Y SUS FAMILIARES

DRA. CLAUDIA ARREOLA MORA

- Doctorado en Psicología - Neurociencias de la Conducta Facultad de Estudios Superiores - Iztacala (2015-2018)
- Maestría en Neuropsicología Clínica Facultad de Estudios Superiores - Iztacala (2011-2013)
- Diplomado de Administración y Dirección del Factor Humano Facultad de Estudios Superiores - Zaragoza 2009-2010)

- Licenciatura en Psicología Facultad de Estudios Superiores - Iztacala (1992-1997)
- Asesora en el Área de Neurociencias. Universidad Autónoma de México
- Profesor de Asignatura "Medicina psicológica, Facultad de Medicina, Universidad del Estado de México Siglo 21, Campus Siglo 21, Edo de México.

Contenido

CAP. 1. ENFERMEDAD POR COVID-19	1
CAP. 2. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS COVID-19	10
CAP. 3. VARIANTES DEL VIRUS COVID-19	14
CAP. 4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y SU INTERPRETACIÓN	19
CAP. 5. ¿QUÉ PACIENTE PUEDE OBSERVARSE Y MANEJARSE EN CASA?	27
CAP. 6. EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON COVID-19	35
CAP. 7. TELEMEDICINA Y EL PACIENTE CON ENFERMEDAD POR COVID-19 VIGILADO EN CASA	46
CAP. 8. TIEMPO DE AISLAMIENTO DEL PACIENTE CON COVID-19.....	55
CAP. 9. ¿CUÁNDO DEBE SER HOSPITALIZADO UN PACIENTE QUE SE ENCUENTRA EN OBSERVACIÓN EN CASA?	64
CAP. 10. SÍNDROME POSCOVID-19	71
CAP. 11. VACUNAS Y VACUNACIÓN	78
CAP. 12. ALTERACIONES PSICOLÓGICAS QUE PADECEN LOS PACIENTES POSCOVID-19 Y SUS FAMILIARES	100

Prólogo

Han transcurrido dieciocho meses desde que se describió en 2019 una nueva y devastadora enfermedad causada por un beta coronavirus, que ha ocasionado elevada morbimortalidad, con consecuencias sociales, económicas y psicológicas en todo el mundo. Un sinnúmero de publicaciones han surgido desde entonces describiendo el impacto multisistémico del SARS-Cov-2, que difícilmente hemos podido asimilar y menos aún comprender; sin embargo, se ha logrado una esperanza a través de la vacunación, y recientemente una propuesta terapéutica aún por demostrar.

Con la gran cantidad de publicaciones, como en ninguna otra enfermedad, nos marca un reto mayúsculo, ya que en forma deshilada y en ocasiones no probada, desorientan mejor que informar al personal médico.

En la presente obra, el lector tendrá la oportunidad de leer en forma secuencial y coherente, a través de capítulos que en forma sencilla y breve, ofrecen un claro escenario clínico hasta ahora inédito. Los temas que se abordan además han sido revisados con cuidado por médicos que no sólo han atendido pacientes y familiares cercanos y eventualmente padecido ellos mismos la enfermedad; enfrentar un padecimiento sin las herramientas terapéuticas y en muchas ocasiones, sin comprobar el diagnóstico, resulta angustiante en espera de un buen pronóstico.

Seguramente cobrará mayor relevancia el texto en manos de médicos jóvenes, recién egresados o en el servicio social, donde el mejor amigo ante la falta del maestro es el libro, donde se identifica el valor de la presente obra, porque el médico

general que suele atender a la gran mayoría de la población, sobre todo en áreas rurales, en muchas ocasiones no tienen alcance a la información médica a través del internet y a veces ni a las aplicaciones que lo puedan mantener al día o con respuestas ante la gran duda que generan los padecimientos aún poco conocidos o explorados, como es el caso que ahora presentamos.

No sólo se describen las características clínicas con detalle en el primer capítulo, sino las opciones diagnósticas rápidas o de alta sensibilidad que el médico debe considerar (capítulo 4)

Los autores han tenido también muy en cuenta que, ante la falta de información, los médicos toman decisiones apremiados por las condiciones del enfermo y que ante la zozobra de un mal pronóstico, orillan a enviar al paciente prematuramente a un hospital, donde se puede correr más riesgo que beneficio; es por ello que en el capítulo diez, se sustentan los signos y síntomas que todo clínico debe considerar para decidir el traslado del paciente a un centro con soporte ventilatorio.

La pregunta esperada de los familiares y del paciente con COVID, respecto a la contagiosidad, el aislamiento, las secuelas y su pronóstico, son todos ellos abordados con sutileza en varios de los capítulos del texto.

No sólo las afecciones multiorgánicas del COVID sino sus secuelas, quedan aún por descifrar, ya que posterior a la infección se han descrito diversas alteraciones pulmonares, miocárdicas, músculo-esqueléticas y neurológicas, no vistas nunca con otras virosis similares, como se describen en el capítulo 10.

Desde luego no podía dejarse a un lado el impacto psicológico que el coronavirus deja en el paciente y la familia, que se ha descrito incluso similar al del "estrés postraumático" que en muchas ocasiones requerirá de apoyo del psicólogo para evitar que se desarrolle síndrome depresivo o incluso ideación suicida.

No podía faltar un capítulo relevante ante la confluencia de un padecimiento de elevada contagiosidad y las distancias tanto urbanas como rurales para poder ser atendido con oportunidad gracias a la telemedicina, que acercó más que nunca el médico al paciente para recibir indicaciones y tratamiento oportuno.

Estamos seguros de que el presente texto será de gran utilidad para la comunidad médica en tiempos de COVID.

Dr. Adolfo Chávez Negrete

CAPÍTULO 1

Enfermedad por COVID-19

Dr. Luis Enrique Guerrero de la Torre

Wuhan es la capital de la provincia china de Hubei. Se convirtió en el epicentro mundial y sitio de origen de la pandemia derivada de la enfermedad ocasionada por el denominado SARS-CoV 2 y que posteriormente se denominaría COVID-19 (*corona-virus-disease-2019*). Durante este tiempo y hasta la fecha se han realizado innumerables estudios y análisis de la enfermedad en cuestión, donde múltiples textos, artículos y revisiones dan cuenta de los hallazgos que día a día surcan las redes médico-informativas en busca de respuestas para la enfermedad que solicita la mayor de las atenciones del personal sanitario en primera línea de atención. Mientras tanto, es deber de todo médico independientemente de su quehacer, estar informado sobre el COVID-19, motivo por el cual se ha realizado la siguiente revisión con los conocimientos más actuales al momento de la edición de este texto.

Etiología

Existen varios tipos de coronavirus que circulan en la población y que pueden causar enfermedades respiratorias leves como un resfriado común, sin embargo, existen tres subtipos de coronavirus que especialmente pueden condicionar enfermedades respiratorias graves y, por lo tanto, la muerte. Estos tres subtipos de coronavirus

son los denominados SARS-Co-V causante del síndrome respiratorio agudo severo, MERS-CoV causante de síndrome respiratorio agudo severo del Medio Oriente y el recientemente descubierto SARS-CoV-2 causante del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus tipo 2.

Aspectos microbiológicos

Los coronavirus son una familia de virus de ARN cuyo diámetro aproximado es de 125 nm. Se denominan de esta manera debido a la apariencia similar a una corona cuando son vistos al microscopio electrónico; una de las características de estos virus es que contienen el genoma más grande de todos los virus ARN con un tamaño de 26 a 32 kilobases las cuales codifican 4 proteínas que forman la estructura de estos virus y son denominadas: espiga (S), envoltura (E), membrana (M), nucleocápside (N). Además, contiene 16 proteínas no estructurales que participan de manera activa en la transcripción y replicación viral.

Taxonómicamente los coronavirus pertenecen al orden Nidovirales, suborden *cornidoviridae*, familia *coronaviridae* y subfamilia *Orthocoronavirinae* y esta última consta de cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus, siendo el SARS-CoV-2 perteneciente al género betacoronavirus, de todos estos géneros, los pertenecientes al género alfa y beta son capaces de infectar tanto a animales como a humanos.

Aspectos epidemiológicos

Debido a la enfermedad por COVID-19 desde su inicio hasta la realización de este manual se han reportado 219 millones de casos y se han reportado 4.55 millones de fallecimientos.

Se estima por el grupo de trabajo encargado de la estadística de la enfermedad por COVID-19 en México que estas cifras tienen un factor de expansión de 8.8 (Cuadro 1.1).

Cuadro 1.1. Países más afectados por COVID-19

No.	Nombre del país	Casos	Muertes
1	Estados Unidos	40 191 000	649 978
2	India	32 900 000	440 000
3	Brasil	20 925 565	583 753
15	México	3 427 409	262 725

Transmisibilidad

El principal modo de transmisión es de persona a persona a través de la inhalación de aerosoles o secreción respiratoria de mayor tamaño liberada al toser, estornudar o hablar, siendo considerados de menor posibilidad para el contagio las vías oftálmica y oral. La dinámica de los aerosoles implica que una distancia de menos de dos metros alrededor de la persona que los origina se considere de riesgo. Un estudio reporta que una distancia menor a la mencionada durante cinco segundos es suficiente para un alto riesgo de contagio.

Cabe señalar que investigaciones recientes también han mencionado que, en la pandemia en cuestión, se ha demostrado que espacios interiores mal ventilados son entornos de mayor peligro debido a que partículas del virus pueden quedarse en suspensión hasta que alguien las respire. Al no contar con la forma de medir la presencia del virus en el aire, podemos utilizar como un indicador de la calidad de ese aire los niveles de CO₂ en el mismo, en espacios sin ventilar tanto el CO₂ como el SARS-CoV-2 permanecen suspendidos durante horas, por lo tanto, a mayor concentración de CO₂ encontrado en un espacio cerrado el riesgo de contagiarse es más alto.

El aire que contenga 412 partículas por millón (ppm) de CO₂, se considera que no ha sido respirado previamente. La OMS considera para ambientes saludables la presencia de hasta 1000 ppm, lo que representa 1.5% del aire ya respirado. Rangos más elevados que los establecidos por la OMS son francamente peligrosos.

Lo anterior es importante para informar a las personas que los lugares cerrados y

con ventilación inadecuada son un riesgo latente para contagiarse de COVID-19, ya que nadie se da cuenta que pueda existir algún paciente asintomático en dichos lugares.

Fisiopatogenia

La infección por virus SARS-CoV-2 inicia una vez que el virus se pone en contacto con las células epiteliales del tracto respiratorio, el SARS-CoV-2 se une a la célula del hospedero por medio de proteína S la que a su vez se divide en subunidad S1 que se une al receptor ECA 2 y una subunidad S2 que se une a una proteasa celular llamada TMPRSS (proteasa transmembrana de serina 2 asociada a superficie del huésped), una vez que el virus alcanza a los alveolos se produce fusión de ambas membranas, lo que permite la liberación del RNA viral dentro de la célula iniciando así la replicación del genoma viral en el citosol de la célula de huésped para iniciar así nuevos viriones completos de SARS-CoV-2 que se diseminan hasta infectar otras células. La presencia de viriones en la circulación permite el reconocimiento de la proteína S y de la nucleocápside por los linfocitos B, el cual se encargará de producir anticuerpos neutralizantes. Posteriormente los viriones son reconocidos por células presentadoras de antígenos que presentarán epítomos de las proteínas estructurales y no estructurales del virus a los linfocitos T. La activación de los linfocitos en especial Th1, macrófagos y células dendríticas desencadenan una respuesta inmunitaria inicial que incluye linfocitosis y producción de citocinas inflamatorias principalmente IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ y TNF alfa; la respuesta inflamatoria da como resultado la destrucción de los linfocitos que intentan detener la infección por SARS-Cov-2 originando un estado de linfopenia. La rápida replicación viral a nivel pulmonar puede desencadenar una fuerte respuesta inmunológica que cuando es exagerada puede desencadenar la llamada tormenta de citocinas la cual tiene una amplia gama de afección a órganos y/o aparatos como SNC, hepático, renal, vascular, pulmones, cardiovascular, gastrointestinal y cutáneo. Esta respuesta inflamatoria exagerada puede desencadenar falla respiratoria y posteriormente falla multiorgánica, siendo esta tormenta de citocinas considerada como la principal causa de muerte en las personas en la infección por SARS-CoV-2.

Esta elevación de citocinas desencadena junto con la liberación de estímulo-

los inflamatorios como los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones liberadores asociado a daños (DAMP) que producen la activación de los monocitos sanguíneos que, aunados al daño endotelial causado por el virus, activan la expresión del factor tisular y la vía extrínseca de la coagulación, lo que conduce a depósitos de fibrina y coagulación sanguínea. Por otro lado, el reclutamiento de neutrófilos por las células endoteliales libera trampas extracelulares de neutrófilos que activan la vía intrínseca y a las plaquetas, amplificando así la señal procoagulante, dando como resultado una complicación que se presenta principalmente en los pacientes que presentan la forma crítica de la enfermedad llamada coagulopatía asociada a COVID-19. La respuesta inmunológica exagerada, la activación y lesión endotelial resultante aunado a la presencia de eventos trombóticos es la causa de lesión a varios órganos como pulmones, cerebro y corazón, dando como resultado falla orgánica múltiple, complicación frecuentemente observada en los pacientes con enfermedad crítica.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 son muy variadas, esto debido a que usa el receptor para ECA 2 para ingresar a las células y dicho receptor se encuentra expresado en varios órganos y sistemas. A continuación, se menciona la sintomatología que pueden presentar los pacientes: fiebre (83 a 94%), tos (59 a 82%), fatiga (44 a 70%), anorexia (40 a 84%), cefalea (34%), disnea (31 a 40%), dolor torácico (10%), artralgias/mialgias (45%), náuseas/vómito (12%), rinorrea (10%), congestión nasal (8 a 15%), diarrea (6%), anosmia/ageusia (5 a 65%), siendo estos últimos en algunos casos la presentación inicial de la enfermedad en ausencia de otros síntomas respiratorios. También se han descrito principalmente en adultos mayores y en pacientes inmunocomprometidos síntomas neurológicos como pérdida del estado de alerta y síndrome confusional agudo. En menor frecuencia también se han descrito síntomas como; cardiológicos: arritmias, falla cardiaca, infarto agudo del miocardio, miocarditis, oftalmológicos: xeroftalmia, conjuntivitis, cutáneas: erupciones tipo *rash* en el tronco, lesiones acrocianóticas en dedos de manos y pies (principalmente en niños y adolescentes).

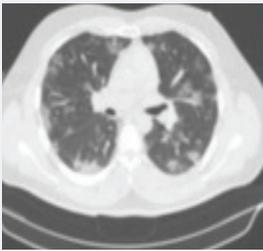
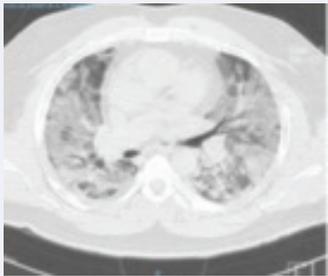
En base a las características clínicas, se ha clasificado a la enfermedad en va-

rias etapas según la severidad de la sintomatología que presenten los pacientes, las cuales son: preasintomático, leve, moderado, severo y crítico. En el Cuadro 1.2 se mencionan las características clínicas más frecuentes en la presentación de los pacientes con enfermedad por COVID-19. Se han encontrado también algunas características de los pacientes que se han encontrado como factores de riesgo para desarrollar una enfermedad severa o crítica los cuales se enlistan en el Cuadro 1.3.

Un estudio realizado en China reveló que cerca de 14% de los pacientes que se infectaron por COVID-19 desarrollará enfermedad grave y necesitará oxigenoterapia, de 4% a 14% recibieron ventilación con presión positiva no invasiva, 2.5 a 12% requirieron ventilación mecánica invasiva, 5% requerirá manejo en UCI. De todos los pacientes que desarrollaron infección crítica, 67% de los pacientes desarrollaron SDRA; de los pacientes que desarrollaron SDRA, 33% recibió aporte de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo.

Una herramienta que nos puede ayudar a valorar la función pulmonar en los pacientes que desarrollan SDRA de manera temprana, mínimamente invasiva, al lado del paciente y que además está al alcance de todo personal de salud puede ser utilizar el Índice Sa/Fi (saturación periférica obtenida por oximetría de pulso/fracción inspirada de oxígeno). El cual se obtiene del cociente entre saturación periférica de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (Cuadro 1.4). Dicho índice nos puede orientar de acuerdo a su resultado para reconocer la presencia temprana de alguna complicación pulmonar que requiera atención hospitalaria y por consiguiente la derivación de estos pacientes a centros hospitalarios de manera inmediata para darles atención oportuna.

Cuadro 1.2. Características observadas en las diferentes etapas en pacientes con enfermedad por COVID-19

	Asintomático/ presintomático	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad severa	Enfermedad crítica
Características	Ausencia de síntomas	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre, - Artralgias, - Mialgias - Fatiga - Tos - Astenia - Agenesia - Anosmia - Cefalea - Rinorrea, - Diarrea - Náuseas - Conjuntivitis 	Los de enfermedad leve más la presencia de <ul style="list-style-type: none"> - Infiltrados radiográficos en el tórax - < 50% - No hay disnea 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia respiratoria - > 30 rpm - Infiltrados pulmonares en > 50% 	<ul style="list-style-type: none"> - Falla respiratoria - Hipotensión - Choque - Falla orgánica
Saturación de oxígeno	> 94%	> 94%	> 94%	> 94%	> 94%
Evolución	1 día	5 días	7 días	8 días	
Patogénesis	Replicación viral	Replicación viral	Replicación viral/inflamación	Inflamación	Inflamación
Imagenología		 <p>Pequeñas áreas focales con opacidad con patrón reticular</p>	 <p>Opacidades subpleurales, parches de consolidaciones mutisegmentarias</p>	 <p>Extensas áreas de opacidad y consolidaciones francas, afectación bilateral con predominio en lóbulos inferiores</p>	
		 <p>Presencia de parches en vidrio despulido de distribución difusa</p>	 <p>Parches en vidrio despulido de distribución subpleural</p>	 <p>Extensas áreas con parches en vidrio despulido, engrosamiento septal, áreas de consolidación de predominio en lóbulos inferiores.</p>	

Cuadro 1.3. Factores de riesgos asociados a enfermedad crítica.⁸

- Hipertensión arterial sistémica
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Tabaquismo
- Sexo masculino
- Edad mayor a 60 años
- EPOC, otras neumopatías
- Nefropatías
- Cardiopatías
- Hepatopatías
- Inmunocompromiso (VIH, uso de corticosteroides e inmunomoduladores)

Cuadro 1.4. Correlación del índice Sa/Fi en relación con el índice de oxigenación (Kirby).⁹

PaO ₂ /FiO ₂ (índice de Kirby)	SDRA	Sa/Fi
< 400		394
< 300	leve	< 317
< 200	moderado	< 237
< 100	grave	< 155
(Se necesita gasometría)		(No necesita gasometría)

Bibliografía recomendada

1. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. Longo DL, editor. *N Eng J Med* 2020 Dec 3;383(23):2255-73.
2. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care* [Internet]. 2020 Jun 18;24.
3. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care* 2020 Jun 16;24(1).
4. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. Solomon CG, editor. *N Eng J Med* [Internet]. 2020 Apr 24; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2009249>

5. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. Solomon CG, editor. N Eng J Med 2020 May 15;
6. Li C, He Q, Qian H, Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID19 (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2021 Jul 15;22(3).
7. Morales Fernández JA, Wong Chew RM. *Generalidades, aspectos clínicos y de prevención sobre COVID-19: México y Latinoamérica*. Universitas Médica. 2021 Jul 1;62(3).
8. Monterrosa NF. Concordancia entre el índice Sa/Fi y el índice Pa/Fi para detección de hipoxemia en pacientes internados en unidad de cuidados intensivos. Repositorio Unicartagena educo [Internet]. 2017.

CAPÍTULO 2

Características del virus SARS-CoV-2

Dr. José Alberto Pacheco Elizalde

En diciembre de 2019, algunos casos de neumonía causados por un nuevo beta coronavirus ocurrieron en Wuhan, China, ciudad que históricamente ha estado relacionada al Mercado de Mariscos de Huanan. Recientemente, la enfermedad causada por este nuevo coronavirus ha sido llamado COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud, y SARS-CoV-2 por el Grupo de Estudio de Coronavirus. El virus fue aislado el 7 de enero de 2020. Se encontró que su secuencia genómica es 96.2% idéntica al Coronavirus RaTG13 del murciélago y podría transmitirlo a los humanos a través de un huésped intermediario no identificado.¹ Se ha encontrado que los hospederos principales probables del coronavirus son los murciélagos y los visones, estos últimos intermediarios. Otros posibles organismos intermediarios son los pangolines.²

El coronavirus humano (HCoV), fue primeramente aislado en 1965 de un paciente con síntomas de resfriado común, y desde entonces otras cepas fueron detectadas desde el año 2001: síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) en 2003, coronavirus NL63 en 2004, y el HKU1 coronavirus en 2005.² Los coronavirus son el más grande grupo de virus que pertenecen al orden de Nidovirales, que incluye a las familias *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, y *Roniviridae*. El *Coronaviridae* se subdivide a su vez, en coronavirus alfa, beta,

gamma y delta. Son virus envueltos, con genomas de ARN de aproximadamente 30 kilobases su ARN es de sentido positivo no segmentado, con una estructura de capa 5' con una cola de poli (A), permitiéndole actuar como ARNm para la traducción de poliproteínas de replicasa. El extremo 5' del genoma, contiene una secuencia líder y una región no traducida (UTR, *untranslated region*) que contiene múltiples estructuras tallo-bucle requeridas para la replicación y transcripción del ARN. También contiene secuencias regulatorias transcripcionales (SRT) necesarias para la expresión de sus genes. Las 3'UTR contienen estructuras para replicación viral. La organización de su genoma es *5'-leader-UTR-replicase-S(Spike)-E (Envelope)-M (Membrane)-N (Nucleocapsid)-3'UTR-poly(A) tail*.³ La proteína S media la entrada viral dentro de la célula hospedera uniéndose al receptor a través de un dominio de unión a receptor (RBD, *Receptor Binding Domain*), en la subunidad S1, y después fusionando las membranas viral y de la célula hospedera, por medio de la subunidad 2. Las proteínas Spike contienen 3 segmentos: un ectodominio grande, un ancla transmembrana de un solo pasaje y una cola corta intracelular. Durante la entrada viral, la subunidad S1 se une al receptor de la célula hospedadora para adhesión del virus, y la subunidad S2 fusiona las membranas, permitiendo así la entrada del genoma viral a la célula. El SARS-CoV-2 reconoce y emplea al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, así como la proteasa celular de serina TMPRSS2 como cebador de la proteína S.⁴ El SARS-CoV y SARS-CoV-2 comparten una similitud aproximadamente del 76% en su identidad de aminoácidos. En el estudio realizado por Hoffmann y colaboradores, se encontró que muchos de los aminoácidos de una porción del dominio de unión a receptor (RBD), fueron conservados para su unión al receptor de ECA 2, al igual que en el SARS-CoV.⁵ La proteína del SARS-CoV-2 tiene un tamaño de 1273 aminoácidos. Una característica genómica particular del virus es la inserción de cuatro residuos de aminoácido en la unión de las subunidades S1 y S2 de la proteína S. Esta inserción genera un sitio de escisión polibásico que activa una escisión efectiva por furina y otras proteasas.⁸ Un estudio analizado por Xiong C. y col., 2020, analizó genomas de SARS-CoV-2 y encontró que el aislado viral numerado EPI_ISL_403928 mostró distancias genéticas diferentes en la longitud del genoma y diferentes árboles filogenéticos, los códigos de secuencia de la proteína Spike (S), nucleoproteína (N), y poliproteína (P) de otro SARS-CoV-2, con 4, 2 y 22 variaciones en S, N y P, en el

nivel de los residuos de aminoácidos, respectivamente. Este resultado muestra que al menos dos cepas de SARS-CoV-2 estuvieron involucradas en el brote.⁹

Transmisibilidad del virus

La transmisibilidad del virus se mide mediante un número básico de reproducción denotado por R_0 (se pronuncia "R naught" 'no(a)t en español'). Su definición epidemiológica es el promedio del número de personas que obtendrán la enfermedad de una persona contagiada. Si el valor es menos de uno: cada infección existente causa menos de una infección nueva, y en este caso la enfermedad desaparecerá. Si el valor es igual a uno, la enfermedad sobrevivirá, pero no será epidémica. Si el valor es mayor de uno: los casos crecerán exponencialmente y causará una epidemia o pandemia. En el caso del SARS-CoV-2, el R_0 estimado por la OMS en enero de 2020 fue de 1.4 a 2.5; durante la primera fase del brote se estimó en 3.3 a 5.5 y posteriormente su número de reproducción efectiva R_e es de 2.08 (1.99 a 2.18).⁶

La vía principal de transmisión del SARS-CoV-2 se da mediante gotas respiratorias, así como por vía aérea y en menor proporción por contacto.² En dos laboratorios independientes en China se aisló el virus también en heces fecales de pacientes infectados.⁷ Individuos sintomáticos y asintomáticos son la fuente de la transmisión y el virus también puede transmitirse mediante contacto indirecto.⁹ Un estudio de revisión agrupó estudios que evaluaron la contaminación y viabilidad del virus en superficies no hospitalarias, encontrando que los sitios con contaminación y viabilidad del virus sobre superficies como vidrio, billetes, acero inoxidable, plástico y cubrebocas tenían una inactivación de la carga viral de 50% en 24 horas, sin embargo, no se ha demostrado que la transmisión indirecta exista, aunque debe tenerse precaución en cuanto a medidas de transmisión por superficies inanimadas. El SARS-CoV-2 es muy vulnerable al alcohol y al cloro, el jabón es efectivo también para inactivarlo, aunque el jabón requiere mayor tiempo de contacto y la fricción es indispensable.

Bibliografía recomendada

1. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7(1):11.
2. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis* 2020;94:44-8.
3. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
4. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol* 2020;17(6):613-20.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-280.e8.
6. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020;22(2):69-71.
7. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020;158(6):1518-9.
8. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(3):141-54.
9. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:587269.
10. Barrera-Núñez D, Torres-Ibarra L, León-Maldonado L, Stern D, Barrientos-Gutiérrez T, López-Carrillo L. Rapid review of transmission of SARS-CoV-2 by contact with objects and surfaces. *salud publica mex.* 2021;63(1):126-35.

CAPÍTULO 3

Variantes del virus COVID-19

Dra. Virginia Hipólita Sánchez Hernández

Definición

Las variantes de SARS-CoV-2 que se presentan se modifican periódicamente para adaptarse a la evolución continua del virus.

La gran familia de coronavirus que actualmente nos interesa ya que fue detectada en Diciembre 2019, es el SARS-CoV-2 en Wuhan, Provincia de Hubei, China, con el cuadro clínico de COVID-19. La diseminación ha sido muy rápida tanto en China como a nivel Mundial considerada como una pandemia el 11 de Marzo del 2020, CUANDO en México se detectó el primer caso en ese mismo mes. El SARS-CoV-2 se clasifica como un beta-coronavirus originado de los murciélagos y cuyo hospedero puede ser el pangolín. El SARS-CoV-2 corresponde al SARS-CoV, como el genoma del SARS-CoV-2 muestra 79.6% de secuencia nucleótida similar con SARS-CoV.

Cualquier variante del SARS-CoV-2 que presente modificaciones en el genoma puede afectar a las características del virus y parece indicar que la variante puede generar riesgos en el futuro, a pesar de que no se disponga de pruebas claras de los cambios que pueda causar en el fenotipo o en las características epidemiológicas del virus y sea necesario mantener el seguimiento y continuar estudiándola hasta que no se disponga de más información.

La secuenciación permite detectar sustituciones en el genoma que pueden alterar las características de la infección vírica (modificación fenotípica), como la tasa de transmisión o la virulencia. A medida que se propagan, todos los virus experimentan cambios genéticos que, en su inmensa mayoría, no influyen sustancialmente en el comportamiento vírico. Sin embargo, en el SARS-CoV-2, ciertos cambios genéticos poco frecuentes pueden provocar modificaciones fenotípicas de importancia para la salud pública. Detectar esos cambios y demostrar su repercusión constituye un reto.

Debido a estos cambios en el coronavirus, se ha definido como una variante de interés y preocupante en relación con la cual se ha demostrado en evaluación comparativa, asociada a uno o más de los cambios que resulten significativos para la salud pública mundial.

Se conoce que todos los virus tienen la capacidad de cambiar con el tiempo, sobre todo los retrovirus, así como el SARS-CoV-2, los cuales pueden ser desde leves o nulos hasta un efecto en las propiedades, algunos de ellos en la propagación, la gravedad de enfermedad y la virulencia, entre otros. La OMS vigila y evalúa la evolución del virus SARS-CoV-2, considerando las variantes de interés y las variantes preocupantes, con el fin de priorizar seguimiento, detección de sustituciones de aminoácidos para informar a los países y población sobre las medidas que se deben adoptar y la eficacia se está reforzando al evaluar una función de riesgo para la salud pública mundial.

Lo importante de las variantes de SARS-CoV-2 son las estrategias y las medidas que recomienda actualmente la OMS, que siguen funcionando contra las variantes del virus detectadas desde el comienzo de la pandemia. El grupo de expertos de la OMS utiliza las letras del alfabeto griego para las variantes del virus SARS-CoV-2: Alfa, Beta, Gamma, etc.

Las variantes preocupantes (**Cuadro 3.1**) se asocian a los siguientes cambios:

- a. Transmisibilidad perjudicial en la epidemiología de COVID-19
- b. Virulencia o cambios clínicos de la enfermedad
- c. Disminución en medidas o medios diagnóstico, las vacunas o el tratamiento.

Cuadro 3.1. Variantes preocupantes actuales

OMS	Linaje Pango	Clado/linaje GISAID	Clado Nextstrain
Alpha	B.1.1.7	GRY	29I-v1)
Beta	B.1.1351	GH/501Y.V2	20H(V2)
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J(V3)
Delta	B.1.1617.2	G/478K.V1	21A

Por ello es importante tomar las medidas para detección de ellas como son:: secuencia del genoma, notificación de casos asociados a infección por variante preocupante y si hay disposición de capacidad suficiente en coordinación con la comunidad internacional y realizar estudios.

Variantes de interés (Cuadro 3.2)

Estas variantes presentan cambios en el genoma que afectan a características del virus como su transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad que causa y su capacidad para escapar a la acción del sistema inmunitario, ser detectado por medios diagnósticos o ser atacado por medicamentos; según se ha comprobado, dan lugar a una transmisión significativa en medio extrahospitalario o causan varios conglomerados de COVID-19 en distintos países, con una prevalencia relativa creciente y ocasionando números cada vez mayores de casos con el tiempo, o bien que presentan, aparentemente, otras características que indican que pueden entrañar un nuevo riesgo para la salud pública mundial.

Cuadro 3.2. Variantes de interés actuales

OMS	Linaje Pango	Clado/linaje GISAID	Clado Nextstrain
<i>Eta</i>	B.1.525	G/484.V3	21 d
<i>Iota</i>	B.1.526	GH/253G.V1	21F
<i>Kappa</i>	B.1.617.1	G/452R.V3	21B
<i>Lambda</i>	C.37	GR/452Q.V1	21G
<i>Mu</i>	B.1.621	GH	21H

Las medidas importantes adoptadas son: información de casos por variantes de interés, enviar la secuencia completa del genoma, realizar estudios para saber los efectos de la variante de interés de la COVID-19, la gravedad de los síntomas, análisis de laboratorio para estudiar los efectos de la variante en cuestión.

En México se han detectado la mayoría de las variantes del virus. En el caso de la variante **Mu**, no existe evidencia que sea más transmisible ni más virulenta, ni que escape a la inmunidad que provocan las vacunas. La variante Delta plus del virus SARS-CoV-2 es una de las últimas y ha demostrado ser más contagiosa y más resistente a la inmunidad de las personas y de las vacunas.

Para ello las OMS toma medidas de evaluación comparativa y los riesgos para la salud pública, incidencia, prevalencia relativa de las variantes detectadas en las muestras secuenciadas, coordinación de estudios adicionales de laboratorio, evaluación de las características epidemiológicas mundiales y seguimiento de la propagación, para tomar medidas de control, diagnóstico, vacunación y tratamientos disponibles.

Con el aumento de la vigilancia de la secuenciación del genoma en todo el mundo, se espera que aumente el número de variantes identificadas recientemente. La vigilancia de todas las variantes recientemente identificadas debe supervisarse de cerca para tomar las medidas necesarias lo antes posible.

Bibliografía recomendada

1. Boehm E, Kronig I, Neher R, Eckerle I, Vetter P, and Kaiser L, for the Geneva Centre for Emerging Viral Diseases Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clinical Microbiology and Infection* 2021;27:1109-1117
2. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 34033342
3. Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J. *et al.* Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 Against SARS-CoV-2 Variants. *J Virol*. 2021:1-14. PMID: 34576862 DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01313-21>
4. Jungnick S, Hobmaier B, Mautner L, Hoys M, Haase M *et al.* In Vitro Rapid Anti-

gen Test Performance with the SARS-CoV-2 Variants of Concern B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), and B.1.617.2 (Delta) Microorganisms 2021 Sep 16;9(9):1967. doi: 10.3390/microorganisms9091967.

5. **Hemmer C, Löbermann M and Reisinger E** COVID-19: epidemiology and mutations: An update. *Radiologe* 2021;61(10):880-887 doi: 10.1007/s00117-021-00909-0.

CAPÍTULO 4

Pruebas diagnósticas y su interpretación

Dr. Ricardo Campos Cerda

Introducción

El 7 de enero de 2020 se documentó la secuencia genómica de un nuevo coronavirus en una muestra pulmonar obtenida de un paciente con cuadro respiratorio agudo, en Wuhan, China. Cuatro días después, se describió el mapa genómico de referencia de este nuevo coronavirus, que se le llamó Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2). Dos semanas posteriores, se publicó la primera prueba diagnóstica para detectar este virus. En la actualidad, se han realizado cientos de millones de pruebas en la búsqueda de SARS-CoV-2.

La evaluación diagnóstica de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se realiza de acuerdo al evento clínico: ante la sospecha de enfermedad basados en la historia clínica y síntomas del paciente; en pacientes asintomáticos posexposición a SARS-CoV-2; o como parte de escrutinio de población asintomática en riesgo. Cada caso determinará cuáles son las pruebas diagnósticas apropiadas. Siempre se realiza el esfuerzo de obtener un diagnóstico temprano. En algunos casos, se mantiene alta sospecha a pesar de tener estudios de antígeno y/o moleculares negativos.

Métodos diagnósticos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda, siempre que estén dispo-

nibles, realizar pruebas diagnósticas a todos aquellos individuos sintomáticos, con sospecha de infección y riesgo de exposición. También sugiere realizar estudios de escrutinio en sujetos asintomáticos con contacto cercano con un paciente con COVID-19, búsqueda de casos en poblaciones especiales (casas de retiro de personas adultas mayores, centros de cuidados especiales, etc.), identificación de paciente en lugares de alta prevalencia, como evaluación previa a cirugía ambulatoria o recibir terapia inmunosupresora. Por otro lado, la OMS sugiere no realizar exámenes en individuos asintomáticos con diagnóstico previo de COVID-19 en los primeros tres meses posteriores a la infección, ya que la probabilidad de re infección es muy baja.

Las herramientas diagnósticas actuales son de dos tipos. la primera, es la detección directa de fracciones del virus. Esto se puede realizar mediante cultivo del virus, la búsqueda de una o más de sus proteínas, ya sea por la detección directa de sus ácidos nucleicos o por la amplificación de sus ácidos nucleicos (estudios moleculares). La segunda, es la búsqueda de la "consecuencia" de la infección del virus al hospedero, llamados estudios inmunológicos; que están enfocados en la detección de anticuerpos específicos contra el virus. La presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 nos indican COVID-19 reciente o previo (Figura 4.1).

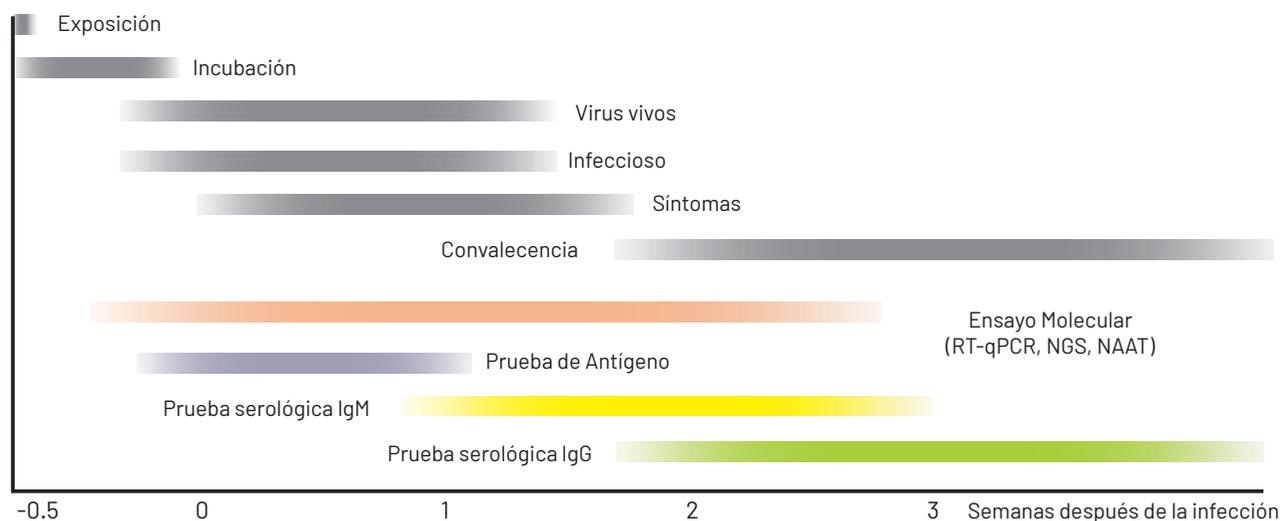


FIGURA 4.1. Posterior a la infección, el RNA genómico (curva amarilla), se incrementa rápidamente y llega a su pico máximo al inicio de los síntomas (aunque algunos pacientes pueden estar asintomáticos). Los niveles de proteínas virales también se incrementan rápidamente, pero con una curva menor (modificado⁶).

Estudios moleculares

Los exámenes moleculares están considerados como el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19. La amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), comúnmente reacción en cadena de la polimerasa por transcripción reversa (RT-PCR), deben considerarse como la primera opción diagnóstica. Existen dos tipos de NAAT, en laboratorio y con pruebas rápidas por método isotérmico, esta última con menor sensibilidad. La OMS y la Secretaría de Salud en México recomiendan recolectar muestra de los siguientes sitios (preferentemente por personal de salud): hisopado de región nasal y faríngea, hisopado de ambas cavidades nasales, lavado y aspirado nasal, hisopado orofaríngeo posterior y muestra de saliva. En pacientes hospitalizados, los especímenes obtenidos del tracto respiratorio inferior tienen mayor sensibilidad, determinada por la alta replicación viral en dicha zona. Las muestras obtenidas de sangre, heces u otros líquidos corporales, tiene un papel limitado en el diagnóstico.

La amplificación de RNA de SARS-CoV-2 comúnmente por RT-PCR, detectan y amplifican diferentes regiones del genoma viral, e incluyen dos o más genes (para incrementar la sensibilidad de la prueba): nucleocápside (N), envoltura (E), espiga (S), genes ORF1 y polimerasas de RNA dependientes de RNA (también llamadas regiones de inicio de lectura genética; RdRp). Otros métodos de NAAT incluyen amplificación isotérmica, ensayos de ADN por método CRISPR y secuencia de siguiente generación (NGS).

Las NAATs tienen una sensibilidad analítica elevada (capacidad de detectar bajos niveles de RNA en el espécimen estudiado); Los resultados falso-positivo son raros. La sensibilidad analítica de la prueba varía de acuerdo al tipo de la misma, sitio de toma de la muestra y ciclo de la enfermedad al momento de la toma. Las muestras obtenidas por personal de salud tienen mejor desempeño diagnóstico, comparadas con las realizadas por el mismo paciente. El momento de la enfermedad es determinante en el resultado, ya que los estudios realizados entre los días 5 y 8 del inicio de los síntomas tienen una mejor sensibilidad, en comparación con los ensayos realizados el día de la exposición riesgo o posterior al día 20 de la enfermedad (Figura 4.2).

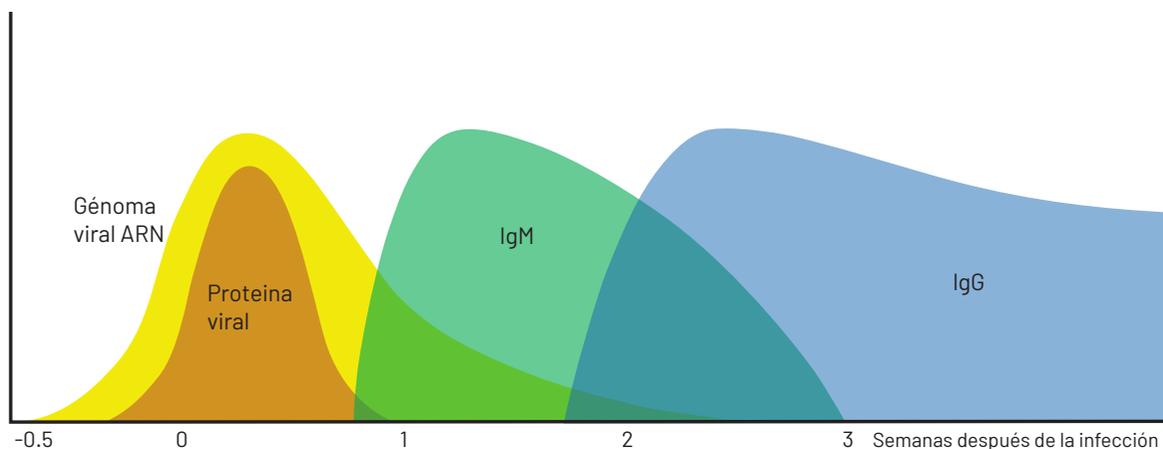


FIGURA 4.2. El RNA de SARS-CoV-2 puede ser detectado por ensayos moleculares como RT-qPCR. Los estudios serológicos detectan la existencia de anticuerpos IgM e IgG e indican infección previa por SARS-CoV2. RT-qPCR reacción en cadena de la polimerasa por transcripción reversa cuantitativa; NAAT prueba de antígeno de ácido nucleico; NGS secuencia de siguiente generación (modificado⁶).

La sensibilidad de una prueba, es la fracción de individuos con la infección que son identificados correctamente como positivos; una alta sensibilidad tiene pocos resultados negativos falsos, es decir, pocos individuos infectados escapan de la detección. La especificidad es la capacidad de identificar correctamente a personas que no tienen la infección. Una alta especificidad tiene pocos resultados positivos falsos, donde se diagnóstica erróneamente a un paciente con infección, cuando no existe tal. Sin embargo, a pesar de la sensibilidad y especificidad elevada de las pruebas, el desempeño clínico es variable. El valor clínico de estos métodos diagnósticos está determinado por varios factores: prevalencia de la infección, método empleado en la prueba, momento evolutivo de la enfermedad. La frecuencia de resultados falso-negativo varía desde 5 a 40%, de acuerdo a la población estudiada y al momento epidemiológico. Una prueba con alta sensibilidad y especificidad en una población con número de casos elevados (alta prevalencia, por ejemplo, en los “picos u olas” de la enfermedad) nos permite identificar con mayor exactitud, casos verdaderamente infectados y personas libres de SARS-CoV-2. Cuando la enfermedad se encuentra en un número bajo de enfermos en la población (baja prevalencia), el desempeño de la prueba es menor y debe siempre de acompañarse del juicio clínico.

El resultado positivo de un estudio molecular por RT-PCR generalmente confir-

ma el diagnóstico de COVID19. El RNA viral es detectable, en algunos casos, desde el primer día de los síntomas e inicia su disminución tres semanas después del inicio de la enfermedad. En casos severos y/o críticamente enfermos, puede permanecer positivo por mayor tiempo, y esto indica la existencia de partículas de RNA; en esta situación clínica, el paciente no es infectocontagioso.

En la mayoría de los casos, un resultado negativo de RT-PCR es suficiente para excluir el diagnóstico. Sin embargo, si persiste la sospecha de COVID-19 (signos y síntomas sugestivos, sin otra causa aparente), y es importante descartar con seguridad la existencia de la enfermedad, se sugiere repetir el estudio con un periodo mínimo de 48 h; ya que existe la probabilidad de resultados negativos falsos. No se recomienda repetir el estudio en las 24 horas posteriores a la primera prueba.

Las pruebas de antígeno detectan la presencia de anticuerpos que se unen a la proteína de la espiga de SARS-CoV-2, detectados por inmunoensayo simple (como ensayo de flujo lateral); su resultado positivo indica la presencia de una proteína viral. Es un estudio costo-efectivo que se desarrolló para el escrutinio en puntos de atención (*Point of Care, POC*), con resultados obtenidos en 30 minutos, a bajo costo, y de manufactura a gran escala. Sus desventajas incluyen una menor sensibilidad y especificidad cuando se comparan con los estudios moleculares, y tienen una menor ventana de tiempo para detectar casos infectados.

Como prueba de escrutinio a nivel poblacional, permite el aislamiento de los casos, e inicio temprano de tratamiento, especialmente en pacientes de alto riesgo. El desempeño óptimo de la prueba requiere la existencia de infección activa y sintomática, su sensibilidad disminuye exponencialmente entre 7 y 10 días después del inicio de los síntomas. Las pruebas utilizadas en México autorizados por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE), así como por la OMS son STANDARD™Q COVID-19 Ag Test, Panbio™ COVID-19 Ag RAPID Test Device, y Sofia2 SARS Antigen FIA by Quidel Corporation.

En un paciente sintomático, una prueba de antígeno positiva confirma la enfermedad. En caso de sospecha de infección, pero la prueba es negativa, se recomienda confirmar por medio de RT-PCR en las siguientes 48 h posteriores, por el riesgo de tener una prueba negativa falsa. Si no existe disponibilidad de prueba molecular, se debe repetir al menos en dos ocasiones una prueba de antígeno con una diferencia de tres días entre cada prueba para confirmar el resultado negativo (Figura 4.3).

En sujetos asintomáticos, no vacunados, con exposición de alto riesgo (contacto cercano con un caso confirmado con infección por SARS-CoV-2), se recomienda realizar una prueba inmediata para confirmar el resultado negativo y repetir la prueba a los siete días posteriores, con el objetivo de suspender la cuarentena. Un estudio realizado en la Ciudad de México, observó que en pacientes adultos mayores sintomáticos, con prueba de antígeno negativa y RT-PCR positiva, desarrollaban una enfermedad más agresiva, en comparación con al resto de la población.

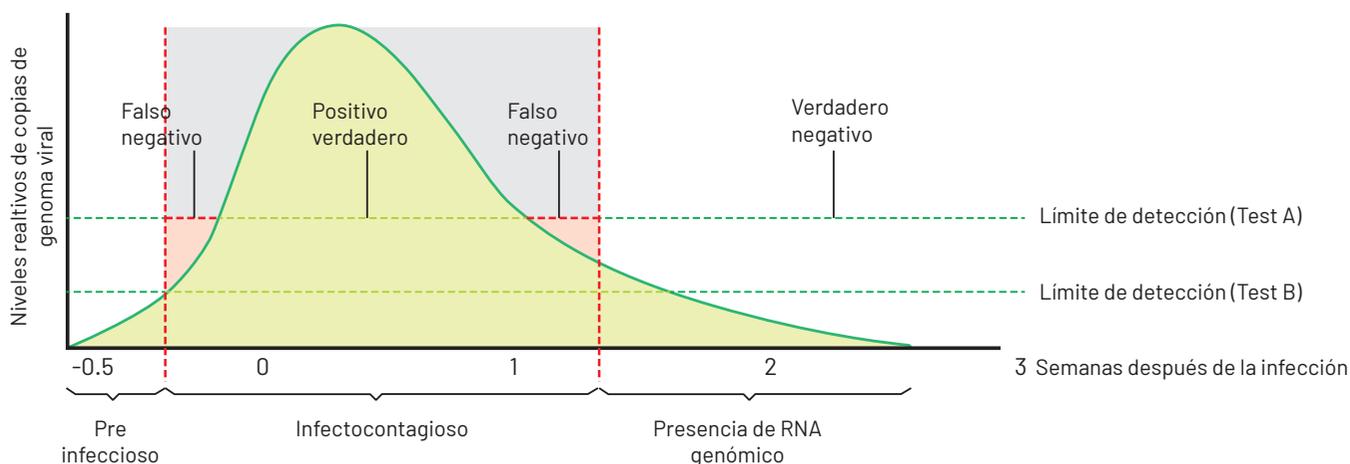


FIGURA 4.3. La sensibilidad de una prueba depende de la técnica utilizada y de la carga viral. Una prueba puede ser negativa a pesar de ser un paciente infeccioso (falso negativo, área de color rojo). Por otro lado, puede coexistir una prueba persistentemente positiva para RNA viral, pero el paciente no es infectocontagioso (falso positivo). El rápido incremento de la carga viral nos permite observar el siguiente fenómeno: una prueba más sensible (prueba B) tiene una ventana de detección mayor, en comparación con una prueba menos sensible (prueba A) (modificado⁶).

Estudios inmunológicos

Los exámenes inmunológicos y serológicos se aplican principalmente en estudios de seroprevalencia, para evaluar la efectividad de las medidas de control y contención de COVID-19 a un nivel comunitario; incrementa nuestra comprensión de la inmunología detrás de la infección por SARS-CoV-2. Los estudios serológicos son altamente específicos, pero heterogéneos en la sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad. No todos los pacientes con COVID-19 desarrollarán anticuerpos contra

SARS-CoV-2. Los estudios serológicos incluyen la determinación de anticuerpos IgM e IgG contra proteínas específicas: dominio del receptor de unión (RBD), espiga (S), nucleocápside (N), espiga y nucleocápside (NS); por técnicas de inmunoensayo de flujo lateral (LFIAs), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) o por inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIAs).

Ya que la elevación de los anticuerpos IgM e IgG se presenta después de la primera semana posterior al inicio de los síntomas, tienen una limitada utilidad en el diagnóstico de la enfermedad aguda. La mayoría de los individuos infectados por SARS-CoV-2 tienen niveles elevados de IgG hasta ocho meses posteriores.

La determinación de anticuerpos totales por método de ELISA es el marcador serológico con mayor sensibilidad y especificidad, ya que se incrementan desde la segunda semana del inicio de los síntomas. Los niveles más elevados de IgM e IgG por este método se han documentado entre la segunda y tercer semanas de la enfermedad. Cuando se realizan dos semanas después del inicio de la enfermedad, con prueba RT-PCR previa, se incrementa la certeza diagnóstica. Típicamente, la mayoría de los anticuerpos se producen contra la proteína más abundante en el virus, que es N. Cuando se utiliza en forma concomitante el antígeno RBD, incrementa la sensibilidad de la prueba. Su empleo como escrutinio a gran escala en una población, permite medir la actividad de la enfermedad así como identificar individuos que pudiesen tener inmunidad contra la infección.

Estado PosCOVID

La RT-PCR puede detectar partículas no infecciosas de RNA hasta 12 semanas posteriores a la infección. La sensibilidad de la prueba de antígeno sólo tiene un periodo determinado de acuerdo al ciclo viral. No se recomienda el empleo de ambas pruebas para establecer el término de la enfermedad.

Bibliografía recomendada

1. Vandenberg O., Martiny D., Rochas O., Belkum A., Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 171-183. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00461-z>
2. Ong D., Fragkou P., Schweitzer V., Chemaly R., Moschopoulos C., et al. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; 27: 981-986.
3. Sethuraman N., Jeremiah S., Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 323(22): 2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259
4. Coffey K., Diekema D., Morgan D. Interpreting SARS-CoV-2 Test Results. *JAMA*. 2021; 17. doi:10.1001/jama.2021.16146
5. Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Fernández-Chirino L, Guerra EC, Fermín-Martínez CA, Márquez-Salinas A, et al. Diagnostic performance and clinical implications of rapid SARS-CoV-2 antigen testing in Mexico using realworld-nationwide COVID-19 registry data. *PLoS ONE* 2021; 16(8): e0256447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256447>
6. Mercer, T.R., Salit, M. Testing at scale during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Genet* 2021; 22, 415-426. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00360-w>

CAPÍTULO 5

¿Qué paciente puede observarse y manejarse en casa?

Dra. Rosalía García Peña

Un nuevo virus que emergió a finales del año 2019 en Wuhan, China, SARS-CoV-2, ocasionó una pandemia de enormes proporciones que se ha extendido por todo el planeta cobrando miles de vidas humanas. La pandemia de COVID-19 ha devastado individuos, familias e instituciones a través del mundo. A pesar de lo rápido del desarrollo de la vacuna, la población humana permanece en riesgo.

De acuerdo a la guía para el tratamiento de la COVID-19 en México,⁵ los pacientes se clasifican de acuerdo a la gravedad y factores de riesgo, mismos que son útiles para saber qué pacientes se pueden observar y manejar en casa.

Con respecto a la evolución temporal de la infección, se tiene:

Periodo de ventana: 10 días, incluye un periodo asintomático desde la entrada del virus al 5° día, y el periodo de inicio de los síntomas que va del 5° al 10° día. El tiempo promedio para el desarrollo de neumonía es aproximadamente de 5 días, el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas a hipoxemia severa y el ingreso a cuidados intensivos es de aproximadamente 7 a 12 días.⁹

Ante la sospecha de COVID-19, se requiere confirmar el diagnóstico a través de la prueba RT-PCR - SARS-CoV-2, y definir como caso sospechoso si cumple los siguientes criterios: al menos uno de los siguientes signos y síntomas mayores: fiebre

igual o mayor a 38° C, tos seca, disnea y cefalea, más al menos uno de los siguientes signos y síntomas menores: odinofagia, mialgias, artralgias, dolor torácico, escalofríos, rinorrea, conjuntivitis, anosmia o disgeusia.

En el contexto de la pandemia, toda neumonía debe considerarse como probable caso de COVID-19, aislarse y manejarse en consecuencia, la gran mayoría como paciente ambulatorio COVID-19 leve a moderado (80%) y sólo los casos graves requerirán hospitalización.

COVID-19 leve

Pacientes con síntomas que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia, de acuerdo con el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral vigente.⁵

Los signos y síntomas de COVID-19 varían:

1. La mayoría de las personas presenta fiebre (8 a 99%), tos (59 a 82%), fatiga (44 a 70%), anorexia (40 a 84%), dificultad para respirar (31 a 40%), mialgias (11 a 35%). También se han notificado otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náusea y vómitos.
2. Pérdida del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia) que precede a la aparición de los síntomas respiratorios.
3. Manifestaciones neurológicas: mareos, agitación, debilidad, convulsiones o datos de focalización, como problemas de habla o de visión, pérdida sensorial o problemas de equilibrio.⁶

Las personas mayores y las personas inmunodeprimidas, en particular, pueden presentar síntomas atípicos como disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, pérdida del apetito, confusión y ausencia de fiebre.

Neumonía moderada

Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida incluida una SpO₂ de 90% o superior al aire ambiente).

Es importante la realización de historia clínica para evaluar comorbilidades o condiciones específicas de riesgo.

Debido a cambios fisiológicos del envejecimiento, a la disminución de la función inmunitaria y a la comorbilidad, las personas adultas mayores presentan un riesgo aumentado para enfermar y presentar complicaciones por COVID-19, así como las del sexo masculino o con enfermedades crónico degenerativas: diabetes mellitus tipos 1 y 2, cardiopatía, hipertensión arterial sistémica, EPOC, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, obesidad y cáncer, entre otras. Los pacientes con estos factores de riesgo deben tener estrecha vigilancia en su manejo domiciliario y detectar oportunamente quién debe ser enviado al hospital.⁹

Tratamiento domiciliario de pacientes con COVID-19 sospechosos o confirmados

Se recomienda aislar a los pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 de grados leve y moderado para mitigar la transmisión del virus a personas cercanas.

Se sugiere monitorizar a los pacientes con COVID-19 de leve a moderado manejados en su domicilio con el fin de identificar signos y síntomas de progresión de la enfermedad, incluido el uso de pulsioximetría. Este seguimiento puede realizarlo a distancia el personal de salud mediante dispositivos electrónicos (telesalud) o mediante asistencia domiciliaria, según la disponibilidad.

Se recomienda que los pacientes con COVID-19 reciban tratamiento sintomático ambulatorio de acuerdo a los síntomas predominantes (fiebre, dolor de garganta, cefalea, tos, rinorrea, mialgias), prioritariamente con antipiréticos en dosis bajas, medidas generales e hidratación, así como alimentación saludable de acuerdo a sus necesidades.

Vigilancia de signos vitales en casa: temperatura, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y presión arterial.⁵⁻⁷

Los medicamentos que el paciente toma para comorbilidades (hipertensión, diabetes, arritmias, EPOC, asma, etc.) deben continuar y ante dudas consultar a su médico.

Los pacientes con COVID-19 deben recibir consejería acerca de las señales de alarma, las complicaciones de la infección y en qué casos deben buscar ayuda en los servicios de emergencia. Vigilar datos de alarma como disnea, saturación de oxígeno < 94% al aire ambiente, secreciones abundantes, trastornos del estado de conciencia, taquipnea > de 30 respiraciones por minuto, vómito o diarrea persistente, hipotensión arterial < de 90/60 mmHg, descontrol glucémico y datos de síndrome pleuropulmonar.

Recomendaciones respecto a medicamentos en pacientes con COVID-19 con manejo en domicilio^{6,7}

No se recomienda administrar ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 leve o moderado, fuera del contexto de ensayos clínicos. Se recomienda no administrar antibióticos a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 leve o moderado sin sospecha de infección bacteriana sobreagregada. Se recomienda no administrar corticoesteroides para el manejo de los pacientes con COVID-19 de leve a moderado.

La profilaxis farmacológica con anticoagulantes en pacientes con COVID-19 leve y moderado tratados en su domicilio, debe individualizarse de acuerdo a la historia clínica y los factores de riesgo tromboembólicos⁶ y a las guías establecidas.

Recomendaciones generales para el cuidado en casa que todo paciente con COVID-19 debe conocer

1. Beber muchos líquidos y observar que la orina se mantenga en buen volumen, clara y transparente.
2. Evitar el consumo de alcohol y de cigarrillos, así como la inhalación pasiva de tabaco.
3. Descansar y evitar cualquier actividad que requiera sobreesfuerzo físico.
4. Si tiene síntomas leves, puede usar medicamentos de venta libre. El paracetamol es útil para la fiebre y diversos dolores (de cabeza, musculares, articulares así como jarabes expectorantes o antitusivos, descongestionantes o antigripales comunes).

5. Debe mantener una nutrición sana, balanceada y con abundantes líquidos.
6. Lavar los utensilios personales con agua y detergente. Considerar soluciones con cloro.
7. De ser posible, usar servilletas, platos y cubiertos desechables.
8. Tener una botella atomizadora con solución de cloro para limpiar superficies antes y después de ingerir alimentos.
9. Lavado frecuente de manos con agua y jabón. Utilizar un jabón y toalla personales. De preferencia, el paciente debe utilizar un baño de uso exclusivo, no compartido.
10. Debe lavarse las manos por 20 segundos. La higiene de las manos y de algunos enseres personales puede complementarse con el uso de un dispensador personal de alcohol (gel o líquido).
11. En caso de interactuar con otra persona, ambos deben mantener en forma constante el uso de mascarillas y un distanciamiento mayor de 1.5 metros.
12. Considerar a familiares que puedan atenderles y hacer un seguimiento de su evolución. Instalar al paciente en una habitación individual y bien ventilada.
13. Limitar los movimientos del paciente dentro del domicilio y reducir al mínimo los espacios compartidos.
14. Evitar el contacto con los fluidos corporales.
15. No se debe reutilizar las mascarillas y los guantes.
16. Las sábanas, toallas, platos y cubiertos utilizados por el paciente no deben compartirse con otras personas.
17. Limpiar y desinfectar diariamente las superficies de uso cotidiano con las que exista contacto frecuente.
18. Limpiar y desinfectar las superficies del cuarto de baño y el retrete al menos una vez al día. La ropa, las sábanas y las toallas sucias del paciente deben colocarse en una bolsa y lavarse a mano con agua clorada y jabón ordinario, o a máquina entre 60 y 90 °C con detergente ordinario.
19. Los guantes, las mascarillas y otros desechos generados durante la atención domiciliaria, deben colocarse en un recipiente con tapa situado en la habitación del paciente antes de desecharse.

El aislamiento debe ser de al menos 11 días a partir del inicio de los síntomas y en pacientes asintomáticos considerar a partir de la fecha de la toma de muestra RT-PCR -SARS-CoV 2.

La decisión del manejo intradomiciliario de casos de COVID-19, debe ser con cautela, ya que resulta obvio que no se puede generalizar, principalmente a los grupos de alto riesgo.

Desafortunadamente, las características ideales para seleccionar estos casos pueden no encontrarse tan comúnmente en nuestro medio e incluyen de manera no exclusiva lo enlistado en el Cuadro 5.1.⁴

La labor médica, lejos de disminuir en estos casos, es muy intensa y de gran responsabilidad, con videoconferencias programadas varias veces al día si es necesario, reporte de signos vitales y SpO₂ (con O₂ y al aire ambiente, en reposo y después de moverse al baño) cada 4 a 6 horas, con el líder designado de la familia, mismo que procura los cuidados de manera directa, además del propio paciente. Se recomiendan actividades de reforzamiento de medidas de aislamiento y protección personal, y un canal abierto permanentemente en caso de cambios adversos, particularmente el inicio de disnea, así como visitas presenciales ocasionales. Se demuestra, por otro lado que en pacientes de bajo riesgo con contexto favorable y bien seleccionados, el manejo domiciliario del COVID-19 es factible.

Cuadro 5.1. Factores a considerar en la valoración del manejo domiciliario de pacientes con neumonía por COVID-19

• CURB-65 \leq 2 en enfermedad temprana
• Paciente cooperador*
• Buena red de apoyo familiar
• Aceptación y cultura de la enfermedad y escenario particular
• Plena comprensión del síntoma disnea
• Recursos económicos
• Capacidad de aislamiento total en un cuarto
• Disponibilidad de toma de signos vitales, SpO ₂ y O ₂ domiciliario
• Disponibilidad de toma de laboratorio a domicilio (y Rx)
• Sin antecedentes de ETV y capacidad para aplicarse HBPM vía SC
• Estrecha comunicación electrónica en tiempo real con el médico
• Vivienda cercana al hospital de referencia

* El cooperar con la posición prono es fundamental. ETV = enfermedad tromboembólica venosa. HBPM = heparina de bajo peso molecular.⁴

Bibliografía recomendada

1. Procter BC, Ross C, Pickard V, Smith E, Hanson C, McCullough PA. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Rev Cardiovasc Med* 2020 Dec 30;21(4):611-614.
2. Frohman EM, Villemarette-Pittman NR, Rodriguez A, Glanzman R, Rugheimer S, Komogortsev O, Zamvil SS, Cruz RA, Varkey TC, Frohman AN, Frohman AR, Parsons MS, Konkle EH, Frohman TC. Application of an evidence-based, out-patient treatment strategy for COVID-19: Multidisciplinary medical practice principles to prevent severe disease. *J Neurol Sci* 2021 Jul 15;426:117463. doi: 10.1016/j.jns.2021.
3. Yetmar ZA, Chesdachai S, Kashour T, Riaz M, Gerberi DJ, Badley AD, Berbari EF,

Tleyjeh IM. Prior Statin Use and Risk of Mortality and Severe Disease From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2021 May 28;8(7):

4. **Elizalde GJJ.** Neumonía atípica y COVID-19 durante la pandemia. A propósito de casos manejados exitosamente a domicilio. *Med Crit.* 2020;34(1):78-82. doi:10.35366/93284.
5. **Guía Clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México.** Consenso interinstitucional. Actualización 2 de agosto 2021.
6. **Organización Mundial de la Salud.** COVID-19 Clinical management: living guidance. Washington, D.C.: OMS; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
7. **Directrices para la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19 leve y moderada en América Latina y el Caribe,** www.paho.org/coronavirus, Organización Panamericana de la Salud, 2021.
8. **Manejo del Covid-19.** Recomendaciones Foro Internacional de Medicina Interna Versión 30-08-2021
9. **Astorga GL, Barrientos CL.** Infección por COVID -19 en adultos mayores. Recomendaciones para profesionales, *Rev Med Cos Cen* 2020;86(629):44-50.

CAPÍTULO 6

El paciente pediátrico con COVID-19

*Dr. Erick F. Galindo Valdés
Dr. Moisés Auron*

Introducción

El síndrome agudo severo por coronavirus 2 (designado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero del 2020 como "COVID-19") sucede a consecuencia de la infección por el virus SARS-CoV-2 el cual fue identificado por primera vez en China en diciembre del 2019.¹ Dada su rápida diseminación global y severidad clínica afectando a todos los segmentos de la población y sobrepasando las capacidades de atención médica a nivel mundial, el COVID-19 fue declarado por la OMS el 11 de marzo del 2020 como una pandemia.²

La población pediátrica, específicamente, tiene necesidades que van más allá de la prevención y el tratamiento, incluyendo también los aspectos médicos, económicos, educativos, emocionales y de desarrollo. Previo a la identificación de mutaciones recientes de COVID-19, se tuvo de manera ingenua la percepción de que el impacto de la enfermedad en los niños era mucho más indolente en comparación con los adultos, en especial, los adultos mayores.^{3,4} En añadidura, las manifestaciones clínicas a largo plazo (síndrome posCOVID o Covid largo) no fueron consideradas inicialmente. La aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2 ha llevado a

conocer más acerca del impacto y del tratamiento de la enfermedad en la población pediátrica. Eventualmente, se identificó exclusivamente en la población pediátrica un nuevo síndrome inflamatorio, no descrito con anterioridad, denominado como síndrome multisistémico inflamatorio asociado a COVID-19 (MIS-C, por sus siglas en inglés), con un impacto en el riesgo de hospitalización y secuelas a largo plazo.^{5,6}

Aún hay mucho por conocer acerca de esta compleja y fascinante enfermedad en todo su espectro, desde medidas de prevención, manifestaciones clínicas, tratamiento, vacunas, adaptaciones educativas, poblaciones especiales, e impacto en la salud mental, entre otras.

Epidemiología

El COVID-19 afecta a niños de todas las edades, con incremento proporcional de la incidencia con la edad. En estudios de vigilancia epidemiológica a nivel global, los niños típicamente representan hasta 16% de los casos confirmados mediante pruebas de laboratorio.^{7,8} Los estudios sugieren que los niños menores de 5 años tienen menor susceptibilidad y transmisión en comparación con niños de mayor edad y adolescentes.^{2,9,10}

Las condiciones sociales y de vivienda tienen un impacto muy importante en su incidencia y prevalencia, ya que hay mayor afectación en grupos de la población infantil que viven condiciones con limitaciones sociales o económicas (por ejemplo, pobreza, hacinamiento en el hogar, empleo de los cuidadores principales en industrias esenciales, acceso limitado a servicios médicos, etc.).^{11,12}

En el inicio de la pandemia, la mayoría de los casos en pacientes en edad pediátrica resultaban por exposición en el hogar, dado que hubo cierre de escuelas con exposición limitada a contactos cercanos fuera del hogar.¹³ En la actualidad, la presencia de nuevas variantes y el reinicio de actividades escolares presenciales, ha condicionado el incremento de brotes por exposición al SARS-CoV-2 fuera del hogar.¹⁴

La transmisión del virus a través de los niños es similar a la de los adultos; la carga viral en la nasofaringe es similar o mayor que en los adultos.¹⁵ La severidad de las manifestaciones clínicas tiene un papel importante en las contagiosidad, ya que

la transmisibilidad es mayor en niños sintomáticos en comparación con los presintomáticos o asintomáticos.¹⁶

El riesgo de hospitalización se ha incrementado por la presencia predominante de la variante Delta (B.1.617.2).^{17,18} A pesar de ello, las proporciones de ingreso a terapia intensiva y requerimiento de ventilación mecánica invasiva, se han mantenido sin cambios antes y después de la variante Delta.

Manifestaciones clínicas

El COVID-19 afecta a la población pediátrica de todas las edades, sin predilección de sexo.¹⁹ Los síntomas de COVID-19 son similares a los adultos, y la mayoría tienen una severidad más indolente en comparación con los adultos.^{20,21}

Los hallazgos clínicos más comunes son fiebre o escalofríos y tos. En un metaanálisis que incluyó 9,335 niños (0 a 19 años) de 31 países con infección por SARS-CoV-2 documentada (incluyendo 1,208 niños con el síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes [SIM-P]), la media de niños asintomáticos fue del 13%. La media de otros síntomas se detalla en el **Cuadro 6.1**:³

Cuadro 6.1. Hallazgos clínicos más comunes en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2³

1. Fiebre 63%	8. Dolor abdominal 15%
2. Tos 34%	9. Signos tipo Kawasaki 13%
3. Náusea/vómito 20%	10. Asintomático 13%
4. Diarrea 20%	11. Síntomas neurológicos 12%
5. Disnea 18%	12. Conjuntivitis 11%
6. Síntomas nasales 17%	13. Eritema faríngeo 9%
7. Fatiga 16%	

Aun cuando el COVID-19 se ha asociado a un mayor riesgo de miocarditis en comparación con otros virus respiratorios, su riesgo absoluto es bajo (< 0.15%).⁵ Sin embargo, esta tasa es mucho mayor a la incidencia de miocarditis reportada con las vacunas de mRNA, que son 4.8 a 9.9 casos por millón de pacientes (0.0000048% a 0.00001%).²²

Cabe destacar que la COVID-19 puede debutar únicamente con síntomas gastrointestinales, sin lo más común que son las manifestaciones respiratorias. La tríada gastrointestinal más reportada es dolor abdominal, diarrea y vómito.²³

Las manifestaciones neurológicas son comunes en los niños hospitalizados. En una serie de casos multicéntrica de 1,695 niños (menores de 21 años) hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 documentada (36% con SIM-P), 365 (22%) tuvieron afectación neurológica, la cual fue transitoria en 88%. Entre los 43 niños con daño neurológico y riesgo de muerte (por ejemplo, encefalopatía severa, infección de sistema nervioso central/desmielinización, síndrome de Guillain-Barré/variantes, edema cerebral agudo fulminante), 17 de ellos tuvieron déficit neurológico *de novo* al momento del egreso y 11 murieron.⁷

Las manifestaciones cutáneas no han sido reportadas con frecuencia y no están del todo bien caracterizadas; éstas incluyen erupciones tipo máculas y pápulas, urticaria y vesículas, *livedo reticularis* transitorio y descamación distal.^{9,11,26,27}

En pacientes menores de 12 meses de edad, los hallazgos clínicos adicionales a los ya mencionados anteriormente incluyen dificultades para la alimentación y fiebre. Los síntomas respiratorios pueden ser mínimos y en general, cuando están presentes, son similares a los causados por otros coronavirus e influenza, aunque la tos puede ser menos prominente. La bronquiolitis asociada al SARS-CoV-2 también se ha reportado de manera más reciente.²⁸

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-N)

A nivel global, se describió un síndrome inflamatorio multisistémico agudo con características similares a la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico que inclusive requería de cuidados críticos. La OMS ha denominado a este fenómeno como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, por sus siglas en inglés) que coincide cronológicamente con COVID-19.^{24,25}

Desde mediados de mayo de 2020 al 17 de septiembre de 2021, 24 países y territorios de la región de las Américas han notificado 7,547 casos confirmados acumulados de SIM-P, incluidas 153 defunciones (tasa de letalidad 2.03%).² El Cuadro 6.2 muestra la definición de caso de SIM-N.

Cuadro 6.2. Definición de caso preliminar de SIM

Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre cuantificada por personal sanitario o por un familiar por ≥ 3 días, y al menos dos de los signos en la columna derecha:	Exantema, conjuntivitis bilateral no purulenta o inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)
	Hipotensión arterial o estado de choque
	Manifestaciones de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (ecocardiografía o elevación de troponina o NT-proBNP)
	Signos de coagulopatía (TP o TPT anormales, dímero D elevado)
	Problemas digestivos agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
Nota: Considérese este síndrome en niños con manifestaciones de la enfermedad de Kawasaki típica o atípica o de síndrome de choque tóxico.	
Además de los criterios anteriores se requieren los criterios siguientes:	
Y - Elevación de marcadores de la inflamación tales como la VSG, la proteína C reactiva o la procalcitonina	
Y - Ausencia de una causa microbiana evidente de inflamación, como la septicemia bacteriana o los síndromes de choque estafilocócico o estreptocócico.	
Y - Signos de COVID (resultado positivo de RCP-RT, prueba de antígenos o prueba serológica) o probable contacto con enfermos de COVID.	

Estudios diagnósticos

Las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico de COVID-19 son necesarias porque no existe un síntoma o conjunto de los mismos que confiablemente diferencie al SARS-CoV-2 de otros virus adquiridos en la comunidad y porque la infección concomitante es común.²⁹ En una revisión sistemática de la COVID-19 en 1,183 niños de 26 países, se detectó coinfección en 5.6%. *M. pneumoniae* fue el más común (58%), seguido de influenza (11%) y virus sincitial respiratorio (9.7%).³⁰

Hallazgos de laboratorio

Pueden ser variables. En un metaanálisis de 66 estudios que incluyó 9,335 niños (0 a 19 años) con SARS-CoV-2 documentado (incluyendo 1,208 con SIM o MIS-C, por sus siglas en inglés), las alteraciones de laboratorio fueron (porcentaje medio):³

Proteína C reactiva elevada 54%	Leucocitosis 20%
Ferritina sérica elevada 47%	Linfocitopenia 19%
Lactato deshidrogenasa elevada 37%	Linfocitosis 8%
Dímero D elevado 35%	Procalcitonina elevada 21%
Aminotransferasa elevada 30%	CPK-MB elevada 25%
Velocidad de sedimentación globular elevada 19%	

Indicadores de laboratorio de enfermedad severa

En estudios observacionales se han visto asociaciones entre enfermedad severa y marcadores de inflamación (como proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina 6, ferritina, dímero D) tanto al ingreso como durante la estancia hospitalaria, así como asociaciones entre enfermedad severa e hipoxia y síntomas gastrointestinales al ingreso.³¹⁻³⁵

Manejo

Esta sección mencionará las generalidades que se deben conocer en el primer nivel de atención. El manejo hospitalario de COVID-19 severo o el síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) escapa al objetivo de este capítulo.

Lo más importante es la prevención; además de la vacunación de los adultos en casa, el uso de cubrebocas, la higiene de manos en añadidura a una adecuada ventilación de los espacios cerrados y a evitar aglomeraciones, son medidas de mitigación de riesgo de contagio e interrupción de la cadena de transmisión. En pacientes mayores de 12 años se recomienda la aplicación de la vacuna de mRNA si hay disponibilidad de la misma, y se espera que existan recomendaciones prontamente para pacientes menores de 12 años.^{36,37}

El tratamiento del paciente con COVID-19, debe enfocarse en la prevención de transmisión a otras personas, especialmente con aislamiento, manteniendo de forma continua el monitoreo e identificación de deterioro clínico, así como cuidados de soporte médico general. En el contexto de las medidas de aislamiento, se recomienda asegurar una buena ventilación del área donde permanezca el paciente. De acuerdo con lo que se conoce acerca de la dinámica del SARS-CoV-2 en el huésped, se debe implementar el aislamiento por 10 días a partir del resultado positivo de la prueba.

Una de las claves en los niños con diagnóstico de la COVID-19 es la evaluación de la severidad de la enfermedad, para determinar la necesidad de aporte de oxígeno suplementario y/u hospitalización.

En la enfermedad leve, el manejo por lo general se debe hacer de manera ambulatoria en casa y en forma similar a otros síndromes infecciosos de las vías respiratorias superiores o gastrointestinales, a menos que exista una condición crónica que incremente el riesgo de enfermedad severa (condiciones médicas complejas de tipo genético, neurológico, metabólico, inmunosupresión, cardiopatía congénita, obesidad con un índice de masa corporal por arriba de la percentila 95, diabetes, asma u otras enfermedades pulmonares crónicas, etc.).

Tanto los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el paracetamol, pueden ser usados para el tratamiento sintomático de la fiebre, el malestar y el dolor. Al igual que en las enfermedades respiratorias por otros virus, se recomienda el reposo y mantener excelente hidratación y nutrición. Siempre hay que tener en cuenta que no se recomienda el uso de AINE en pacientes menores de seis meses de edad.

No se recomienda el uso de ningún otro tipo de medicamentos en el manejo ambulatorio de los pacientes con COVID-19 leve y moderado, incluyendo suplementos nutricionales, los cuales no tienen evidencia de impacto significativo en el curso de la enfermedad en población pediátrica.

El uso de pulsooximetría permite monitorizar la saturación arterial de manera ambulatoria e identificar tempranamente al paciente con deterioro clínico. Cuando la pulsooximetría es menor a 95% o existe una caída mayor o igual a 3%, se recomienda la evaluación en el servicio de urgencias, ya que puede requerirse la evaluación radiológica (ultrasonido, tomografía) y de laboratorio para estratificación clínica.⁴⁰

El uso de esteroides (dexametasona, metilprednisolona) se utiliza en el contexto del paciente hospitalizado con hipoxemia ($SpO_2 < 94\%$). No hay evidencia para su uso en el paciente ambulatorio.

El tratamiento antiviral está considerado únicamente bajo la evaluación individual de cada caso, y en el contexto de un ensayo clínico, si es que está disponible.^{38,39}

Bibliografía sugerida

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
2. *Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 27 de septiembre de 2021.* (2021). OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-27-septiembre-2021>
3. Irfan O, Muttalib F, Tang K, et al. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021 Feb 16;106(5):440-8.
4. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediat* 2020 Jun;109(6):1088-1095.
5. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 202-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1228.
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020 Jul 23;383(4):334-346.
7. La Rovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol* 2021; 78:536.
8. CDC COVID data tracker. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to the CDC. Disponible en: www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics (Accesado en Octubre 12, 2021).
9. Galván Casas C, Catalá A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 202; 183:71.
10. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021 Jan 22;39(4):667-677.
11. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur*

Acad Dermatol Venereol 202; 34:e212.

12. Abrams EM, Szeffler SJ. COVID-19 and the impact of social determinants of health. *Lancet Respir Med* 2020;8(7):659-661.
13. Lee B, Raszka WV Jr. COVID-19 Transmission and Children: The Child Is Not to Blame. *Pediatrics* 2020 Aug;146(2):e2020004879.
14. Lam-Hine T, McCurdy SA, Santora L, et al. Outbreak Associated with SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant in an Elementary School - Marin County, California, May-June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 Sep 3;70(35):1214-1219.
15. Baggio S, L'Huillier AG, Yerly S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Load in the Upper Respiratory Tract of Children and Adults with Early Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2021 Jul 1;73(1):148-150.
16. Chung E, Chow EJ, Wilcox NC, et al. Comparison of Symptoms and RNA Levels in Children and Adults With SARS-CoV-2 Infection in the Community Setting. *JAMA Pediatr* 2021 Oct 1;175(10):e212025.
17. Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, et al. Hospitalizations Associated with COVID-19 Among Children and Adolescents - COVID-NET, 14 States, March 1, 2020-August 14, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 Sep 10;70(36):1255-1260.
18. Siegel DA, Reses HE, Cool AJ, et al. Trends in COVID-19 Cases, Emergency Department Visits, and Hospital Admissions Among Children and Adolescents Aged 0-17 Years - United States, August 2020-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 Sep 10;70(36):1249-1254.
19. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 Jun 19;69(24):759-765.
20. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020 Jul;179(7):1029-1046. Erratum in: *Eur J Pediatr* 2021 Jul;180(7):2343.
21. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What

- Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2020 Dec 3;71(9):2469-2479.
22. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021;326(12):1210-1212.
 23. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 May;51(9):843-851.
 24. Bukulmez H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Curr Rheumatol Rep* 2021 Jul 3;23(8):58.
 25. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020 Jul 23;383(4):334-346.
 26. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 73:700.
 27. Rotulo GA, Signa S, Rosina S, et al. Giant Urticaria and Acral Peeling in a Child with Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr* 2021; 230:261-263.
 28. Milani GP, Bollati V, Ruggiero L, et al. Bronchiolitis and SARS-CoV-2. *Arch Dis Child* 2021 Oct;106(10):999-1001.
 29. King JA, Whitten TA, Bakal JA, McAlister FA. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. *CMAL* 2021; 193:E1.
 30. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020 Jun 26;24:100433.
 31. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr* 2020 Aug;223:14-19.e2.
 32. Kainth MK, Goenka PK, Williamson KA, et al. Early Experience of COVID-19 in a US Children's Hospital. *Pediatrics* 2020 Oct;146(4):e2020003186.
 33. Giacomet V, Barcellini L, Stracuzzi M, et al. Gastrointestinal Symptoms in Severe

COVID-19 Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:e317-20.

34. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. *J Pediatr* 2021; 230:23-31.
35. Lanyon N, du Pré P, Thiruchelvam T, et al. Critical Paediatric COVID-19: varied presentations but good outcomes. *Arch Dis Child* 2021; 106:e10.
36. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021 Jul 15;385(3):239-250.
37. Zheng YJ, Wang XC, Feng LZ, et al. Expert consensus on COVID-19 vaccination in children. *World J Pediatr* 2021 Oct 7:1-9. doi: 10.1007/s12519-021-00465-6. Epub ahead of print. PMID: 34618327; PMCID: PMC8494629.
38. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children with Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10:34-48.
39. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. www.covid19treatmentguidelines.nih.gov (Accesado Octubre 12, 2021.)
40. Technical and Regulatory Aspects of the Use of Pulse Oximeters in Monitoring COVID-19 Patients. (August 7, 2020). Pan American Health Organization. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52589> (Accesado Octubre 12, 2021).

CAPÍTULO 7

Telemedicina y el paciente con enfermedad por COVID-19 vigilado en casa

Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

Dr. Rodolfo Palencia Díaz

Introducción

La telemedicina, que es el despliegue de las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) para brindar atención médica digitalmente, puede adoptarse para ampliar la interacción humana. El uso de la telemedicina ha ido en aumento durante la pandemia de COVID-19, siendo una herramienta que llega al domicilio de los pacientes. En este contexto, la telemedicina y las plataformas de *software* virtual ofrecen una opción asequible, eficaz y atractiva. Por tanto, pueden utilizarse para gestionar la pandemia. Si bien esta crisis ha presentado al sistema de prestación de atención médica desafíos incomparables, COVID-19 ha catalizado el uso rápido de las TIC como la telemedicina y las plataformas de *software* virtual para brindar atención médica a distancia.¹

La presencia de la telemedicina ha existido desde la década de 1960. La atención digital proporciona servicios médicos de forma remota y la telesalud es una práctica de la medicina que implica el uso de tecnología para brindar atención a distancia. La telesalud facilita la atención médica con servicios a través de tecnologías de la información y la comunicación (TIC), que han demostrado tener potencial para proporcionar servicios médicos de manera adecuada y segura para el paciente y el

médico. Se está invirtiendo en telemedicina y atención médica digital para reducir la propagación del COVID-19 y disminuir la interacción física de los pacientes sobre todo en los servicios de urgencias y áreas de consulta externa, ante la persistencia y prolongación de la pandemia. Además, las tecnologías de telesalud, como los dispositivos médicos, pueden facilitar el compartir y proporcionar información como son signos vitales básicos (temperatura, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, presión arterial, glucometría, entre otros), se comparten datos para que los médicos puedan tomar mejores decisiones en la atención de sus pacientes de forma remota. Por lo tanto, la telesalud y la atención digital pueden ser una solución ideal para disminuir el riesgo de que los médicos o los pacientes se infecten, sin que los primeros dejen de brindar atención.²

Covid-19 y telemedicina

La infección por el virus SARS-CoV-2 y la enfermedad generada por éste, la COVID-19, han tenido un gran impacto en la morbimortalidad mundial y en los países de Latinoamérica principalmente en Brasil y México.

El término **telemedicina**, que es la prestación de atención médica a distancia, que difiere de los procesos tradicionales, como son lo habitual de la atención presencial médico-paciente. En 1969, el término **telesalud** amplió su alcance al incorporar un conjunto más amplio de actividades, incluidas la educación del paciente y del proveedor; además, de la atención al paciente. Sin embargo, el cambio dinámico en la tecnología permitió la evolución de la telemedicina y actualmente no sólo incluye llamadas telefónicas, sino también videollamadas y contactos a través de internet para el intercambio de información. **En 2010, la Organización Mundial de la Salud** presentó una descripción amplia de la **telemedicina**, definiéndola como: "la prestación de servicios de salud, donde la distancia es un factor crítico, por parte de todos los profesionales de la salud que utilizan tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para el intercambio de información válida para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades y lesiones, la investigación y la evaluación, y la educación continua de los proveedores de atención médica, todo ello en aras del avance de la salud de las personas y sus comunidades."³

A principios de enero de 2020, se determinó que la enfermedad por COVID-19

era causada por un nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (*Small Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2*), y la enfermedad se denominó COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019). **El cuadro clínico de sospecha de enfermedad por COVID-19**, las manifestaciones clínicas más frecuentes, se caracterizan por síntomas de infección respiratoria aguda, que se presenta con tos, dolor faríngeo y además, uno o más de una gran variabilidad de signos/síntomas: fiebre, tos seca, astenia, mialgia, cefalea, congestión nasal, diarrea, dolor torácico, dificultad para respirar (señal de alarma), pérdida del olfato (anosmia), pérdida del gusto (ageusia) y dolor osteomuscular, entre otros. Aunque en algunos casos el paciente puede estar asintomático.

Las pruebas o exámenes diagnósticos como el cribado por la reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT - PCR) en tiempo real, es la prueba estándar de oro para CoVID - 19 (detección temprana, sensibilidad y exactitud). Necesita de técnicos especializados, de mayor costo y resultados más tardados. La prueba "rápida" de antígeno proporciona resultados en más corto tiempo, siendo sensible, simple y accesible, pero es más propensa a falsos negativos. La sensibilidad de las pruebas depende de la muestra, del tipo de examen, del tiempo de inicio de la infección y el tiempo de la realización de la prueba.

En caso de sospecha de neumonía por COVID-19, se deberá realizar una radiografía del tórax o idealmente, si se cuenta con ella, una tomografía pulmonar simple sin contraste (lesiones pulmonares bilaterales, difusas, con características de vidrio despulido o esmerilado, no específicas de COVID-19). En casos moderados a severos se pueden realizar exámenes de laboratorio como son: biometría hemática (linfopenia, trombocitopenia), proteína C reactiva, dímero-D, deshidrogenasa láctica y ferritina, que evalúan la severidad del proceso inflamatorio y el riesgo de trombosis, y algunos otros estudios dependiendo de los comórbidos del paciente.⁴

Los hallazgos clínicos y experimentales de los estudios de investigación sobre el COVID-19, han sugerido que la respuesta inmunoinflamatoria tiene un papel crucial en la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en el síndrome respiratorio agudo severo, no contando actualmente de medicamentos antivirales eficaces específicos para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. La identificación temprana de pacientes con COVID-19 grave y el soporte activo de órganos, siguen siendo las estrategias más eficientes para tratar de evitar su progresión y mejorar sus resultados clínicos. Medidas preventivas estrictas para reducen el riesgo de una mayor

transmisión de enfermedades, incluido el distanciamiento social, uso de cubreboca, lavado de manos y limpieza de superficies, ha tenido impacto profundamente negativo en la salud física y mental y el bienestar de las personas lo que hay que tener presente en la atención del paciente y la familia.⁵

La mayoría de los pacientes SARS-CoV-2 son asintomáticos o presentan síntomas leves, pero 20% de los casos desarrollan una enfermedad pulmonar o sistémica grave, caracterizada por fiebre, tos, disnea, infiltraciones pulmonares y síndrome respiratorio agudo, así como manifestaciones extrapulmonares.⁶

Comorbilidades:

- Sobrepeso y obesidad.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Insuficiencia renal.
- Cardiopatía.
- Enfermedad pulmonar.
- Enfermedades hepáticas.
- Enfermedades con inmunodepresión.
- Otras.

Después del diagnóstico de infección por SARS-Cov-2, se deberá definir la severidad del padecimiento de acuerdo con la edad del paciente y sus comorbilidades, sobre todo el riesgo de requerir hospitalización, presentar complicaciones severas o muerte. La identificación de los pacientes con la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) es esencial para proporcionar un manejo oportuno, establecer qué pacientes pueden ser tratados en casa y quiénes requerirán de hospitalización de acuerdo con la severidad de la enfermedad (Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Consenso Interinstitucional, agosto 2021):

Severidad de la enfermedad:

Leve:

- Sin evidencia de neumonía o hipoxia.
- SpO2 \geq 94% aire ambiente.

Moderada:

- Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida).
- Sin signos de neumonía grave.
- SpO2 \geq 90% al aire ambiente.

Grave:

- Datos de dificultad respiratoria.
- Frecuencia respiratoria $>$ 30'.
- Saturación O2 $<$ 90 % aire ambiente.

Cuadro 7.1. Datos de alarma del paciente vigilado en casa.

Vigilancia por telemedicina al paciente con covid-19 que se queda en casa	
Sintomas y signos de alarma	Parámetros de alarma
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre persistente • Esfuerzo para poder respirar en reposo • Disnea de pequeños esfuerzos • Tos severa • Diarrea moderada 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre 38.5 °C persistente • Frecuencia respiratoria $>$ 25 • Frecuencia cardiaca 100 en reposo • Saturación de O2 $<$ 93 % en reposo

Basados en los datos anteriores, se deberá definir a los pacientes que se quedarán en observación en casa (70 a 80 % de los casos aproximadamente, en la mayoría de las publicaciones). Sin duda los casos asintomáticos y leves pueden ser vigilados en casa y los casos moderados deberán tener una estrecha vigilancia para definir oportunamente si se requiere hospitalización, para ello se debe tener un seguimiento más frecuente a través de telemedicina (Cuadro 7.1). Siendo la atención a distancia de manera **sincrónica**, que se realiza con el contacto directo a través de las herramientas de la tecnología de la información y comunicación entre el médico y el paciente. En otras situaciones de manera **asincrónica**, cuando se lleva a cabo de forma

diferida con el envío al médico de información clínica, estudios de laboratorio o estudios de imagen por mensajería segura, para ser revisada de forma postergada mediante herramientas como los teléfonos celulares, *smartphones*, *laptops*, computadoras de escritorio, plataformas web y utilizando de manera adicional equipo médico mínimo como son: termómetro, esfigmomanómetro y oxímetro de pulso (para la determinación de presión arterial, pulso, temperatura y saturación de oxígeno) y algunas otras herramientas que faciliten la exploración física a distancia, uno de los retos más grandes en telemedicina, que faciliten el soporte de la atención a través de telemedicina (Figuras 7.1 y 7.2).⁷



Figura 7.1. Herramientas y plataformas web que facilitar la realización de una atención médica a distancia.

Herramientas para facilitar la exploración física en telemedicina



Figura 7.2. Equipo complementario para telemedicina en casa, que facilita la exploración física a distancia (1. Cámara para examen físico general y temperatura, 2. Otoscopio, 3. Estetoscopio y 4. Exploración orofaríngea), dirigida a distancia por el médico.

Teleconsulta

Antes de la consulta	Durante la consulta	Después de la consulta
<ul style="list-style-type: none"> • Programar la cita. • Elegir la plataforma. • Manejo seguro de datos. • Elija sitio tranquilo e iluminado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidar la comunicación verbal y no verbal. • Compartir pantalla y mostrar recursos. • Confidencialidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Actualización de la información. • Enviar recetas u órdenes de estudios. • Programar el seguimiento

Medidas generales de manejo en casa:

- Aislamiento en habitación ventilada, aseada, manejo adecuado de ropa y desechos.
- Vigilancia por personal de salud capacitado en telemedicina.
- El paciente que requiera de hospitalización, hacerlo de forma oportuna.
- La disnea y la oximetría son datos de suma importancia.

- Los pacientes con cuadros moderados en casa requieren de vigilancia estrecha por si presentan signos de alarma.
- Hidratación adecuada.
- Alimentación adecuada y de acuerdo con requerimientos.
- Dormir el mayor tiempo pronado (boca abajo).
- Sólo tratamiento sintomático (paracetamol, ibuprofeno).

Instrumentos jurídicos aplicables a la práctica de la Telesalud en México:

- Ley General de Salud.
- Manual de procedimientos de telemedicina febrero de 2016.
https://salud.edomex.gob.mx/salud/documentos/atencionciudadano/procedimientos_telemedicina/atencion%20medica%20por%20teleconsulta%20inmediata.pdf.
- Ley Federal de telecomunicaciones y radiodifusión
- Ley General de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados.
- Norma Oficial Mexicana NOM-024-SSA3-2010 del Expediente Clínico Electrónico
- Consentimiento informado.

Organizar una teleconsulta requiere conocimientos básicos sobre el uso de tecnologías, comprender las limitaciones inherentes a la teleconsulta y saber cuándo es preferible una consulta cara a cara. Es necesario saber cómo, dónde conectarse y con qué hardware y software, ya que existen varios tipos, sin embargo, las funcionalidades son las mismas y generalmente son muy intuitivas. Las teleconsultas son un enfoque útil para evaluar pacientes y reducir las visitas innecesarias a los servicios de emergencias. Las teleconsultas programadas permiten la evaluación, el monitoreo y el seguimiento de pacientes ambulatorios que no requieren una evaluación cara a cara. Sin embargo, de acuerdo con la infraestructura tecnológica disponible, aún puede haber servicios que no puedan ser reemplazados por telepresencia, por lo que es importante determinar cuándo la telepresencia es una opción y cuándo no.

Bibliografía sugerida

1. Anthony Jnr. Bokolo. Exploring the adoption of telemedicine and virtual software for care of outpatients during and after COVID-19 pandemic. *Ir J Med Sci* 2021. Vol. 190, no 1, p. 1-10
2. Bokolo Anthony JNR. Implications of telehealth and digital care solutions during COVID-19 pandemic: a qualitative literature review. *Informatics for Health and Social Care*, 2021, vol. 46, no 1, p. 68-83.
3. Chia-Yu Chiu, Amara Sarwal, Muzamil Jawed, Venkata Sireesha Chemarthi, Nehad Shabarek. Telemedicine experience of NYC Internal Medicine residents during COVID-19 pandemic. *PloS one*, 2021, vol. 16, no 2, p. 1-8.
4. Marcus J. C. Long and Yimon Aye. Science's Response to CoVID-19. *ChemMed-Chem* 2021, 16, 2288-2314.
5. Chao Li, Qifang He, Hebu Qian, Jun Liu. Overview of the pathogenesis of COVID 19 (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2021. Vol. 22, no. 3: 1011. P 1-10. <https://doi.org/10.3892/etm.2021>.
6. Greenhalgh, Trisha; Koh, Gerald Choon Huat; Car, Josip. Covid-19: a remote assessment in primary care. *bmj*, 2020, vol. 368. p 1-15.
7. Ronald S. Weinstein, Elizabeth A. Krupinski, PhD, Charles R. Doarn, MBA. Clinical Examination Component of Telemedicine, Telehealth, mHealth, and Connected Health Medical Practices. *Med Clin N Am* 102 (2018) 533-544.

CAPÍTULO 8

Tiempo de aislamiento del paciente con COVID-19

Dr. Miguel Ángel Gómez Pluma

El 10 de enero del 2020 en la ciudad de Wuhan, China, las autoridades de salud lograron aislar e identificar el agente causal que había originado una serie de casos de neumonía atípica similar al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), tratándose de un nuevo virus RNA de cadena positiva de la familia de *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae* y del subgénero *Betacoronavirus*, filogenéticamente similar al SARS-CoV por lo que se denominó coronavirus tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o SARS-CoV-2 o de la enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19, que en comparación con los otros coronavirus que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), la mortalidad por SARS-CoV-2 es mucho más baja, sin embargo, este nuevo coronavirus es altamente contagioso y fácilmente transmisible, por lo que el **aislamiento** oportuno y temprano de aquellas personas sospechosas o de aquellas que hayan resultado positivas a una de las pruebas para detectar SARS-CoV-2 (tengan o no tengan síntomas), será una de las medidas más importantes para lograr contener el virus, evitar su propagación y romper la cadena de contagios.

El aislamiento consiste en todas las medidas que se ejecutan para impedir que

una persona que presenta síntomas de COVID-19 o que haya dado positivo a una de las pruebas de detección del virus, transmita la infección a otras personas sanas, ya sea de manera directa (de persona a persona) o indirecta (persona - fómite - persona), con el objetivo de interrumpir la cadena de transmisión en uno o más de sus eslabones, principalmente a nivel de la puerta de salida, vía de transmisión y puerta de entrada. Actualmente se conoce que la principal vía de transmisión del SARS-CoV-2 es a través aerosoles, partículas microscópicas que miden $< 5\mu\text{m}$ que tienen la capacidad de mantenerse suspendidas en el aire y de viajar distancias de hasta 2 m y que se pueden depositar en lo más profundo de la vía respiratoria cuando son inhaladas; y por gotas de *flügge*, que son partículas que miden $> 5\mu\text{m}$ y que se transmiten de forma directa cuando la persona se encuentra a una distancia menor de 2 m y que se depositan principalmente en la vía aérea superior. La vía de infección por fómites, es la menos efectiva y frecuente.¹ Durante el aislamiento de la persona enferma por COVID-19 se recomienda no permitir visitas y limitar el número de cuidadores a uno solo que de preferencia no padezca enfermedades crónicas, que la persona enferma evite el contacto y permanezca en una habitación bien ventilada separada del resto de los miembros del lugar en donde vive, use un baño exclusivamente para él y no comparta artículos del hogar de uso personal, mantenga los cuidados de higiene personal con el uso de cubrebocas, lavado de manos con agua y jabón o con cualquier desinfectante que tenga mínimo de base 70% de alcohol y que las mascarillas, guantes u otros desechos generados por el paciente se desechen en un recipiente con tapa y que se eliminen como desechos infecciosos.²

La decisión de mantener bajo aislamiento en domicilio a un paciente con COVID-19 deberá de individualizarse para cada caso tomando en cuenta el cuadro clínico, la necesidad de asistencia complementaria y los factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave como la edad, antecedente de tabaquismo, obesidad, enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles como diabetes, hipertensión arterial, neumopatías crónicas, cardiopatías, insuficiencia renal o hepática, estados de inmunosupresión y cáncer.

Para determinar el tiempo de aislamiento que requiere una persona que cursa con COVID-19 se recomienda tomar en cuenta los siguientes puntos:

1. Identificar de forma temprana los casos sospechosos o los casos confirmados a través de las definiciones operacionales⁵ (Cuadro 8.1).

2. Identificar cuándo fue el día 1 de la aparición de los síntomas y/o contar con el reporte oficial de la prueba positiva para la detección del SARS-CoV-2.
3. Tener en cuenta los antecedentes personales patológicos del paciente y clasificar la severidad del cuadro de COVID-19 con el que cursan (**Cuadro 8.2**).

Cuadro 8.1. Definiciones operacionales COVID-19

Lineamientos estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral – SSA ⁴	
1. Caso sospechoso	<ul style="list-style-type: none"> • Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días que haya presentado al menos UNO de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea, acompañada de al menos UNO de los siguientes signos o síntomas: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, polipnea, anosmia, disgeusia o conjuntivis.
2. Caso confirmado	<ul style="list-style-type: none"> • Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio a través de PCR-RT por parte de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.
2.1. Caso confirmado por prueba antigénica rápida (PAR) para SARS-CoV-2.	<ul style="list-style-type: none"> • Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con una PAR positiva para SARS-CoV-2 mediante un estuche comercial avalado por el InDRE.
2.2. Caso confirmado por asociación epidemiológica	<ul style="list-style-type: none"> • Persona que cumpla con definición operacional de caso sospechoso y que haya estado en contacto estrecho con un caso confirmado por laboratorio a PCR-RT o PAR, de 2 a 14 días antes del inicio de síntomas y que el caso confirmado al cual se encuentra asociado, se encuentre registrado en la plataforma SISVER o SINOLAVE.
3. Caso de infección respiratoria aguda grave (IRAG)	<ul style="list-style-type: none"> • Persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral y con presencia de alguno de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico o desaturación.
4. Segundo episodio por COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Persona que después de un periodo de > 45 días de haber presentado la primera infección diagnosticada por SARS-CoV-2, inicie con síntomas de caso sospechoso y el resultado de PCR-RT o PAR sea positiva

Cuadro 8.2. Severidad del cuadro clínico por COVID-19

COVID - Asintomático	Pacientes con prueba PAR o PCR para SARS-CoV-2 positivas, pero que NO presentan síntomas.
COVID - Leve	Pacientes con cualquier signo o síntoma de caso sospechoso pero sin evidencia de neumonía o hipoxia, SpO ₂ > 94% al aire ambiente.
COVID - Moderado	Signos clínicos de neumonía, fiebre, tos, disnea, taquipnea, pero sin signos de neumonía grave, incluida una SpO ₂ > 90% al aire ambiente.
COVID - Grave	Signos clínicos de neumonía: fiebre, tos, disnea, taquipnea, más uno de los siguientes: FR > 30 rpm, dificultad respiratoria grave y/o SpO ₂ < 90% al aire ambiente.
Grave crítica - SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda; cuadro neumónico de una semana de evolución o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran. A su vez se puede clasificar como SIRA leve (PaO ₂ /FiO ₂ : 200 a 300 mmHg), moderado (PaO ₂ /FiO ₂ : 100 a 200 mmHg) y grave (PaO ₂ /FiO ₂ : < 100 mmHg).
Grave crítica - sepsis	Datos de disfunción orgánica aguda caracterizada por alteración del estado mental, dificultad respiratoria, taquicárdica, pulso débil, extremidades frías, presión arterial baja, coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia e hiperbilirrubinemia.
Grave - choque séptico	Hipotensión persistente a pesar de la reanimación hídrica que requiere del uso de vasopresoras para mantener una PAM > 65 mmHg y un nivel lactato de más de 22 mmol/L ⁴

Los criterios iniciales establecidos por la OMS para poder dar de alta de aislamiento a un paciente que cursó con COVID-19, establecían que debía haber una *recuperación completa* de los síntomas y dos pruebas RT-PCR *negativas* consecutivas con 24 horas de diferencia, sin embargo, estos criterios se han tenido que modificar debido a que se ha observado que hasta 80% de los pacientes persisten con uno o más síntomas dos semanas o más después de haber cursado con el cuadro agudo e inclusive pueden continuar presentando alteraciones bioquímicas y/o radiológicas, lo que se reconoce actualmente como **COVID prolongado**; por otra parte, hay reportes de casos de pacientes que presentan eliminación prolongada del virus por lo que la prueba RT-PCR puede persistir resultando positiva, ya que esta prueba está diseñada para detectar partículas RNA virales aunque éstas no tengan capacidad de replicar, por lo que puede originar confusión y gastos innecesarios.

La OMS ha modificado los criterios de alta de aislamiento, independientemente del lugar donde se encuentre el paciente y de la gravedad de la enfermedad, **SIN** que se requiera repetir la prueba RT-PCR, de la siguiente manera:

- **Casos asintomáticos:** 10 días después de dar positivo a una prueba de detección para SARS-CoV-2 (Figura 8.1).

- **Casos sintomáticos:** 10 días después de la aparición de los síntomas más otros tres días sin síntomas, incluido la ausencia de fiebre⁶ (Figura 8.2).

Por su parte, el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos de América, (CDC, por sus siglas en inglés), actualiza los criterios de alta de la siguiente manera:

- Pacientes **asintomáticos**, 10 días después de dar POSITIVO a una prueba de detección para SARS-CoV-2 (Figura 8.1).
- Pacientes que cursaron con **COVID leve a moderado** que no requirieron hospitalización, 10 días después del inicio de los síntomas y de la resolución de la fiebre sin uso de medicamentos antipiréticos (Figura 8.3).
- Pacientes que cursaron con **COVID grave** que requirieron hospitalización, terapia intensiva o apoyo mecánico ventilatorio, aislamiento por 20 días (Figura 8.4).
- Pacientes con **inmunosupresión severa**, se debe de extender el aislamiento y precauciones por 20 días⁷ (Figura 8.4).

V



Figura 8.1. COVID-19 Asintomático.

10 días de aislamiento para pacientes asintomáticos a partir del resultado (+) para COVID-19.

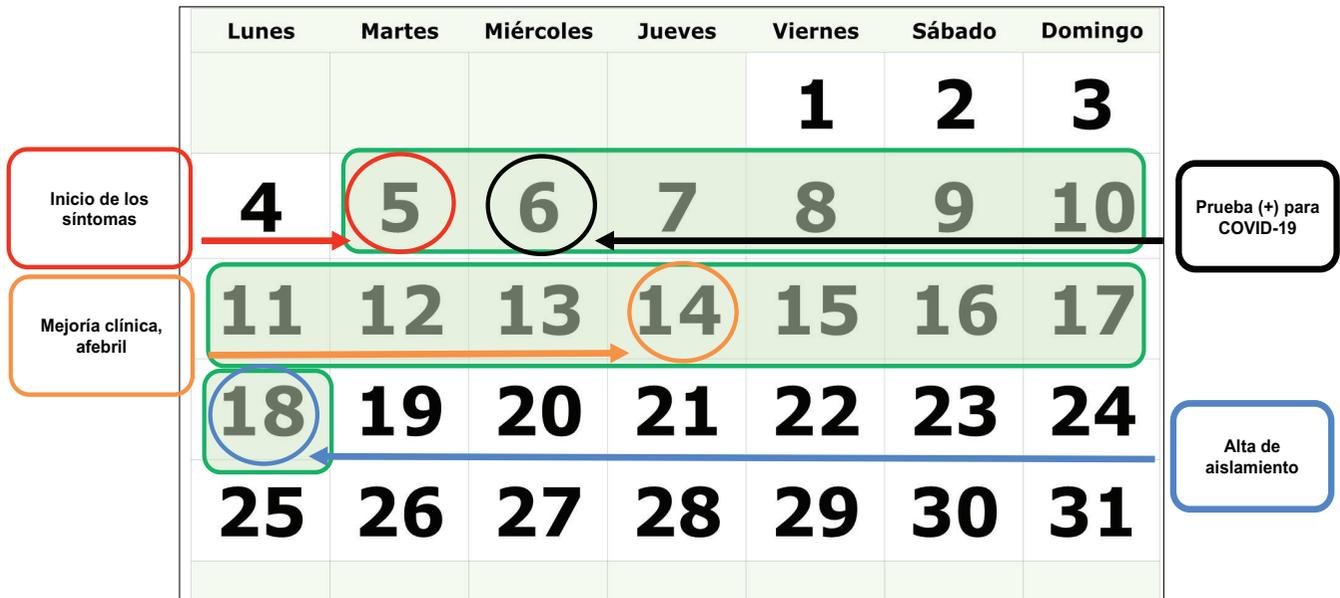


Figura 8.2. COVID leve o moderado.
 Fin del aislamiento 10 días a partir del primer síntoma + 3 días a partir de la mejoría de los síntomas



Figura 8.3. COVID-19 leve a moderado.
 10 días de aislamiento a partir del 1er síntoma.



Figura 8.4. COVID-19 grave o paciente inmunosuprimido.
20 días de aislamiento a partir del 1er síntoma.

La modificación realizada tanto por la OMS como por la CDC, está basada en el conocimiento actual que se tiene sobre la patogenia del virus, reconociendo que el periodo de incubación oscila entre los 2 y 14 días, con una media por lo general de 5 a 6 días, siendo el periodo más alto de replicación viral y de infectividad de 24 a 48 horas antes y justo con la aparición de los primeros síntomas y que se mantiene los siguientes 7 a 9 días, por lo que ésta es la etapa que se considera la más contagiosa, por lo que enfatiza la importancia del **aislamiento**, aunque los síntomas sean mínimos. A partir del 10° día se alcanzan títulos de anticuerpos neutralizantes $\geq 1:80$ lo que reduce el riesgo de transmisión del virus y a partir de entonces se inicia el periodo de eliminación viral que tiene un promedio de 17 días, aunque este periodo está relacionado con la severidad del cuadro clínico y de los antecedentes de los pacientes, ya que aquellos pacientes que cursaron con COVID grave y que además tengan los antecedentes de ser mayores de 60 años, pacientes del sexo masculino, que padezcan enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia hepática o renal y tengan estados de inmunosupresión, se asocian a mayor tiempo de eliminación del virus, habiendo reportes de casos de detección de eliminación en el tracto respiratorio inferior hasta 83 días y en heces fecales hasta 126 días después de haber iniciado el cuadro, sin embargo, se debe recalcar que

a pesar de tener periodos tan variables y tan prolongados de eliminación viral, **NO** significa que el virus tenga la capacidad de infectar, ya que hasta el momento no se ha podido cultivar el virus con capacidad de replicar (contagiar) más allá del día 10 y en algunos casos hasta el día 18, sobre todo en pacientes con inmunosupresión severa, como pueden ser los pacientes reumatológicos, los trasplantados renales o aquellos que se encuentren en quimioterapia por algún tipo de cáncer.^{3,4} Este es el hecho por lo cual, **no se recomienda** la toma seriada de RT-PCR para poner fin al confinamiento.

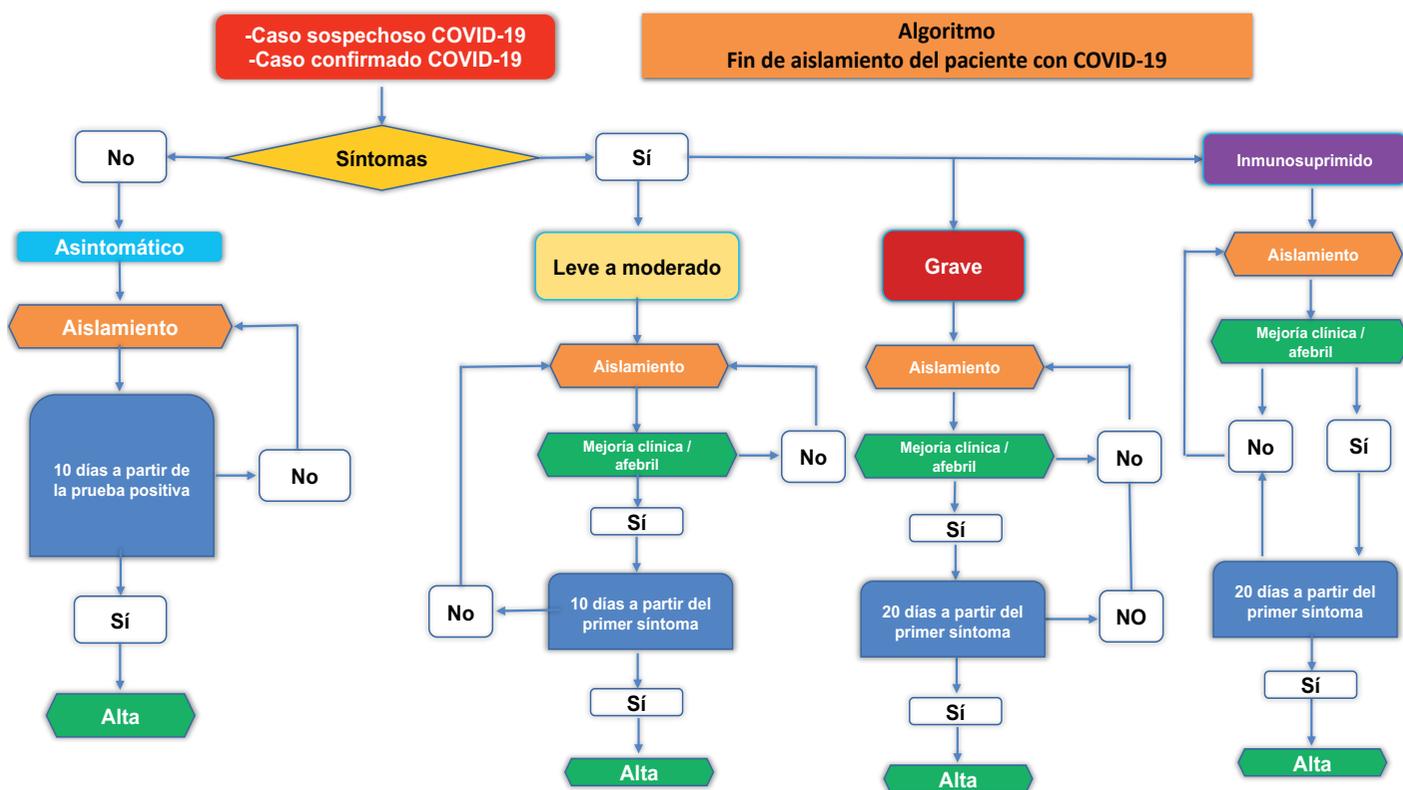


Figura 8.5. Algoritmo para el fin del aislamiento por COVID-19

Como cualquier otra enfermedad infecciosa, comprender la cinética y patogénesis de la infección por el SARS-CoV-2, es pieza clave y fundamental para poder establecer las medidas de prevención y control de la enfermedad, siendo el **aislamiento** una de las estrategias más eficaces que puedan existir para mitigar la transmisión de la enfermedad, siempre y cuando se indique de forma oportuna y por el tiempo necesario.

Bibliografía recomendada

1. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2021;373(6558):eabd9149.
2. Organización Mundial de la Salud. Atención en el domicilio a casos sospechosos o confirmados de COVID-19 y manejo de sus contactos: orientaciones provisionales [Internet]. [citado el 8 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333967>
3. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2021;2(1):e13-22.
4. Baang JH, Smith C, Mirabelli C, Valesano AL, Manthei DM, Bachman MA, et al. Prolonged severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 replication in an immunocompromised patient. *J Infect Dis* 2021;223(1):23-7.
5. de Salud S. Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la enfermedad respiratoria viral [Internet]. Gob.mx. [citado el 29 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/lineamiento-estandarizado-para-la-vigilancia-epidemiologica-y-por-laboratorio-de-la-enfermedad-respiratoria-viral>.
6. Who.int. [citado el 29 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332997/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Discharge-From_Isolation-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. CDC. Ending isolation and precautions for people with COVID-19: Interim guidance [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 29 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>

CAPÍTULO 9

¿Cuándo debe ser hospitalizado un paciente que se encuentra en observación en casa?

Dra. Irma Archundia Riveros

Las infecciones de vías respiratorias son un motivo común de consulta que causó entre 12,500 a 15,800 muertes al año en México antes de la pandemia por COVID-19.¹ De acuerdo con artículos e informes nacionales e internacionales, COVID-19 tiene una mortalidad entre 1 a 3% y hasta el 28 de septiembre 2021, en México se reportan 276,376 defunciones por COVID-19.^{2,3}

La mayor parte de los pacientes contagiados con el virus SARS-CoV-2 tienen una presentación leve o incluso cursan asintomáticos, pero es importante detectar oportunamente los datos que ameritan referencia al hospital. En un estudio, 81% de los pacientes con COVID-19 no requirió manejo hospitalario, 14% tuvo una presentación grave que requirió manejo hospitalario y 2% ingresó a terapia intensiva.⁴

El deterioro clínico de un paciente con COVID-19 puede ser rápido, por lo que es vital identificar al inicio de la valoración criterios de gravedad. Una estrategia útil es preguntar al paciente o familiar desde que solicita atención: ¿considera que el paciente amerita atención urgente por algún motivo?

Se recomienda que antes de acudir a una valoración en casa de un paciente con COVID-19 se identifiquen cambios en el estado neurológico, datos clínicos de

hipoglucemia, de hipoxemia, determinación de SO_2 y frecuencia cardiaca a través del oxímetro. Si el paciente refiere disnea, la determinación de la frecuencia respiratoria y el patrón respiratorio a la exploración directa o mediante telemedicina son prioritarios antes de interrogar los antecedentes para evitar retraso en la atención; una oximetría de pulso menor de 90% requiere valoración en una unidad hospitalaria, especialmente si se acompaña de taquipnea.

Como estrategia para eficientar el sistema de salud y orientar a la población general sobre requerimiento de hospitalización, en países como EUA y en algunos estados de la República Mexicana se diseñaron herramientas digitales y algoritmos telefónicos para efectuar un triage.

Existen escalas que se utilizan para predicción de severidad en pacientes con neumonía como CURB-65, PSI, A-DROP, q-SOFA. Una escala ampliamente utilizada incluso antes de la pandemia por COVID-19 en pacientes con neumonía es el CURB-65, acrónimo en el que C corresponde a confusión, U a urea mayor de 19 mg/dL, R a más de 30 respiraciones por minuto, B al término en inglés *Blood pressure* que en español se traduce como tensión arterial que toma en cuenta presión sistólica menor o igual a 90 o presión diastólica menor o igual a 60 mmHg y el número 65 a la edad igual o mayor a 65 años. La presencia de dos de estos criterios sugiere que el paciente requiere hospitalización, en presencia de tres debe considerarse el ingreso a terapia intensiva.

En el paciente con factores de riesgo de severidad que no tiene estudios de laboratorio durante la valoración, puede realizarse de forma alternativa la escala de CRB-65 que tiene sensibilidad 83% y especificidad de 69% en pacientes con COVID-19, e incluye los mismos criterios que CURB-65 excepto la determinación de urea (Figura 9.1).⁵

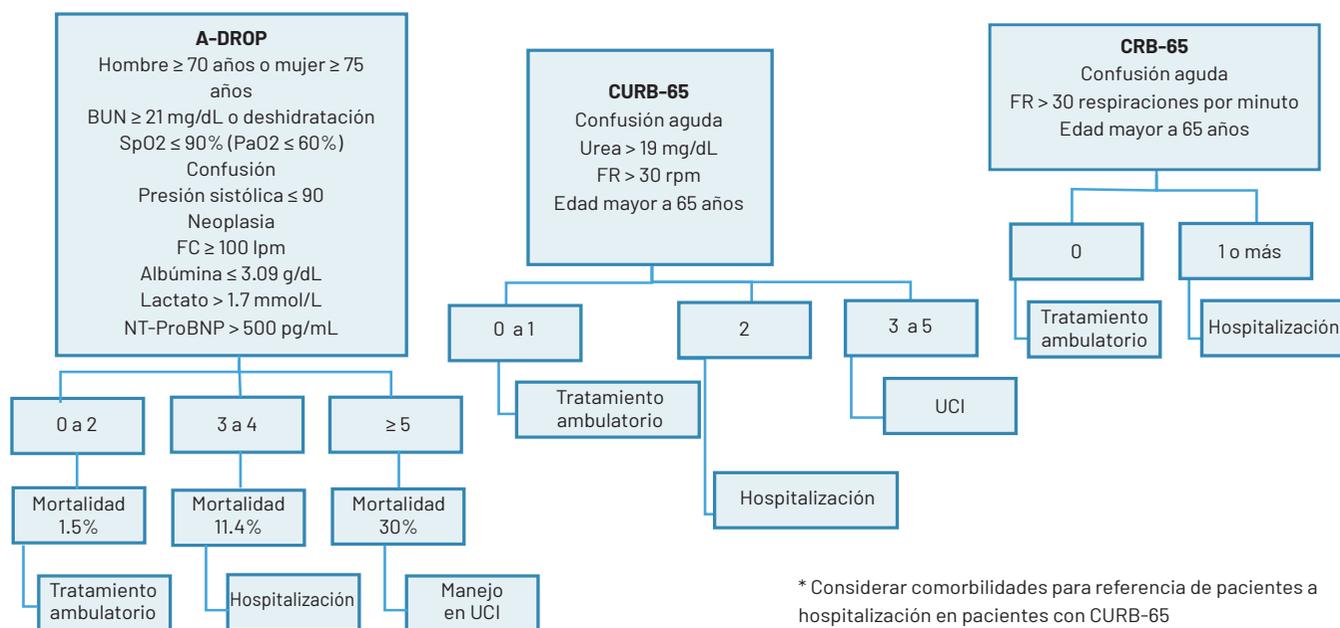


Figura 9.1. Escalas sugeridas para determinar la referencia de pacientes a un hospital

Se realizó la validación de estas escalas para COVID-19, donde la mejor prueba considerando sensibilidad y especificidad en la curva de ROC es A-DROP, para evaluar la progresión a enfermedad severa. La escala de A-DROP toma como criterios de decisión si un hombre tiene 70 años o una mujer tiene 75 años, BUN 21 mg/dL o deshidratación, SpO₂ ≤ 90% (PaO₂ ≤ 60%), confusión, presión sistólica ≤ 90, malignidad, frecuencia cardiaca 100 lpm, albúmina ≤ 3.09 g/dL, lactato > 1.7 mmol/L y NT-ProBNP > 500 pg/mL. Pero la disponibilidad de los laboratorios que toma en cuenta la escala A-DROP puede ser una limitante para el paciente en observación en casa, que frecuentemente no tiene determinación de albúmina, lactato, NT-ProBNP.⁵ Por esta razón, en la literatura se utiliza la escala CURB-65 y qSOFA para la toma de decisiones en COVID-19, incluso en pacientes embarazadas. En el embarazo es recomendado mantener una SO₂ mayor a 95% aunque falta evidencia para la implementación de esta escala con base cifras de SO₂ (Figura 9.2).

La escala de qSOFA diseñada para diagnóstico rápido de sepsis, estipuló como elementos de toma de decisión: una escala de Glasgow ≤ 13, presión sistólica < 100 mmHg y FR ≥ 22 respiraciones por minuto. La presencia de dos de estos criterios es de utilidad para definir que un paciente requiere valoración en un hospital para estudios de extensión.⁵

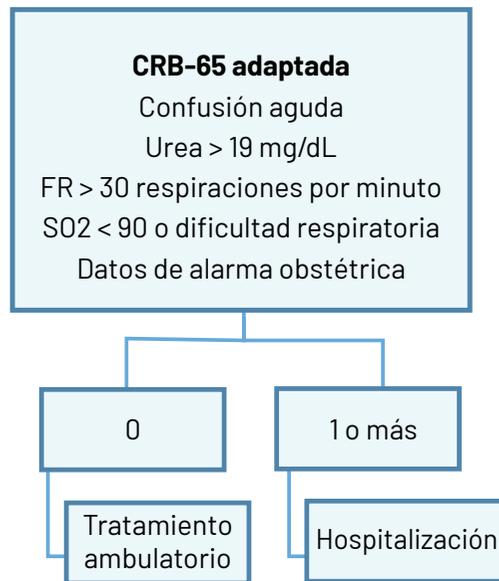


Figura 9.2 Adaptación del CURB-65 en el embarazo

EL COVID-19 se ha llamado la enfermedad de la hipoxemia feliz porque pacientes con hipoxemia no presentan datos clínicos de gravedad y es de gran utilidad el uso de la oximetría en el paciente que se mantiene en observación en su domicilio. Durante la pandemia es común ver el manejo ambulatorio de pacientes con oxígeno suplementario, y en estos pacientes el índice SO_2/FiO_2 de 50 a 100 sugiere un alto riesgo de mortalidad. El índice de ROX es la multiplicación de $SO_2 \times FiO_2$ entre la frecuencia respiratoria del paciente y fue creado para determinar el riesgo de intubación en pacientes con ventilación de alto flujo, pero la facilidad del cálculo y las curvas de ROC sugieren que es una prueba que puede ser útil en pacientes con COVID-19, donde un valor entre 3.85 a 4.87 sugiere que el paciente con ventilación de alto flujo debe mantenerse en vigilancia estrecha y reevaluar en dos horas la posibilidad de intubación. Un índice de ROX menor a 3.85 sugiere que el paciente amerita intubación orotraqueal. En los pacientes sin ventilación de alto flujo que acudieron a triage por COVID-19, se observó correlación entre el índice de ROX la PaO_2/FiO_2 y el porcentaje de involucro pulmonar en la tomografía. El índice de ROX menor de 10 se asocia con incremento de la mortalidad a 20 días en COVID-19 y en un estudio los pacientes con SIRA se observó un valor menor a 16 de este índice.⁶

Para determinar el ingreso de los pacientes es necesario interrogar los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad grave. Antes de la administración de la vacuna, 80% de las muertes por COVID-19 se produjeron entre pacientes con edad igual o mayor a 65 años. Posterior a la administración de la vacuna para SARS-CoV-2 el porcentaje de casos estimados en población geriátrica disminuyó con respecto a otros grupos etareos que no recibieron vacunación.³ Derivado de esa observación, se recomienda tomar en cuenta para la determinar la hospitalización la edad, si el paciente recibió el esquema de vacunación completo, así como el estado de nutrición, inmunodepresión, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, embarazo, asma, apnea del sueño grave, tolerancia a la dieta, disminución de volúmenes urinarios, fragilidad, patrón respiratorio, malignidad, la red de apoyo familiar y el deseo o denegación del paciente a recibir medidas invasivas.⁷

Actualmente la primera causa de muerte materna es COVID-19. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas en las mujeres que fallecieron fueron obesidad, diabetes, hipertensión y asma. En estas pacientes con comorbilidades incluso con CURB-65 de 1 o qSOFA podrá decidir el médico tratante el beneficio de la observación intrahospitalaria.⁸

Cuadro 9.1. Comparación de escalas de predicción clínica

Variable	AUC (95% IC)	Valor de p	Valor de corte	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	PPV (95% IC)	NPV (95% IC)	NRI	IDI
A-DROP	0.87 (0.84 a 0.90)	Ref	2	0.80 (0.73 a 0.87)	0.86 (0.83 a 0.89)	0.60 (0.52 a 0.67)	0.94 (0.92 a 0.96)	Ref	Ref
CURB-65	0.85 (0.81 a 0.89)	0.2259	2	0.63 (0.55 a 0.71)	0.91 (0.89 a 0.93)	0.65 (0.56 a 0.73)	0.91 (0.88 a 0.93)	0.12	0.06
PSI	0.85 (0.81 a 0.88)	0.1876	3	0.77 (0.70 a 0.84)	0.81 (0.78 a 0.84)	0.50 (0.44 a 0.57)	0.93 (0.91 a 0.96)	0.08	0.07
SMART-COP	0.84 (0.80 a 0.88)	0.0405	2	0.83 (0.77 a 0.89)	0.76 (0.72 a 0.80)	0.46 (0.40 a 0.53)	0.94 (0.92 a 0.97)	0.08	0.11
NEWS2	0.81 (0.77 a 0.85)	0.0045	5	0.79 (0.72 a 0.86)	0.69 (0.65 a 0.73)	0.40 (0.34 a 0.46)	0.93 (0.90 a 0.95)	0.17	0.16
CRB-65	0.80 (0.76 a 0.84)	0.0001	1	0.83 (0.77 a 0.89)	0.69 (0.65 a 0.73)	0.40 (0.34 a 0.46)	0.94 (0.92 a 0.96)	0.15	0.15
qSOFA	0.73 (0.69 a 0.78)	<0.0001	1	0.82 (0.75 a 0.89)	0.57 (0.53 a 0.61)	0.33 (0.28 a 0.38)	0.93 (0.90 a 0.95)	0.27	0.24

AUC: Área bajo la curva. PPV: Valor predictivo positivo. NPV: valor predictivo negativo. NRI: Índice de la mejoría de la reclasificación. IDI: Índice de mejoría de la discriminación.

Bibliografía sugerida

1. Informes Epidemiológicos de la situación de COVID19 en México 2021 | Secretaría de Salud | Gobierno | gov.mx n.d. <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-epidemiologicos-de-la-situacion-de-covid19-en-mexico-2021> (accessed September 27, 2021).
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.1585>.
3. Coronavirus COVID19 Comunicado Técnico Diario | Secretaría de Salud | Gobierno | gov.mx n.d. <https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicado-tecnico-diario-238449> (accessed September 28, 2021).

4. **Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El S, et al.** MMWR - Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020 2020.
5. **Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al.** Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *European Respiratory Journal* 2020;56. <https://doi.org/10.1183/13993003.02113-2020>.
6. **Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, Sibilio S, Tezza G, Ciccariello L, et al.** The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs* 2021. <https://doi.org/10.1111/jan.14848>.
7. **Nonhospitalized Patients: General Management | COVID-19 Treatment Guidelines** n.d. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-patients--general-management/> (accessed September 29, 2021).
8. **Martínez-Portilla RJ, Torres-Torres J, Gurrola-Ochoa R, Moreno-Uribe N, Carlos Deleón-Carbajal J, Hernández-Castro F, et al.** Artículo especial Protocolo de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología para sospecha de SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas Protocol of the Mexican Federation of Colleges of Obstetrics and Gynecology for suspected SARSCoV-2 in pregnant women n.d. <https://doi.org/10.24245/gom>.

CAPÍTULO 10

Síndrome posCOVID-19

Dra. Eva María Perusquía Frías

¿Qué es el síndrome posCOVID-19?

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causa de la pandemia que actualmente vivimos, ha sido objeto desde su inicio de múltiples estudios para lograr identificar las principales características de éste, así como la fisiopatología y evolución de la enfermedad conocida como COVID-19.

Derivado de estos estudios, se logró identificar después de los primeros casos analizados que la evolución habitual de la enfermedad contaba con un periodo de incubación de aproximadamente cinco a siete días, seguidos de un aumento progresivo en la viremia coincidente con la aparición de síntomas, alcanzando su pico máximo entre los días 9 y 14 de la enfermedad posterior a lo cual podía tomar dos caminos: evolucionar a la mejoría y recuperación o presentar una evolución tórpida con síntomas principalmente respiratorios, que hacen necesario el tratamiento intrahospitalario e incluso cuidados de terapia intensiva con un probable deceso del paciente por complicaciones cardiopulmonares, renales o sepsis. En cualquiera de los casos, ya fuese que el paciente evolucionara a la mejoría o sobreviviera al internamiento, se consideró que después del día 21 de la enfermedad la probabilidad de contagio a otros se eliminaba y la fase de recuperación se podía extender a aproximadamente 28 a 47 días con recuperación total, a excepción de que se hubieran

presentado complicaciones en esta evolución.

Sin embargo, con el tiempo comenzamos a detectar casos de pacientes que habían presentado cuadros tanto leves como severos con síntomas persistentes, o incluso de aparición posterior a la enfermedad aguda que se han reportado de intensidad variable: desde leves hasta incapacitantes. Inicialmente se cuestionó si se trataba de un efecto residual o nos enfrentábamos a portadores crónicos del virus, surgiendo términos como: COVID-19 largo, portadores crónicos, síntomas persistentes posCOVID-19, efectos a largo plazo por COVID-19, secuelas agudas postSARS-CoV-2 (PASC, por su acrónimo en inglés) y finalmente síndrome posCOVID-19, definiéndose éste como el conjunto de signos, síntomas o parámetros clínicos anormales persistentes por cuatro o más semanas después del inicio de la enfermedad que no permiten al paciente regresar a su estado basal de salud.¹

A la fecha actual no se conoce la prevalencia de este síndrome debido a la falta de un registro adecuado de casos, sin embargo, en algunos estudios de seguimiento y metaanálisis se encontró que 80% de los pacientes con COVID-19 ha reportado haber presentado al menos un síntoma persistente a los tres meses de la enfermedad, y más de 65% ha presentado estas alteraciones por más de seis meses después del cuadro agudo. También se ha reportado en niño.^{2,3} Esto pone de manifiesto además que lo que previamente se definió como el final de la fase aguda no siempre ocurre, ya que la percepción de curación del paciente no siempre coincide con los criterios médicos para definir el final de la enfermedad.

Se ha propuesto que la respuesta inflamatoria exagerada (tormenta de citosinas) juega un papel importante en el daño multiorgánico y los síntomas posvirales relacionados con diferentes moléculas de la cascada de la inflamación, así como alteraciones en los factores de modulación de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, no en todos los casos se presenta esta respuesta inflamatoria severa y sí se reportan múltiples síntomas, lo cual implica que existen otros factores que pueden participar en la fisiopatología y que aún no se han determinado.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico es principalmente clínico y hasta el momento no se ha encontrado una franca relación de frecuencia con otros factores como: sexo, edad, etnicidad,

comorbilidades, carga viral, evolución de la enfermedad o cepa infectante. En estudios de seguimiento a pacientes por más de siete meses, se han podido identificar los síntomas prevalentes por aparatos y sistemas,^{2,3} los cuales se han resumido en el Cuadro 10.1. Los pacientes que presentaron recuperación en menos de 90 días reportaron en este estudio un promedio de 11.35 síntomas con un pico máximo de estos en la semana dos. Los pacientes con recuperación mayor a los 90 días reportaron entre 16.54 y 17.16 síntomas con un pico máximo a los dos meses, y finalmente los pacientes con persistencia por más de seis meses reportaron 13.79 síntomas con un pico máximo al séptimo mes.

Cuadro 10.1. Principales síntomas reportados en el síndrome posCOVID con porcentaje de presentación general y por prevalencia a 90 días.³

Localización	Síntoma	Prevalencia mayor a 90 días
Sistémica (98%)	• Fatiga	• 98.3%
	• Malestar posesfuerzo	• 89.0%
	• Febrícula menor a 38°C	• 58.2%
	• Cefalea	• 40.0%
Cardiovasculares (86%)	• Palpitaciones	• 67.4%
	• Taquicardia	• 61.4%
	• Dolor ardoroso en tórax	• 52.1%
Músculo esqueléticos (93.9)	• Opresión torácica	• 74.8%
	• Mialgias	• 69.1%
	• Artralgias	• 52.2%
Órganos de los sentidos (HHENT [Por sus siglas en inglés]: Cabeza, oídos, ojos, nariz, garganta)(92%)	• Odinofagia	• 59.5%
	• Visión borrosa	• 35.7%
	• Tinnitus	• 26.2%
	• Anosmia	• 35.9%
	• Disgeusia	• 25.1%
	• Alucinaciones olfatorias	• 23.2%
Pulmonares (93%)	• Sensación de falta de aire	• 77.4%
	• Tos seca	• 66.2%
	• Disnea con saturación O ₂ normal	• 60.4%
Gastrointestinales (85.5%)	• Diarrea	• 59.7%
	• Hiporexia	• 51.6%
	• Náusea	• 47.8%

Dermatológicos (59.1%)	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Rash cutáneo • Petequias 	<ul style="list-style-type: none"> • 31.2% • 27.8% • 17.8%
Inmunológico y autoinmunitario (21%)	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementos alergias previas • Alergias nuevas • Anafilaxia 	<ul style="list-style-type: none"> • 12.1% • 9.3% • 4.1%
Neuropsiquiátricas	<ul style="list-style-type: none"> • Transtornos del ánimo • Disfunción cognitiva • Síntomas sensorimotores • Insomnio • Alteraciones de memoria • Alteraciones del habla y el lenguaje 	<ul style="list-style-type: none"> • 88.3% • 85.1% • 80.5% • 78.6% • 72.8% • 48.6%
Reproductivo, genitourinario y endocrino (38%)	<ul style="list-style-type: none"> • Sed intensa • Alteraciones del ciclo menstrual • Disfunción sexual 	<ul style="list-style-type: none"> • 38.0% • 36.1 • 14.6 % hombres • 8.0% mujeres

En cuanto a los estudios de laboratorio y gabinete se reporta en éstos la persistencia de alteraciones del tipo infiltrado intersticial difuso de predominio basal o parahiliar, tanto en la radiografía de tórax como en la tomografía simple, presentándose hasta en 34% de los casos y que puede estar acompañada de elevación en los siguientes estudios de laboratorio: dímero D (20%), porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-pro BNP) (11%), proteína C reactiva (8%), ferritina sérica (8%), procalcitonina (4%) e Interleucina 6 (3%).^{3,4}

¿Cuál debe ser el tratamiento de un paciente con síndrome posCOVID-19?

Si bien no se tiene una explicación clara en cuanto a la fisiopatología del síndrome, el aumento en el número de casos registrados ha obligado a los diferentes institutos de salud a diseñar guías para el seguimiento y manejo de estos.⁵

Sobresalen en estas guías las siguientes estrategias:

1. Realizar una historia clínica completa que incluya el registro de los síntomas desde el primer día hasta fecha actual y su severidad.

2. Evaluar comorbilidades para discriminar entre los síntomas y para dar tratamiento adecuado a éstas.
3. Realizar un examen físico completo que permita excluir condiciones que puedan ser causa de persistencia de síntomas. Se deberá incluir siempre somatometría.
4. Los estudios de laboratorio y gabinete no deberán solicitarse de rutina sino cuando se requiera excluir condiciones puntuales. Entre éstos se encuentran: biometría hemática, pruebas de función hepática y renal, electrolitos y marcadores asociados a la enfermedad aguda por COVID-19: proteína C reactiva, dímero D, péptido natriurético cerebral (BNP), ferritina sérica, troponina, tele de tórax, tomografía de tórax simple y/o electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo, etc.
5. En todos los casos es necesaria la evaluación psico/emocional y mental que pueda determinar estados depresivos derivados de la persistencia de los síntomas, especialmente cuando éstos son severos, así como alteraciones cognitivas y de memoria que puedan resultar incapacitantes o limitantes en la funcionalidad cotidiana del paciente y que también requieren tratamiento.
6. Se recomienda el uso de diversas escalas de valoración,⁶ para determinar calidad de vida, grado de dolor, disnea, fatiga, nivel de actividad física, calidad del sueño, ansiedad y depresión, así como déficit cognitivo para poder seleccionar el tratamiento óptimo y cubrir las diferentes áreas de apoyo que requiera el paciente.
7. Limitar el uso de fármacos en general, promoviendo un manejo sintomático y reservarlos para el tratamiento de comorbilidades. Promover cambios en el estilo de vida en situaciones que puedan repercutir en el estado general.
8. Referir al paciente en forma oportuna en casos severos de alteraciones respiratorias, cardíacas o neurológicas trabajando en forma conjunta con el médico de primer contacto.
9. Promover la vacunación en todos los casos, ya que se ha identificado claramente que aquellos pacientes con esquema completo de vacunación que presentan la enfermedad tienen una menor severidad en los síntomas, y la

posibilidad de requerir tratamiento hospitalario y de desarrollar síndrome posCOVID-19 se disminuye aproximadamente en 50%.⁷ Asimismo, se tiene reporte de casos de pacientes con síntomas persistentes posCOVID-19 que mostraron mejoría después de haber recibido vacunas del tipo mRNA.

Conclusión

Actualmente un elevado número de pacientes refiere tener síntomas posteriores a la enfermedad aguda por COVID-19, los cuales no se han registrado en forma adecuada.

Aún existe mucho que aprender con respecto a este síndrome en cuanto a su causa, sus múltiples manifestaciones, prevención y tratamiento, por lo que se requiere de grupos de investigación específicos para este tema.

Su manejo representa un reto a la habilidad del médico de primer contacto tanto para desarrollar la empatía que estos pacientes necesitan como para discriminar entre síntomas y determinar su origen. El manejo multidisciplinario permite brindar al paciente las mejores opciones para su tratamiento y rehabilitación.

La vacunación constituye una herramienta de prevención y probablemente terapéutica importante.

Bibliografía sugerida

1. Sudre C, Murray B, Varsavsky T, Graham M, Penfold R, Bowyer R, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*. Vol 27. April 2021. 626-631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
2. Davis H, Assaf G, McCorkell L, Wei H, Low R, Re'em Y. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *EClinicalMedicine*. 2021. Aug,38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Nature* (2021) 11:16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.

4. Guler SA, Ebner L, Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational. Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J* 2021. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.
5. Greenhalgh T, Knight M, A'Court Ch, Buxton M, Husain. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
6. Arnanz I, Martinez del Valle M, Recio S, Blasco R, Benedito T, Sanz M, et al. Las escalas en la COVID-19 Persistente. *Med Gen Fam* 2021; 10(2):79:84. <https://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021.017>
7. Antonelli M, Penfold r, Merino J, Sudre C, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* September 1, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00460-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6)

CAPÍTULO 11

Vacunas y vacunación

Dr. Jorge Óscar García Méndez

Introducción

A finales de 2019 se identificó un nuevo tipo coronavirus ahora conocido como Coronavirus 2, causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, provincia de Hubei en China. Se propagó rápidamente, lo que resultó en la pandemia actual. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019.

Actualmente las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 se consideran el enfoque más prometedor para frenar la pandemia y se han aplicado de forma acelerada. Hasta la segunda semana de noviembre de 2021, han sido aplicadas poco menos de 7,500 millones de dosis, de los diferentes tipos de vacunas aprobadas. A finales de 2020, se dio el inicio de la administración de algunas de las más de 40 vacunas candidatas que estaban en ensayos en humanos y de ~150 en ensayos preclínicos. La OMS mantiene una lista actualizada de vacunas candidatas en evaluación.

De la misma manera que el desarrollo de productos farmacéuticos, el desarrollo de vacunas avanza a través de la evaluación preclínica y tres etapas clínicas distintas:

- Ensayos de fase I: diseñados para probar la seguridad de las vacunas y la inmunogenicidad.
- Ensayos de fase II: diseñados para determinar perfil de seguridad y la evaluación de la respuesta inmunitaria en un mayor número de participantes.
- Ensayos de fase III: diseñados para determinar la eficacia en la prevención de enfermedad confirmada por laboratorio.

La eficacia de la vacuna (%) es la reducción en la incidencia de la enfermedad entre los que recibieron la vacuna, comparado a los que recibieron el producto de control:

$(\text{tasa de ataque en no vacunados} - \text{tasa de ataque en vacunados}) / \text{tasa de ataque en no vacunados} \times 100$.

Tradicionalmente, estos pasos (secuenciales) toman un tiempo mayor a un año en completarse. El desarrollo de la vacuna anti-COVID-19 ha representado un reto mayúsculo, teniendo las primeras aplicaciones en los grupos de ensayo poco más de seis meses después del proceso de dispersión de casos a nivel global, dando inicio en diciembre de 2020 a la aplicación en población abierta. Ello no significa que se comprometan los criterios de seguridad.

Antecedentes

El desarrollo de vacunas para el SARS-CoV-1 y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), fueron el preámbulo para el desarrollo de las vacunas anti-COVID-19.

El blanco principal de las vacunas SARS-CoV-1 y MERS fue la proteína pico (*spike*) de superficie. También está presente una proteína análoga en el SARS-CoV-2; se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células huésped e induce la fusión de membranas.

Una de las preocupaciones iniciales fue y ha sido el potencial incremento de la sintomatología de la enfermedad con la vacunación; después del desafío con virus de tipo salvaje, algunos animales previamente vacunados desarrollaron anticuerpos no neutralizantes y respuestas de células Th2 que se asociaron con inflamación pulmonar eosinofílica -situación observada en personas inmunizadas al mismo tiempo

de la infección o inmediatamente después- (observación del autor, reporte a COFEPRIS). Sin embargo, al momento no se ha observado aumento en las manifestaciones clínicas en humanos. De todas maneras, el sistema de vigilancia epidemiológica activa debe vigilar no sólo parámetros clínicos sino también inmunológicos con el fin de medir enfermedad con las vacunas anti-COVID-19.

Inmunología

En animales, la infección experimental con SARS-CoV-2 de tipo salvaje protegió contra la reinfección posterior, indicando que la infección puede generar inmunidad protectora. También se encontró protección contra la exposición viral. Estudios semejantes en seres humanos, han hallado que los anticuerpos neutralizantes están asociados con protección contra la infección.

El sitio de administración de la vacuna puede afectar la respuesta inmunitaria. Infecciones respiratorias naturales provocan respuestas inmunitarias en mucosas como también a nivel sistémico. Sin embargo, la mayoría de las vacunas se administran por vía intramuscular y provocan principalmente una respuesta inmunitaria sistémica, con una protección menos sólida en la mucosa de las vías respiratorias superiores comparado a la desarrollada después de la infección natural, pero un nivel mayor de anticuerpos -hasta 5 veces más-.

Las vacunas anti-COVID-19 utilizan plataformas diferentes. Algunos enfoques son tradicionales, -virus inactivos o virus vivos atenuados-, utilizados en vacunas inactivadas contra influenza y contra sarampión, respectivamente. Otros enfoques emplean plataformas más nuevas, como proteínas recombinantes (como contra VPH) y vectores (como contra virus de Ébola -EBOV-). Algunas plataformas - ARN y ADN-, no se habían empleado antes.

- Vacunas inactivadas: se producen cultivando SARS-CoV-2 en cultivo celular y luego inactivando químicamente el virus (como con otras infecciones virales). El virus inactivado a menudo se combina con adyuvantes para estimular la respuesta inmunitaria. Se administran típicamente por vía intramuscular. Teóricamente las (variadas) respuestas inmunitarias de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 se dirigirían no sólo a la proteína "*spike*" sino también a otros com-

ponentes del virus.

- Vacunas con virus vivos atenuados: se producen mediante el desarrollo de versiones debilitadas genéticamente del virus de tipo salvaje con el fin de generar una respuesta inmunitaria, pero no causan enfermedad. La atenuación se puede lograr modificando genéticamente al virus o haciéndolo crecer en condiciones adversas a fin de perder virulencia, pero manteniendo la inmunogenicidad. Se espera que una vacuna COVID-19 viva atenuada estimularía la inmunidad humoral y celular a varios componentes virales. Adicionalmente podrían administrarse por vía intranasal, para inducir respuesta inmunitaria de la mucosa respiratoria.
- Vacunas de proteína recombinante: compuestas de proteínas virales que se han expresado en uno de varios sistemas, incluidas células de insectos, mamíferos, levadura y plantas. Administradas típicamente por vía intramuscular. No requieren replicar virus, facilitando su producción, pero la capacidad inmunogénica puede ser variable.
- Vacunas vectoriales:
 - Las vacunas de vector de replicación incompetente utilizan un vector de virus diferente de diseño para no replicarse *in vivo* y expresar la proteína viral que es el objetivo inmune previsto. Algunos vectores son de adenovirus, otros *Vaccinia* Ankara modificada (MVA), virus de parainfluenza humana, virus de influenza, virus *adeno*-asociado (AAV) y virus Sendai. Un inconveniente de éstas es que la inmunidad preexistente al vector puede atenuar la inmunogenicidad de la vacuna.
 - Las vacunas de vectores con capacidad de replicación, derivan de cepas de virus atenuadas o vacunales. El uso de la vacuna de vectores con capacidad de replicación suele tener una respuesta inmunitaria más robusta que las anteriores, por generar respuesta inmunitaria innata.
 - Las vacunas de vectores de virus inactivados se diseñan para expresar la proteína-blanco, inactivas, no pueden replicarse -más seguros en pacientes inmunológicamente comprometidos (> 65 años, cáncer, quimioterapia, enfermedades autoinmunitarias).

- Las vacunas de ADN consisten en ADN plasmídico que contiene promotores de expresión en mamíferos y el gen blanco, de modo que la proteína-blanco se expresa en el receptor de la vacuna. Su desventaja, por el contrario, es la mediana a baja inmunogenicidad; las vacunas de ADN deben llegar al núcleo para ser transcritas a ARN mensajero (ARNm) para que se puedan generar proteínas para estimular una respuesta inmune.
- Las vacunas de ARN fueron las primeras vacunas para el SARS-CoV-2 que se produjeron y representan un enfoque nuevo. El ARN se traduce en la proteína-blanco y genera respuesta inmune. Fundamentalmente el ARNm permanece en el citoplasma y no ingresa al núcleo; tampoco interactúan o se integran al ADN. Su desventaja es la necesidad de preservarse a temperaturas muy bajas, complicando su logística de administración.

En EUA, las vacunas ARNm, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19) aprobada por FDA -agencia regulatoria de fármacos- y la vacuna ARNm-1273 (Moderna COVID-19), iniciaron la campaña de vacunación en ese país y Europa Occidental (dic/2020), México también la inició en personal de salud en diciembre de 2020.

Actualmente las indicaciones para vacunas ARNm son:

- BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19) personas de 5 años o más.
Esta vacuna de ARNm se administra en una nanopartícula lipídica para expresar una proteína de pico de longitud completa. Es administrada por vía intramuscular en dos dosis con tres semanas de diferencia. Ha sido autorizada para su uso en EUA, Reino Unido, Unión Europea y Canadá [30,110-112]. Se demostró que las respuestas de anticuerpos neutralizantes y de unión eran comparables a las del plasma convaleciente de pacientes con infección asintomática o moderada por SARS-CoV-2. Estudios diversos sugieren que el plasma de individuos vacunados con BNT162b2 conserva la actividad neutralizante contra variantes de interés, aunque los niveles de anticuerpos neutralizantes generados son más bajos contra β beta (B.1.351) > que contra δ delta (B.1.617.2) comparado a niveles contra cepas circulantes previamente. Los títulos de anticuerpos neutralizantes también disminuyen con el tiempo. La vacuna presenta a siete días o más después de la segunda dosis 92% para infección documentada por SARS-CoV-2, de 97% para COVID-19 sintomático, 97% para hospitalización relacionada con

COVID-19 y 97% para muerte relacionada con COVID-19; en Israel la efectividad estimada contra la infección sintomática causada por δ delta (B.1.617.2) fue de 88% comparado con 94% para α alfa. En Israel han sugerido que el surgimiento de δ delta (B.1.617.2) como la variante predominante en el país se asoció temporalmente con tasas de efectividad más bajas (64%) contra infección sintomática; la eficacia contra hospitalización siguió siendo muy alta. En México aproximadamente 1 de cada 5 personas (21.1%) recibió Vacuna Pfizer.

- ARNm-1273 (Moderna COVID-19) personas mayores de 18 años. Esta vacuna de ARN mensajero (ARNm) fue una de las primeras vacunas para el SARS-CoV-2 en producirse; se administra por vía intramuscular en dos dosis con un intervalo de 28 días. Inmunogenicidad: un ensayo de etiqueta abierta de fase I demostró respuestas de anticuerpos neutralizantes y de unión comparables a las observadas en el plasma convaleciente con vacunación en individuos sanos de 18 a 55 años. La eficacia de vacuna fue de 94.1% para prevenir COVID-19 sintomático o después de 14 días después de la segunda dosis. Finalmente, estudios observacionales sugieren que la eficacia de la vacuna de ARNm-1273 es ligeramente superior a la de BNT162b2, aunque se desconoce si clínicamente es significativa. Se han descrito casos de miocarditis y pericarditis, principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes. Se ha informado de anafilaxia después de la vacunación a una tasa aproximada de 2.8 eventos por millón de dosis. En México aproximadamente 1.7M habrían recibido Moderna (2% del total de vacunación) dentro del plan nacional de vacunación

Otra plataforma autorizada (y la más extensamente empleada) es la vacuna vector por adenovirus; entre ellas están:

- Ad26.COVS (vacuna Johnson & Johnson) personas de 18 años o más. Ésta se basa en un vector de adenovirus 26 de replicación incompetente que expresa una proteína de pico estabilizada. Se administra por vía intramuscular (una dosis), recientemente se ha evaluado la ampliación a dos dosis. Respecto a la inmunogenicidad de la vacuna se reportaron altas tasas de anticuerpos neutralizantes y de unión después de una sola dosis de vacuna en individuos sanos de 18 a 85 años de edad; la evaluación longitudinal de los receptores de Ad26.CoV2.S sugiere que las respuestas de anticuerpos de unión y neutraliza-

ción son en gran medida estables durante ocho meses con regímenes de 1 y 2 dosis; esto contrasta con los niveles de anticuerpos neutralizantes después de la vacunación con ARNm, que disminuyen con el tiempo (aunque siguen siendo más altos que después de Ad26.COVS). La actividad neutralizante también se conserva contra las variantes β beta (B.1.351) y δ delta (B.1.617.2) a un nivel sólo ligeramente más bajo que contra las cepas que circulaban previamente. La eficacia ha sido reportada de manera variable: 74% en EUA, 66% en Brasil con variante γ gamma predominante -P.2- y aún menor en Sudáfrica, con predominio de la variante β beta (B. 1.351). Pese a esto, la eficacia de la vacuna contra la enfermedad grave y/o crítica fue similar en todas las regiones (inclusive Sudáfrica reportó 73 y 82% después de 14 y 28 días, respectivamente). Se discutió desde el inicio la aparición miscelánea de eventos adversos posvacunales (p.ej. trombosis en SNC). En México, se ha administrado en poco más de 1 millón de personas: 1.35M (1.5% del total).

- Vacuna anti-COVID-19 basada en Ad5 (CanSino): esta vacuna está basada en el vector adenovirus 5 de replicación incompetente que expresa la proteína pico ("spike"). Se da como dosis única intramuscular. Sin embargo, tanto la inmunidad preexistente y la edad avanzada parecen estar asociadas a bajos títulos de anticuerpos neutralizantes. Los datos de ensayos clínicos aún están presentándose -incluyendo en México, uno de los países donde también se ha administrado esta vacuna (14.4% de la población vacunada aproximadamente).
- Vacuna Sputnik V / Gamaleya-COVID-Vac V: vacuna desarrollada en Rusia, la cual usa dos vectores adenovirus que expresan una glicoproteína "spike" completa. Es administrada por vía intramuscular y es una de las vacunas más administradas de esta tecnología a nivel mundial -la dosis inicial es vector adenovirus 26, seguido de adenovirus 5. En México se ha empleado aproximadamente en 10.8% de la población.
- Vacuna ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (producida por Universidad de Oxford, AstraZeneca y el Instituto del Suero de la India): vacuna basada en vector adenovirus de replicación incompetente (de chimpancé) que expresa la proteína "spike". Se administra por vía intramuscular y se administra con intervalos de 4 a 12 semanas. Es una de las vacunas más ampliamente administradas a nivel

mundial, desde Norteamérica -Canadá-, Latinoamérica (en México es la más ampliamente administrada, en 21.1% de la población), Europa Occidental, Reino Unido, Canadá e India en Asia. Algunos efectos adversos más preocupantes de las vacunas anti-COVID-19, han sido descritos en esta vacuna: particularmente trombosis con trombocitopenia. Respecto a su inmunogenicidad, se ha estudiado ampliamente, aunque la efectividad contra la variante β (beta) (B.1.351) y la variante δ (delta) (B.1.617.2) se ha visto comprometida, estudios más recientes describen 60% de formación de anticuerpos neutralizantes. Comparado con la eficacia hallada en 2020 de 90%, aunque análisis posteriores de ese ensayo describió una efectividad de 81%.

Otra vacuna empleada en México ha sido SinoVac, cuyas características son las siguientes:

- Vacuna anti-COVID-19 de virus inactivos desarrollada en China; con aluminio como adyuvante (adyuvante previamente conocido). La vacuna se da por vía intramuscular con intervalos de 28 días. La efectividad ha sido descrita en ensayos en diversos países: Turquía con eficacia de 83.5%, pero en otros países la eficacia ha sido menor: Chile, donde se administró en > de 10 millones de personas (97% de dosis aplicadas) la efectividad fue de 70% para prevenir COVID-19, pero subió a 86-89% para prevenir hospitalización o muerte. En Brasil, en adultos mayores de 70 años, la efectividad se redujo en el contexto de la variante γ (gamma) a 47% -para prevenir COVID-19-, a 56% para prevenir hospitalización y finalmente a 61% para prevenir muerte). En México ha sido empleada en el 11.3% de la población vacunada.

Otras vacunas, no disponibles en México, pero ampliamente utilizadas son:

- Covaxin (Bharat Biotech/Consejo Indio de Investigación Médica) de virus inactivos. Nonavax: NVX-CoV2373 (Novavax): vacuna de nanopartículas de proteína recombinante compuesta de glicoproteínas de pico triméricas y un potente adyuvante Matrix-M1.

La elección entre estas vacunas COVID-19 difiere en cada país, mientras que en EUA la disponibilidad depende de la preferencia del paciente o bien la posibilidad de eventos adversos raros -por ejemplo, la vacuna Ad26.COV2.S se ha asociado

a trombosis con trombocitopenia y probablemente síndrome de Guillain-Barré, y las vacunas de ARNm (BNT162b2 y ARNm-1273) se han asociado con miocarditis; en otros países (ejemplo en la región latinoamericana), dependen de las estrategias empleadas para proveerse de vacunas en un escenario complejo e inclusive adverso, por condiciones de diferente índole). Así, por ejemplo, Chile el 97% empleó desde febrero de 2021, la vacuna de virus atenuados CoronaVac -en México SinoVac- y el 3% -personal de salud- empleó ARNm (vacuna Pfizer). En México hasta la segunda semana de noviembre de 2021 se han recibido, para distribución en el programa nacional de vacunación para COVID-19, un total de 37M de dosis de ARNm (Pfizer), 3.5M de ARNm (Moderna), 68.6M de vacuna vectorial Ad (Astra-Zeneca), 19.1M (Sputnik-Gamaleya), 0.7M (Johnson & Johnson), 12.7M (CanSino) y de virus inactivos, 20M (SinoVac), siendo de acuerdo a la fuente de la Estrategia Nacional de Vacunación, de la Secretaría de Salud Federal, los porcentajes de población vacunada con éstas así: 21.1% ARNm (Pfizer) 2% ARN (Moderna), de la vectorial adenovirus: 38.9% (Astra-Zeneca), 10.8% (Sputnik-Gamaleya), 14.4% (CanSino), 1.5% (Johnson & Johnson) y para la de virus inactivos: 11.3% (SinoVac).

Todas las vacunas disponibles son altamente efectivas y reducen sustancialmente el riesgo de COVID-19, especialmente la enfermedad grave/crítica. Sin embargo, no se han comparado directamente en los ensayos, por lo que la eficacia comparativa es incierta. Los datos de observación limitados sugieren que la eficacia de la vacuna puede ser mayor con dos dosis de las vacunas de ARNm que con una dosis de Ad26.COVS. Aunque, al inicio de la campaña de vacunación claramente había una diferencia en favor de ARNm (>90%), con las nuevas variantes, este porcentaje preocupantemente ha retrocedido. Además de las reducciones directas en la morbilidad y mortalidad asociadas con COVID-19, la vacunación se ha asociado con tasas de mortalidad no relacionadas con COVID-19 más bajas, lo que respalda la evidencia de que COVID-19 la vacunación no aumenta el riesgo de muerte. Al momento de finalizar este capítulo, la incidencia de casos graves notablemente ha retrocedido, en buena medida por el apego de la población a la campaña de vacunación, alcanzando un porcentaje de vacunación completa de aproximadamente 50% del total de la población -48.9% de 128 millones de habitantes, con 62.7 millones de personas han tenido esquema de inmunización completo- (datos OMS / SSA México).

Bibliografía sugerida

1. College of Physicians of Philadelphia. The History of Vaccines: Vaccine Development, Testing, and Regulation. <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation> (Acceso octubre de 2021).
2. Martin JE, Louder MK, Holman LA, *et al.* A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine* 2008; 26:6338.
3. Lin JT, Zhang JS, Su N, *et al.* Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther* 2007; 12:1107.
4. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, *et al.* Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:1013.
5. Tortorici MA, Veessler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* 2019; 105:93.
6. Pallesen J, Wang N, Corbett KS, *et al.* Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E7348.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
8. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; 586:516.
9. Graepel KW, Kochhar S, Clayton EW, Edwards KE. Balancing Expediency and Scientific Rigor in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine Development. *J Infect Dis* 2020; 222:180.
10. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* 2020; 368:945.
11. Halstead SB, Katzelnick L. COVID-19 Vaccines: Should We Fear ADE? *J Infect Dis* 2020; 222:1946.
12. Deng W, Bao L, Liu J, *et al.* Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against

reinfection in rhesus macaques. *Science* 2020; 369:818.

13. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, *et al.* SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 2020; 369:812.
14. Gao Q, Bao L, Mao H, *et al.* Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020; 369:77.
15. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, *et al.* DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020; 369:806.
16. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, *et al.* Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2020; 586:583.
17. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, *et al.* Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol* 2020; 58.
18. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, *et al.* A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169:68.
19. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, *et al.* Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med* 2006; 355:2513.
20. Zhu FC, Li YH, Guan XH, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020; 395:1845.
21. Case JB, Rothlauf PW, Chen RE, *et al.* Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. *Cell Host Microbe* 2020; 28:465.
22. Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine. <https://www.fda.gov/media/144413/download> (Acceso octubre, 2021).
23. Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Factsheet for healthcare providers administering vaccine. https://www.fda.gov/media/144637/download?utm_medium=email&utm_source=govdelivery (Acceso octubre, 2021).

24. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, *et al.* Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions – United States, March–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*
25. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, *et al.* Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021; 385:1355.
26. Xu S, Huang R, Sy LS, *et al.* COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1520.
27. CDC Statement on ACIP Booster Recommendations. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0924-booster-recommendations.html> (Acceso octubre, 2021).
28. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 398:121.
29. Normark J, Vikström L, Gwon YD, *et al.* Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 385:1049.
30. Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, *et al.* Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19-Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity - Nine States, January–September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1539.
31. Zhong D, Xiao S, Debes AK, *et al.* Durability of Antibody Levels After Vaccination With mRNA SARS-CoV-2 Vaccine in Individuals with or Without Prior Infection. *JAMA* 2021.
32. Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, *et al.* Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination - Kentucky, May–June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1081.
33. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, *et al.* Association of Prior SARS-CoV-2 Infection with Risk of Breakthrough Infection Following mRNA Vaccina-

tion in Qatar. JAMA 2021.

34. Predecki M, Clarke C, Brown J, *et al.* Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. Lancet 2021; 397:1178.
35. Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, *et al.* Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. JAMA 2021; 325:1467.
36. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, *et al.* Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. N Engl J Med 2021; 384:1372.
37. Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R, *et al.* Antibody Responses after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. N Engl J Med 2021; 384:1959.
38. Arnold DT, Milne A, Samms E, *et al.* Symptoms After COVID-19 Vaccination in Patients with Persistent Symptoms After Acute Infection: A Case Series. Ann Intern Med 2021; 174:1334.
39. Kamar N, Abravanel F, Marion O, *et al.* Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. N Engl J Med 2021; 385:661.
40. Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, *et al.* Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. Ann Intern Med 2021; 174:1330.
41. Longlune N, Nogier MB, Miedougé M, *et al.* High immunogenicity of a messenger RNA-based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2021; 36:1704.
42. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, *et al.* Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients with Minimal Serologic Response to 2 Doses. JAMA 2021.
43. Chodick G, Tene L, Rotem RS, *et al.* The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. Clin Infect Dis 2021.
44. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, *et al.* Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. Clin In-

fect Dis 2021.

45. **Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al.** Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2021; 22:765.
46. **Marion O, Del Bello A, Abravanel F, et al.** Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants. *Ann Intern Med* 2021; 174:1336.
47. **Deepak P, Kim W, Paley MA, et al.** Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2021.
48. **Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al.** Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* 2021; 384:2273.
49. **Anderson EJ, Campbell JD, Creech CB, et al.** Warp Speed for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines: Why Are Children Stuck in Neutral? *Clin Infect Dis* 2021; 73:336.
50. **Yang H.** Benefits-Risks of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Ages 5 to 11 Years. <https://www.fda.gov/media/153507/download> (Acceso noviembre, 2021).
51. **Salzman MB, Huang CW, O'Brien CM, Castillo RD.** Multisystem Inflammatory Syndrome after SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccination. *Emerg Infect Dis* 2021; 27:1944.
52. **Whitney CG, Zhou F, Singleton J, et al.** Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:352.
53. **Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T.** Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA* 2021; 325:2201.
54. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:457.

55. **Brown CM, Vostok J, Johnson H, et al.** Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1059.
56. **Maayan H, Kirgner I, Gutwein O, et al.** Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare disease associated with BNT162b2 vaccine. *J Thromb Haemost* 2021; 19:2314.
57. **American Society of Hematology.** Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia). <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia> (Acceso, agosto 2021).
58. **Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al.** Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2021; 384:1273.
59. **Shimabukuro T.** COVID-19 vaccine safety update, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting, January 27, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf> (Acceso, agosto 2021).
60. **Behrens GM, Cossmann A, Stankov MV, et al.** SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination. *Lancet* 2021; 398:1041.
61. **Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, et al.** Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2021; 398:856.
62. **Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al.** Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 2020; 383:2439.
63. **Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al.** Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021; 385:239.
64. **Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al.** Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021; 596:276.
65. **Tada T, Dcosta BM, Samanovic MI, et al.** Convalescent-Phase Sera and Vac-

- cine-Elicited Antibodies Largely Maintain Neutralizing Titer against Global SARS-CoV-2 Variant Spikes. *mBio* 2021; 12:e0069621.
66. Edara VV, Pinsky BA, Suthar MS, *et al.* Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants. *N Engl J Med* 2021; 385:664.
 67. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, *et al.* Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med* 2021.
 68. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383:2603.
 69. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, *et al.* Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet* 2021; 397:1646.
 70. Dagan N, Barda N, Kepten E, *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; 384:1412.
 71. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, *et al.* COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2021; 397:1725.
 72. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, *et al.* Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet* 2021; 397:875.
 73. Rinott E, Youngster I, Lewis YE. Reduction in COVID-19 Patients Requiring Mechanical Ventilation Following Implementation of a National COVID-19 Vaccination Program - Israel, December 2020-February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:326.
 74. Britton A, Jacobs Slifka KM, Edens C, *et al.* Effectiveness of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Among Residents of Two Skilled Nursing Facilities Experiencing COVID-19 Outbreaks - Connecticut, December 2020-February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:396.
 75. Benenson S, Oster Y, Cohen MJ, Nir-Paz R. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine Effectiveness among Health Care Workers. *N Engl J Med* 2021; 384:1775.
 76. Tenforde MW, Olson SM, Self WH, *et al.* Effectiveness of Pfizer-BioNTech and

Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥ 65 Years - United States, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:674.

77. Chung H, He S, Nasreen S, *et al.* Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ* 2021; 374:n1943.
78. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, *et al.* Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021; 385:585.
79. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* 2021.
80. Klein NP, Lewis N, Goddard K, *et al.* Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA* 2021; 326:1390.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following Janssen COVID-19 vaccine. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04-23/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf> (Acceso julio, 2021).
82. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, *et al.* Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2021; 385:1078.
83. European Medicines Agency. EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-moderna-authorisation-eu> (Accessed on January 06, 2021).
84. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 383:1920.
85. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, *et al.* Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020; 383:2427.
86. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, *et al.* Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:2259.

87. **Ali K, Berman G, Zhou H, et al.** Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021.
88. **Steensels D, Pierlet N, Penders J, et al.** Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* 2021; 326:1533.
89. **Richards NE, Keshavarz B, Workman LJ, et al.** Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response by Age Among Recipients of the BNT162b2 vs the mRNA-1273 Vaccine. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2124331.
90. **Wu K, Werner AP, Koch M, et al.** Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:1468.
91. **Shen X, Tang H, Pajon R, et al.** Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med* 2021; 384:2352.
92. **Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.** Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:403.
93. **El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al.** Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med* 2021.
94. **Pilishvili T, Fleming-Dutra KE, Farrar JL, et al.** Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines Among Health Care Personnel - 33 U.S. Sites, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:753.
95. **Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al.** Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med* 2021; 385:320.
96. **Pilishvili T, Gierke R, Fleming-Dutra KE, et al.** Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel. *N Engl J Med* 2021.
97. **Sangli S, Virani A, Cheronis N, et al.** Thrombosis with Thrombocytopenia After the Messenger RNA-1273 Vaccine. *Ann Intern Med* 2021; 174:1480.
98. **Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al.** Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COVS2 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:1824.
99. **Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al.** Immunogenicity of the Ad26.COVS2

- Vaccine for COVID-19. *JAMA* 2021; 325:1535.
100. Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, *et al.* Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COVS Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 385:951.
 101. Barouch DH, Kik SV, Weverling GJ, *et al.* International seroepidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations. *Vaccine* 2011; 29:5203.
 102. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, *et al.* Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26. COVS Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:2187.
 103. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396:467.
 104. Flaxman A, Marchevsky NG, Jenkin D, *et al.* Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet* 2021.
 105. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397:99.
 106. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, *et al.* Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021; 373:n1088.
 107. Zhu FC, Guan XH, Li YH, *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 396:479.
 108. Buchbinder SP, McElrath MJ, Dieffenbach C, Corey L. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale. *Lancet* 2020; 396:e68.
 109. Baraniuk C. What do we know about China's covid-19 vaccines? *BMJ* 2021;

373:n912.

110. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396:887.
111. Xia S, Duan K, Zhang Y, *et al.* Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020; 324:951.
112. Xia S, Zhang Y, Wang Y, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:39.
113. Wang GL, Wang ZY, Duan LJ, *et al.* Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization. *N Engl J Med* 2021; 384:2354.
114. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, *et al.* Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326:35.
115. Zhang Y, Zeng G, Pan H, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:181.
116. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, *et al.* Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021; 398:213.
117. Jara A, Undurraga EA, González C, *et al.* Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med* 2021; 385:875.
118. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, *et al.* Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ* 2021; 374:n2015.
119. Mallapaty S. India's DNA COVID vaccine is a world first - more are coming. *Nature* 2021; 597:161.

120. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, *et al.* Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med* 2021; 27:790.
121. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, *et al.* Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med* 2021; 385:759.
122. Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, *et al.* Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *N Engl J Med* 2021; 385:1330.
123. Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, *et al.* New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status - New York, May 3-July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1150.
124. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, *et al.* Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med* 2021.
125. Falsey AR, Frenck RW Jr, Walsh EE, *et al.* SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med* 2021; 385:1627.
126. See I, Su JR, Lale A, *et al.* US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COVS2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA* 2021; 325:2448.
127. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, *et al.* Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med* 2021; 385:1680.
128. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 385:1332.
129. Montgomery J, Ryan M, Engler R, *et al.* Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol* 2021; 6:1202.
130. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, *et al.* Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021; 326:1210.
131. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, *et al.* Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* 2021; 268:1133.
132. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, *et al.* Association of Receipt of the Ad26.

COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. JAMA 2021; 326:1606.

133. Goodman JL, Grabenstein JD, Braun MM. Answering Key Questions About COVID-19 Vaccines. JAMA 2020; 324:2027.
134. WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. COVID-19 vaccines: Key documents. https://www.who.int/immunization/sage/covid-19_documents/en/ (Acceso noviembre, 2021).

CAPÍTULO 12

Alteraciones psicológicas que padecen los pacientes posCOVID-19 y sus familiares

Dra. Claudia Arreola Mora

La pandemia SARS-CoV-2 ha impactado la salud mental de todo el mundo desde pacientes, el personal que los atiende e incluso a los familiares de los mismos pacientes. Estos últimos han presentado un estrés mayor debido al confinamiento y a la separación que hay entre la persona hospitalizada después de recibir el diagnóstico de COVID-19.

En diciembre del 2019 se reportó el brote de un síndrome respiratorio agudo severo por el coronavirus SARS-CoV-2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró estado de pandemia en marzo del 2020. En México, el primer caso se presentó el 27 de febrero del mismo año.¹ Los enfermos que se agravan deben ser hospitalizados y sus familiares deben permanecer lejos, ocasionando repercusiones psicológicas y sociales, como ansiedad, depresión, estrés, miedo al contagio y preocupación por el confinamiento.²

Como producto de la pandemia, se ha hecho evidente que las alteraciones de salud mental afectarían a una gran parte de la población a nivel mundial. Cabe destacar que algunas afecciones como la depresión, ansiedad y estrés desencadenan comportamientos poco saludables, afectan la integridad física, alteran algunas necesidades fisiológicas y a su vez, el desempeño de actividades de autocuidado que

permiten tomar medidas preventivas para no contagiarse por el SARS-CoV-2, de tal manera que la salud mental es importante como la propia pandemia.³

Es por ello que se ha identificado un grupo importante que debe ser atendido, especialmente por ser los responsables del cuidado del enfermo dentro y fuera del hospital. Los síntomas que presentan con mayor frecuencia son ansiedad, depresión, alteraciones de sueño y estrés postraumático. También se ha observado que mientras más larga sea la estadía en el hospital, el nivel de estrés y depresión se incrementan. El impacto emocional empeora si el paciente se encuentra en cuidados intensivos, pues viven esto como un evento catastrófico; parece ser que un factor detonante es la incertidumbre de la evolución del enfermo.⁴

En América Latina, en el contexto de la pandemia COVID-19, en los familiares se han descrito síntomas similares a la de los pacientes, agregándose la limitación debido al confinamiento de realizar los rituales consecutivos al fallecimiento, lo que incrementa la frustración, tristeza y ansiedad. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en la ciudad de México apoyados con la prueba *Generalized Anxiety Disorder-7* GAD-7, en 234 familiares, de los cuales, 185 contestaron completamente los reactivos, con un promedio de edad de 42 años y 67% mujeres, se demostró que 73.5 % mostraron sintomatología leve y 26.5% de moderada a severa, siendo las mujeres (16.3%) las severamente afectadas.⁵

Los síntomas más frecuentemente referidos fueron miedo como si algo horrible fuera a suceder, nerviosismo y ansiedad, preocupación por cosas frecuentes de las que no existe fuera de pandemia ansiedad, dificultad para relajarse, inquietud permanente, irritabilidad y desasosiego.

Es importante mencionar que el porcentaje de 26.5, es superior a la prevalencia de ansiedad reportada por otros cuidadores en otros momentos de la historia del país, como lo demostró un estudio realizado a nivel mundial, donde en México la prevalencia de ansiedad se encontraba en 1.1%.⁶

Por otro lado, debe considerarse también, que la depresión produce importantes niveles de discapacidad ya que afecta las funciones físicas, mentales y sociales que se han relacionado con mayor riesgo de muerte prematura. Incluso dificulta la capacidad de realizar actividades cotidianas, deteriora el funcionamiento habitual y la calidad de vida. Además, se sabe que el costo de dichos padecimientos es alto;

se tiene documentado que las personas con depresión pierden hasta 2.7 días de trabajo, más que aquellas con otro tipo de enfermedades crónicas, y que tanto la depresión como la ansiedad repercuten en una pérdida anual de un billón de dólares en la economía global. Esto se debe a que una persona ansioso depresiva detona un problema en cadena desde los hogares, al perder una fuente de ingresos, desde las empresas por la baja productividad de los empleados, y hasta los gobiernos al pagar incapacidades e incremento en los servicios de salud.³

En otro estudio realizado a una población abierta que incluyó a 781 personas, que abarcó diferentes estados de la República Mexicana, se les aplicó una escala de depresión, ansiedad y estrés versión reducida (DASS-21), que evalúa la presencia e intensidad de estados afectivos. En el estudio se encontró que durante el confinamiento los niveles de depresión moderados y severos comprendieron a 27.5%. Este porcentaje fue similar a un estudio realizado en China en el que reportaron 27.1%, no obstante, esta muestra mexicana reportó uno de los valores más elevados hasta el momento a nivel mundial, sólo precedido por Italia, que demostró niveles depresivos en 32.4% de su población. En cuanto a los niveles de ansiedad (30.9%), los resultados fueron semejantes al estudio realizado también en China (28.8%), pero fueron superiores a los hallazgos obtenidos en España (18.54 a 21.6%) e Italia. Respecto al estrés (21.2%), los niveles fueron superiores a la mayor parte de los estudios revisados, excepto Italia con 26.8% (Aspera-Campos, 2021). La ansiedad fue la alteración emocional más elevada en comparación con la depresión y el estrés, que concordó con estudios previos.⁵

El incremento en los niveles depresivos en México durante el confinamiento puede atribuirse al efecto del aislamiento y los resultados fueron muy similares a los reportados en España, en donde los niveles promedios de la población aumentaron conforme experimentaban el encierro.⁶ Es importante señalar que ni las condiciones favorables, como la seguridad de un salario, determinaron contener los niveles de depresión, lo cual confirma que el daño psicológico causado por el confinamiento, por la percepción de pérdida de libertad, incertidumbre, aburrimiento y la separación de los seres queridos repercute en la salud mental. El aspecto preocupante es que a largo plazo y en condiciones extremas, el confinamiento desencadena la presencia de enfermedades mentales graves, intento de suicidio y autolesiones,³ o el consumo de sustancias nocivas para la salud.

Uno de los resultados de mayor interés fue que el grupo de jóvenes (18 a 25 años), mostraron durante el confinamiento aumentos significativos de depresión, ansiedad y estrés en comparación con los otros grupos de edad, esta vulnerabilidad aumenta el riesgo de que los jóvenes tomen medidas de afrontamiento poco adecuadas para su salud y los hace más susceptibles a exacerbar otros síntomas en el futuro.

En resumen, se puede considerar, que los factores que incrementaron el riesgo de depresión durante la pandemia se expresaron mayormente en las mujeres 1.76 veces, carecer de salario 1.4. Resultados similares se obtuvieron en el modelo de estrés: ser mujer incrementa 1.6 veces el riesgo, no tener salario seguro 1.4 y ser casado 1.57 veces. Finalmente, las mujeres formaron parte del grupo vulnerable al mostrar promedios más elevados de depresión, ansiedad y estrés.³

El brote de la COVID-19 resulta estresante para la mayoría de las personas. El temor y la ansiedad que causa esta enfermedad pueden ser agobiantes y generar emociones fuertes, tanto en adultos como en niños. La forma en que la población responde al brote depende de sus antecedentes, de los aspectos que los diferencian de otros individuos y de la comunidad en la que vive; no obstante, las personas que pueden tener una reacción más fuerte al estrés, en una crisis de este tipo, incluye a ciertos grupos poblacionales más vulnerables (Figura 12.1).⁸

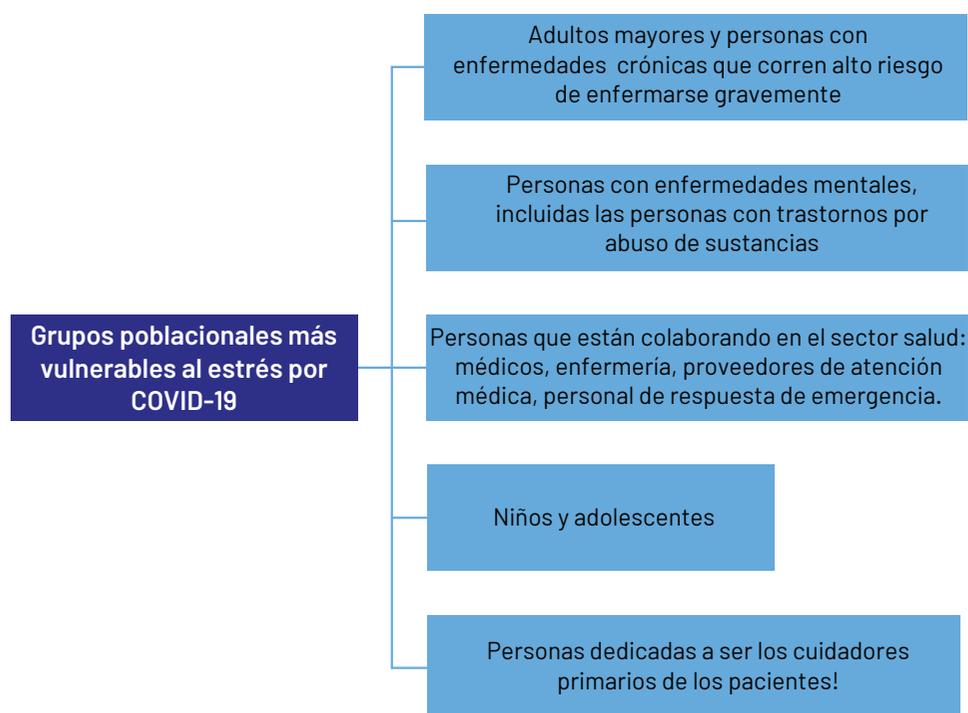


Fig. 12.1. Clasificación de grupos poblacionales más vulnerables al estrés por la patología de COVID-19.⁸

Hernández refiere que la pandemia, al afectar a toda la sociedad, puede ocasionar afecciones psicosociales en los individuos haciendo que se sientan estresados y preocupados. Así mismo, las medidas de control que se llevan a cabo pueden llevar a un miedo generalizado a la población, y pueden conducir a la estigmatización social de los pacientes, de sus familiares y del personal sanitario que los atiende, todo ello con sus consecuencias psicológicas.

La crisis ocasionada por la pandemia impactó la actividad social, las interacciones y los comportamientos en múltiples niveles. Emocionalmente, las actividades de distanciamiento social y autoaislamiento ocasionaron problemas de salud mental, ansiedad, estrés y depresión. Todos estos aspectos aunados a la cuarentena agravaron la salud mental de la población; al mismo tiempo que dicha situación también afectó al personal de la salud de manera importante.

Por todo lo antes mencionado es de vital importancia que los médicos de primer contacto estén preparados no sólo para identificar si alguien se encuentra vulnerable o en situación de riesgo, sino que conozca de qué forma brindar un apoyo

a quien padezca alguna de estas alteraciones. Por ello se sugiere que se capaciten para aplicar la escala de depresión, ansiedad y estrés versión reducida (DASS-21), que está conformada por 21 reactivos subdivididos en tres subescalas: depresión (3, 5, 10, 13, 16, 17 y 21), ansiedad (2, 4, 7, 9, 15, 19 y 20) y estrés (1, 6, 8, 11, 12, 14 y 18). En la versión adaptada en México mostró buena fiabilidad con Alfa de Cronbach de 0.86 para el cuestionario general: 0.81 para depresión, 0.79 ansiedad y 0.76 para estrés.

Las sumatorias se clasifican en cinco categorías, para depresión: normal (0 a 9), leve (10 a 12), moderada (13 a 20), severa (21 a 27) y extremadamente severa (28 a 42). Ansiedad: normal (0 a 6), leve (7 a 9), moderada (10 a 14), severa (15 a 19) y extremadamente severa (20 a 42). Finalmente, estrés: normal (0 a 10), leve (11 a 18), moderado (19 a 26), severo (27 a 34) y extremadamente severo (35 a 42).

Mientras que el paciente se encuentre dentro de los rangos normal-leve ellos tienen la capacidad de manejar adecuadamente los síntomas, pero una vez que ellos se encuentran en puntaje de moderado-severo se recomienda que los refieran con el psicólogo para que pueda brindarle herramientas para poder salir adelante y si los síntomas son muy severos se recomienda incluso solicitar apoyo al médico psiquiatra para hacer sinergia y sacar entre ambos al paciente de la crisis.

Bibliografía sugerida

1. *COVID-19 Tablero México [Internet]*. Obtenido de COVID-19 Tablero México 2020: <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView>
2. Wang J, W. J. The psychological Impact of COVID-19. *Yonsei Med J* 2020; 61(5), 438-440. doi:org/10.3349/ymj.2020.61.5.438
3. Aspera-Campos, T. L.-H.-C. Niveles de depresión, ansiedad y estrés en una muestra mexicana durante el confinamiento por COVID-19. *Revista de Psicología y Ciencias del Comportamiento de la Unidad Académica de Ciencias Jurídicas y Sociales* 2021; 12(1), 46-57.
4. Bautista Rodríguez LM, A. V. (2016). Percepción de los familiares de pacientes críticos hospitalizados respecto a la comunicación y apoyo emocional. *Rev Cuid* 2020; 7(2), 1297-1309. doi:org/10.15649/cuidarte.v7i2.330

5. **Ruiz-Aguilar, C. A.-H.-R.** Ansiedad en familiares de pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax* 2021; 80, 50-54.
6. **Ruscio, A. M.-G.-H.** Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(5), 465-475.
7. **Ozamiz-Etxebarria, N. D.-S.-G.-M.** Niveles de estrés, ansiedad y depresión en la primera fase del brote del COVID-19 en una muestra recogida en el norte de España. *Cadernos de Saúde Pública* 2020; 36.
8. **Hernández Rodríguez, J.** (2020). Impacto de la COVID-19 sobre la salud mental de las personas. *Medicentro Electrónica* 2021; 24(3), 578-594.

“Los datos no son información, la información no es conocimiento.”

Clifford Stoll, astrónomo y escritor.

“El auténtico genio consiste en la capacidad para evaluar información incierta, aleatoria y contradictoria.”

Winston Churchill, estadista

“Como líder debes tener la habilidad de asimilar información nueva y entender que puede haber un punto de vista diferente.”

Madeleine Albright, estadista.

Cada vez se menos de enfermedades, pero se mas acerca de los enfermos.

Dr. Raoul Fournier.



Mexico
Chapter

